

**Ateroszklerotikus arteria carotis interna szűkületben
szenvedő betegek vizsgálata
funkcionális transzkraniális Doppler ultrahang
módszerekkel**

Doktori értekezés

Dr. Magyar-Stang Rita

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágotthai János Idegtudományi tagozat



Témavezető: Dr. Debreczeni Róbert, Ph.D.,
egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Pánczél Gyula, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Gyánó Marcell, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi tanár
Tagok: Dr. Szeberin Zoltán, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Csányi Attila, Ph.D., főorvos

Budapest
2024

Bevezetés

Az arteria carotis interna (ACI) ateroszklerotikus szűkületének prevalenciája átlagosan 5-7.5 % az idős korosztályban. Az agyi iszkémiás infarktus a fejlett országokban vezető morbiditású és mortalitású kórkép, amelynek egyik meghatározó kockázati tényezője az ACI ateroszklerotikus szűkülete. A szélütést elszenvedett betegek fele elveszti önellátási képességét, gondozásuk jelentős anyagi és fizikai megterhelést jelent mind a családoknak, mind a társadalomnak.

Szignifikáns ACI stenosisnak a 70%-ot meghaladó lumenszűkületet nevezünk, amelynek klinikai következményei súlyosságában jelentősek a különbségek. Aszimptomás ACI szűkületben az ateroszklerotikus plakk felszínét ép endotél borítja, így trombogénitása nem jelentős. Szimptomás ACI szűkületben az instabillá váló plakk felszíne exulcerált, trombogénitása fokozódik, a tromboembolizáció kockázata magas, emellett a hemodinamikai zavar agyi hipoperfúzióhoz vezethet, amely elsősorban az artériás határzónákban növeli meg a definitív szöveti iszkémia kockázatát.

Az iszkémia veszélyét bizonyítottan növeli a korábbi agyi embolizáció ténye, tünetmentes agyi infarktus, a szűkület rapid progressziója, korábbi ellenoldali carotis eredetű iszkémiás neurológiai tünet és a szűkületet előidéző plakk instabilitása. Szintén növeli az agyi infarktus kockázatát, ha a transcranialis Dopplerrel meghatározott cerebrovaszkuláris reaktivitás beszűkült és/vagy mikroembóliás szignálok detektálhatók. Habár a kockázatot növelő tényezők ismertek, az aszimptomás ACI szűkületben szenvedő, feltehetően megnövekedett cerebrális infarktus kockázatú betegek azonosításának

nincs a mindennapi klinikai gyakorlatban egységesen alkalmazott módszere.

A cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) becslésére több módszert dolgoztak ki, mint a HV-apnoe, acetazolamid tesztek. A common carotid artery compression teszt (CCC teszt) szintén validált módszer a CVR mérésére, amely során a carotis communis-on végzünk manuális kompressziót 10 másodpercig, mialatt az azonos oldali ACM-ben TCD-rel az áramlás sebességét regisztráljuk. A kompresszió megszüntetése után megtartott reaktivitás mellett gyors és jelentős áramlási sebességnövekedés (blood flow velocity – BFV) figyelhető meg, amely a tranziens hiperémiás válasz. Csökkent CVR-t jelent korábbi tanulmányok eredményei alapján a 10%-nál kisebb BFV emelkedés.

A CVR több szabályozó mechanizmus, - mint a miogén autoreguláció, neurogén és kémiai szabályozás - eredményeként megvalósuló agyi arteriola dilatációt vagy kontrakciót jelenti, amelynek következtében a különböző behatások ellenére az agyi vérátáramlás közel állandó. ACI szűkület miatti krónikus és kritikus hipoperfúzióban az agyi rezisztencia erek tartósan, maximálisan dilatáltak, és ennek tartós fennállása a CVR teljes kimerüléséhez vezet. Az ACI stenosis fokozó vaszkuláris kockázati tényezők egyúttal az agyi rezisztenciaerek szerkezeti károsodását is kiváltják, ami szintén rontja az agyi vazoreaktivitást. Az ateroszklerotikus ACI stenosis többféle klinikai megnyilvánulási formája ismert: ilyen a kognitív hanyatlás, az akut vagy krónikus agyi iszkémia és az optikus iszkémiás szindróma. E kórképek patomechanizmusa az ACI stenosis által okozott hipoperfúzió és/vagy tromboembolizáció. A károsodott

CVR e klinikai szindrómák megnyilvánulási formáit tovább súlyosbítja.

A cerebrális keringésen túl a retinális keringés tanulmányozása is lényeges, ugyanis a cerebrális és retinális keringés anatómiai, élettani és fejlődéstani hasonlóságokat mutatnak. A retina vérellátását is az ACI biztosítja. Az a. centralis retinae látja el a retina belső rétegét intraretinálisan további két hálózatot alakítva ki. A retina külső rétegét a ciliáris artériákból származó choroideális vagy uveális rendszer látja el.

Célkitűzések

Az első vizsgálatot két egymáshoz kapcsolódó hipotézis tesztelésére végeztük: feltételeztük, hogy a szimptomás és aszimptomás ACI stenotikus betegek cerebrovaszkuláris reaktivitása különbözik, valamint variációs Willis-kör esetében a féltekék közötti véráramlási kompenzáció csökkent.

A második vizsgálatnál a célunk az volt, hogy jellemezzük a cerebrovaszkuláris reaktivitást és a retina vaszkuláris denzitásváltozásait jelző paramétereket, és felmérjük, van-e összefüggés e változók között ateroszklerotikus ACI stenosisban szenvedő idősebb felnőtteknél.

Módszerek

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által jóváhagyott etikai engedély birtokában végeztük (SE-RKEB, protokoll azám: 256/2018), és azt a ClinicalTrials.gov online adatbázisban regisztráltuk (azonosító: NCT03840265). A Semmelweis Egyetem

Érsebészeti és Endovaszkuláris Tanszéken ACI stenosis miatt vizsgált betegeket konszekutívan válogattuk be 2019. január 1. és 2021. szeptember 30. között. A kontroll csoportba ACI stenosis és vaszkuláris kockázat nélküli 50 év feletti személyeket válogattunk be. A kontroll személyeket a klinikán terjesztett szórólapok segítségével és szóbeli figyelemfelhívás útján toboroztuk. A vizsgálatokat írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően végeztük el.

TCD vizsgálati protokoll

A TCD vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumában végeztük. Kétoldali, a temporális akusztikus ablakra rögzített TCD transzducereket alkalmaztunk az ACM vérátáramlási sebesség meghatározására maximális szignálerősség mellett 50-55 mm mélységben, nyugalmi, félülő helyzetben. Folyamatos (beat-to-beat), non-invazív artériás vérnyomás monitorozást arteria radiális applanációs tonométerrel végeztük, a szenzort az ellenoldali felkari mandzsettával mért artériás vérnyomáshoz kalibráltuk. Einthoven II. szerinti elektrokardiográfiát (EKG) vezettünk el a szívfrekvencia regisztrálására.

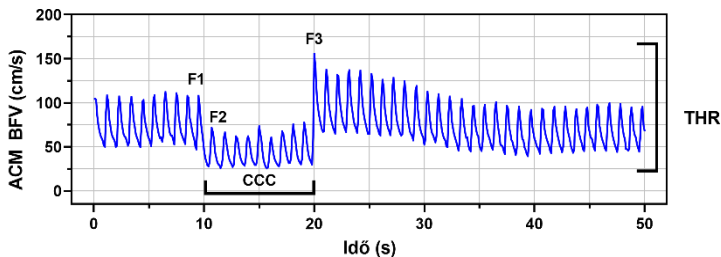
A kiindulási (baseline - BL) regisztrációt minimum 15 perces nyugalmi periódust követően végeztük. Minden tesztet megelőzően a radiális arteria vérnyomását a felkari értékhez kalibráltuk. A tesztek alatt betegeket folyamatosan klinikailag is monitoroztuk az esetlegesen fellépő panaszok azonnali észleléséhez.

A reprodukálhatóság és a megfelelő jel-zaj arány érdekében a tesztek minimum 3 alkalommal ismételtük, a további feldolgozáshoz a mérés technikailag legjobb és a

legnagyobb válaszarányú regisztrátumot használtuk fel. Az inadekvát carotis kompresszió vagy nem megfelelő beteg kooperáció a CCC teszt értékelését torzíthatja, így korábbi tanulmányok alapján a minimum 40%-os BFV csökkenés bekövetkezésekor tekintettük a carotis kompressziót effektívnek. A kompressziót 10 másodpercig alkalmaztuk szakirodalmi adatokra hagyatkozva, amelyek szerint a 10 másodperces kompresszióval elérhető a maximális THR.

A vizsgálati periódus alatt 169 potenciális betegből 82-t válogattunk be, 87 beteget a kizárási kritériumok miatt nem értékeltünk, 36 beteg vizsgálatát a hiányzó vagy nem megfelelő minőségű inszonációs ablak miatt kényszerültünk mellőzni. Az első vizsgálatban így végül 46 beteg és 5 kontroll személy CCC vizsgálatát végeztük el. A második vizsgálat betegcsoportját 24 beteg alkotta, akiknél CCC tesztet és OCTA vizsgálatot egyaránt végeztünk.

A baseline-t (F1) a CCC tesztet megelőzően mért 10 másodperc átlag BFV értékével definiáltuk. Az F2 pont a kompresszió kezdetén mért BFV értéknek felel meg. Az F3 a korai, felengedést követően közvetlenül kialakult BFV-t jelzi. Amennyiben az F3 a felengedést követően a maximális BFV értéket adta, a reakciótípust a korábban publikált adatok alapján élettani THR-nek tekintettük. (1. ábra)



1.ábra A tranziens hiperémiás válasz regisztrálása az azonos oldali arteria cerebri mediában transzkranialis Dopplerrel. ACM= arteria cerebri media; BFV= blood flow velocity, vérátáramlási sebesség; CCC= common carotid artery compression test; carotis communis kompressziós teszt; THR= transient hyperemic response, tranziens hiperémiás válasz

A betegek egy csoportjában a maximális BFV nem azonnal a felengedést követően alakult ki, hanem 5-12 szív ciklussal később (F4), amely reakció típusát késői tranziens hiperémiás válasznak (delayed transient hyperemic response - DTHR) neveztük el.

A tranziens hiperémiás válaszarány (transient hyperemic response ratio – THRR) meghatározásakor a CCC-t követően közvetlenül mérhető BFV-t viszonyítottuk a kiindulási (baseline) értékhez. A késői THRR (DTHRR) meghatározásakor az F4 értéket viszonyítottuk a nyugalmi (baseline) értékhez. Az ACM BFV értékének 10%-os növekedése esetén intakt dilatációs cerebrális vazoreaktivitás feltételezhető, így a betegeket THRR értékük alapján intakt ($THRR \geq 10\%$) és csökkent vazoreaktivitású ($THRR < 10\%$) csoportokba osztottuk.

A cerebralis artériás rezisztenciát (CAR) az artériás vérnyomásátlag és a BFV átlag hányadosaként definiáltuk, a CAR tehát figyelembe veszi a szimultán vérnyomásváltozásokat is és az áramlási rezisztenciát jellemzi. A CAR értékét meghatároztuk az F1, F3 és F4 pontokon, illetve a CAR-THRR és CAR-DTHRR paramétereket a THRR-val azonos számítási módszerrel. A kompresszió utáni minimum rezisztencia értéket (CAR F3 és CAR F4) viszonyítottuk a kiindulási baseline CAR értékhez (CAR F1). CAR-THRR értéket minden betegnél meghatároztuk, CAR-DTHRR értékeket a késői reakciót mutató betegeknel határoztuk meg. A manuális kompresszió megszüntetését követően a BFV kiindulási értékre való visszatéréséig eltelt időt (returne to baseline [RTB]) másodpercben adtuk meg. A Willis-kör szerkezetét CT-angiográfia alapján két tapasztalt, egymástól függetlenül értékelő neuroradiológus elemezte. A Willis-kör szegmenseit - korábbi tanulmányok definícióit követve - normál (átmérő >0.8 mm), hipopláziás (átmérő < 0.8 mm) és apláziás (nem vizualizálható) típusok szerint klasszifikáltuk. Variációs (compromised) Willis-kör esetén az anterior vagy posterior szegmensek közül legalább egy apláziás vagy hipopláziás volt, míg a komplett Willis-köri csoportban minden szegmens azonosítható volt.

OCTA vizsgálati protokoll

Az OCTA vizsgálatokat munkacsoportunk a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján végezte. A vizsgálatból kizáró tényezőnek tekintettük a makula degenerációt, glaukómát, vitreomakuláris betegségeket, korábbi

intraokuláris anti-VEGF injekciós kezelést, klinikailag szignifikáns média opacitást, nisztagmust. A méréseket a korábban validált AngioVue 178 OCTA készülékkel végeztük a SSADA (split-spectrum amplitudedecorrelation angiography) szoftver algoritmus felhasználásával. Felvételeket készítettünk a makuláris, a papilláris és a peripapilláris régióról. A készülék szoftvere a képminőséget 10 pontos skálán értékelte, a statisztikai elemzésekben csak a minimum 5 pontos képminőségű eredményeket dolgoztuk fel. A mozgási műterméket (ér diszkontinuitás, érduplikátum, zaj), szegmentációs hibát vagy projekciós műtermékeket tartalmazó felvételeket nem vettük figyelembe. A retinalis vaszkuláris hálózat jellemzésére alkalmazott változó az érsűrűség (vessel density – VD). A VD kifejezi a vaszkularizációt a szkeletonizált képeken. A VD-t meghatároztuk a papilla (P) 4.5×4.5 mm-es teljes területén (whole image – WI) az összes értípusra (VDP-WI_{all}) és szelektíven a kiserekre vonatkozólag (VDP-WI_{small}). A VD-t a peripapilláris régió (PP) területén a vakfoltra centralizált 2.5 mm-es belső és 4.5 mm-es külső átmérőjű körsávnak megfelelően mértük. Hasonlóan a papillához, a VD-t a PP területén is az összes értípusra (VD-PP_{all}) és szelektíven a kiserekre vonatkozólag (VD-PP_{small}) határoztuk meg. A makula 3x3mm-es szuperficiális (VDM_{spf}) és mély (VDM_{deep}) rétegében szintén VD meghatározást végeztünk.

A statisztikai próbákat a TIBCO Statistica 13.5.0 programmal, az adatok, eredmények ábrázolását a Prism GraphPad programmal végeztük. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ -nél határoztuk meg. A folytonos változók normalitását a Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük.

A normál eloszlású folytonos változók többcsoportos összehasonlítását egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) és post-hoc Tukey teszttel, kétszempontos ANOVA esetén Bonferoni korrekcióval végeztük. A nem normál eloszlású folytonos változók csoportjait Mann-Whitney U teszttel és Kruskal-Wallis teszttel hasonlítottuk össze. A nem normál eloszlású folytonos változók korrelációját a Spearmann korrelációs teszttel végeztük el. A kategorikus változók csoportjait χ^2 próbával vagy Fisher egzakt teszttel hasonlítottuk össze.

Eredmények

A CCC teszt komplex értékelése

Az első vizsgálati csoportot 46 beteg alkotta, 14 nő (átlag életkor: 69 ± 7.4 év) és 32 férfi (átlag életkor: 68 ± 6.8 év). A betegek egyharmada dohányzott, egyharmada cukorbetegségben szenvedett és 43 (93%) betegnek kezelt magasvérnyomás betegsége volt. Szimptomás ACI szűkületben 15 (33%) beteg szenvedett, 31 (67%) beteget aszimptomás ACI szűkülettel választottunk be. A kontroll csoportot 5 személy (átlag életkor: 63 ± 7.1 év) alkotta, 1 (20%) férfi és 4 (80%) nő. Egyik kontroll személy esetében sem volt ACI ateroszklerózis duplex ultrahang vizsgálattal kimutatható, vaszkuláris rizikófaktor (magasvérnyomás, cukorbetegség, diszlipidémia, dohányzás) egyik kontroll személynek sem volt. A CCC tesztek alatt diszkomfort vagy adverz reakció nem jelentkezett.

A szimptomás betegek körében szignifikánsan magasabb arányban (40%) volt variációs Willis-kör, az aszimptomás betegcsoportban ennek aránya 10%-ot tett

ki. A szimptomás betegcsoportban 27%-ban detektáltunk késői THR (DTHR) reakció típust, az aszimptomás betegek csoportjában a késői THR (DTHR) reakciótípus 58%-ban fordult elő.

A THRR, DTHRR és CAR-THRR mutatók szignifikánsan csökkent értéket adtak az ACI stenotikus betegcsoportokban a kontroll csoporthoz képest, azonban a szimptomás és aszimptomás betegek között nem mutatkozott különbség.

A 46 betegből 24 (52%) betegnél fiziológiás THR reakciótípust azonosítottunk és 22 (48%) esetben késői THR-t (DTHR) regisztráltunk. A demográfiai mutatók tekintetében a csoportok nem különböztek. Lényeges megfigyelésünk volt, hogy a késői THR csoportban szignifikánsan alacsonyabb THRR értékek adódtak, a betegeket szignifikánsan hosszabb RTB idő és magasabb baseline CAR érték jellemezte. A késői THR csoport mutatott szignifikáns asszociációt a vérnyomás csökkenésével és a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással, amit a THRR érték alapján dichotomizált csoportok (THRR \geq 10% esetén megtartott CVR; THRR<10% esetén csökkent CVR) szerint elemeztünk. A szívfrekvencia csökkenés tekintetében szignifikáns összefüggést nem azonosítottunk.

A RTB szignifikánsan hosszabb volt a késői THR (DTHR) csoportban a THR csoporthoz képest. A THRR értékek és az RTB közötti korrelációs vizsgálattal szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a két változó között. Az RTB tekintetében nem találtunk különbséget a szimptomás és aszimptomás betegek összehasonlítása, illetve a kontroll és a Willis-köri betegcsoportok között. Szignifikáns, negatív korrelációt igazoltunk a THRR,

CAR-THRR és RTB között. Szignifikánsan különböztek az RTB értékek a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitású csoportban, amit a THRR érték alapján dichotomizált érték (THRR \geq 10% esetén megtartott CVR; THRR $<$ 10% esetén csökkent CVR) szerint elemeztünk. A szívfrekvencia csökkenés és vérnyomás tekintetében szignifikáns összefüggést nem azonosítottunk.

A THRR értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoportban mind a komplett Willis-köri (p $<$ 0.01), mind a variációs Willis-köri betegcsoporthoz (p=0.02) képest.

TCD és OCTA paraméterek korrelációja

Szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a CAR-THRR és a peripapilláris régiók érsűrűsége között: VDPP_{small} (p= 0.003; Spearman r= -0.57), valamint a (VDPP_{all}) között (p= 0 .01; Spearman r= -0.48). Szintén szignifikáns, negatív korrelációt találtunk a CAR-THRR tekintetében a papilla régiói között: VDP-WI_{small} (Spearman korrelációs teszt, p=0 .01; Spearman r= -0.52) és a VDP-WI_{all} (Spearman korrelációs teszt, p=0 .02; Spearman r= - 0.45). A többi vizsgált változók között nem találtunk korrelációt.

Megbeszélés

Részletesen elemeztük a CCC teszt alatt az arteria cerebri mediában bekövetkező vérátáramlási-sebesség változásokat. Számos esetben eltérő mintázatot figyeltünk meg az ACI stenotikus betegek alcsoportjában, ahol a BFV emelkedés maximuma a hiperémiás fázisban nem közvetlen a felengedést követően jelentkezett, hanem 5-12 szív ciklussal azt követően. Ezt a késői tranzienst hiperémiás választ (delayed transient hyperemic response

(DTHR) a betegek közel felében (48%) tapasztaltuk. Úgy gondoljuk, hogy ezt a jelenséget több folyamat együttes hatása idézheti elő, úgy, mint nyomás- és áramlásindukált vazoregulációk. Mindezek miatt tovább vizsgáltuk, hogy a késői BFV csúcs mutat-e összefüggést más statikus és dinamikus BFV paraméterekkel. A CCC által előidézett BFV maximumokban (korai THRR [F3] és késői DTHRR [F4] között) különbséget nem találtunk, azonban a DTHR csoportban szignifikánsan alacsonyabb korai maximális BFV csúcs (F3) volt mérhető. A DTHRR prolongált maximális BFV-val és megnyúlt RTB-nal járt, mindkét jelenséget a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás markerének tekintjük. A CCC megszüntetését követő azonnali szignifikáns BFV emelkedés magas THRR-t eredményezett, amelyet gyorsan lezajló, valószínűleg áramlásindukált vazokonstrikció követett, amit jellemezni lehet a BFV rendeződés idejével (RTB). Az RTB-t tehát a konstrikciós vazoreaktivitás jellemzésére alkalmas változónak tartjuk. Feltételezésünket alátámasztani látszik, hogy a korrelációs analízis szerint a prolongált RTB, amelyet a késleltetett vagy hiányzó hiperémia tükrözött, a csökkent dilatatív cerebrovaszkuláris reaktivitással volt asszociált. A másik lehetséges magyarázat, hogy míg a kisebb BFV emelkedés csökkent dilatációs cerebrovaszkuláris reaktivitásra utal, a prolongált RTB kompenzációt jelez, elhúzódó, de a szöveti igényeket mégis kielégítő hiperémiás mechanizmust a CCC által kiváltott hipoperfúzióra adott válaszként. Mivel a csökkent dilatációs cerebrovaszkuláris reaktivitás a prolongált RTB-vel mutatott szoros összefüggést, felvetjük az RTB potenciális jelentőségét a

beszűkült cerebrovaszkuláris reaktivitás igazolásában és használhatóságát a vazoreaktivitás kvantifikálásában.

A számítások során tekintetbe vettük az artériás áramlási rezisztenciát, amelyet az artériás vérnyomás/MCA BFV hányadosával fejeztünk ki és cerebrális artériás rezisztenciának nevezünk (CAR). A CCC-t követően a CAR értéke a maximális cerebrális vazodilatációt reflektálva a baseline értékhez képest alacsonyabb értékű, jelezve a dilatatív autoregulációs kapacitást. A CAR adatok a jelen vizsgálatban szignifikánsan csökkent autoregulációs kapacitást igazoltak a DTHR csoportban. A rezisztencia változása magába foglalja a párhuzamosan bekövetkező és a károsodott agyi autoreguláció miatt nem elhanyagolható jelentőségű szisztémás vérnyomásváltozásokat is, így az agyi vazoreaktivitás értékelésének komplexebb és hitelesebb jellemzője.

A megfigyelt kóros szívfrekvencia és artériás vérnyomásváltozások a kardiovaszkuláris autonóm idegrendszer diszregulációjára, a baroreflex érzékenység csökkenésére utaltak. Az artériás vérnyomás szabályozásában meghatározó a carotis sinusban elhelyezkedő baroreceptorok tevékenysége. Ateroszklerózisban az ACI fala merevvé válik és a jelentősen csökkent rugalmasság rontja a mechanikai ingerek baroreceptorra való transzdukcióját, afferens jellegű baroreflex diszfunkciót eredményezve. A vizsgált betegek csökkent receptorérzékenységének magyarázata lehet tehát, hogy ateroszklerózisuk következtében károsodott érfali disztenziabilitásuk kardiovaszkuláris autonóm zavart idézett elő.

A korábbi tanulmányok eredményei alapján használt THRR mutató a cerebrális kiserek dilatációs kapacitásán alapul. Ennek alapja, hogy a kompresszió miatt létrejött hipoperfúzió miatt a rezisztencia erek dilatálnak, minél kifejezettebb a dilatáció, azaz a dilatációs reaktivitás, annál magasabb BFV értéket regisztrálunk a felengedéskor TCD-rel. Ezzel szemben az általunk definiált RTB mutató a dilatációval ellentétes reakciót, a konstriktós választ jellemző paraméter. Az RTB tehát a tranziens hiperémiás válasz konstriktós komponensének mechanizmusát jellemzi. A THRR értékével talált szignifikáns negatív korreláció és a DTHR csoportot jellemző szignifikánsan hosszabb reakció idő (RTB) alapján vetjük fel az RTB jelentőségét a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás kifejezésében ACI stenotikus betegek körében.

Lényeges tényező az életkor (öregedés) negatív hatása, amely megnyilvánul mind a cerebrális mikrocirkulációban, mind a kardiovaszkuláris autonóm szabályozásban, amely valószínűleg hozzájárult a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitáshoz és az agyi vérátáramlás diszregulációjához. Az ateroszklerózissal kísért cerebrovaszkuláris öregedés celluláris és molekuláris mechanizmusai többértékűek. Magukba foglalják a kalcium jelátviteli út diszregulációját és a miogén diszfunkciót a simaizomsejtekben, az endotél diszfunkciót, az extracelluláris mátrix változásait, a gyulladásos érfalstatuszt, a strukturális átépülést (remodeling), és a cerebrális mikroerek számának csökkenését.

Az első vizsgálat célkitűzése az arteria carotis interna stenosis cerebrális hemodinamikára gyakorolt

hatásának vizsgálata volt szimptomás és aszimptomás betegek körében. Eredményeink igazolták, hogy az ACI ateroszklerózis csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitással asszociált, megerősítve korábbi tanulmányok eredményeit. A szimptomás ACI stenotikus betegek körében nagyobb arányban találtunk variációs Willis-kört, amelynek jelentősége lehet a szűkület kedvezőtlenebb klinikai megnyilvánulásában. Hipotézisünkkel ellentétben nem találtunk különbséget a cerebrovaszkuláris reaktivitás és a Willis-köri morfológiai megoszlás tekintetében a szimptomás és aszimptomás betegek között.

A második vizsgálatunkban igazoltuk az ACI stenosisal járó a jelentősen csökkent a cerebrovaszkuláris válaszkészséget CCC teszt eredményei alapján, a csökkent a retinális érsűrűséget és a szoros korreláció fennállását a cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális vaszkuláris változók között. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy hasonló patomechanizmus vezet az ateroszklerotikus cerebrális és retinális vaszkuláris változásokhoz, amelyet első alkalommal vizsgáltunk ACI stenotikus betegcsoportban TCD és OCTA modalitások alkalmazásával. A retinális mikrovaszkuláris rendszer egyedi lehetőséget biztosít a cerebrális kísérbetegségek és a vaszkuláris kognitív hanyatlás patogenézisének tanulmányozására, mivel a cerebrális és retinális keringés anatómiai, élettani és fejlődéstani hasonlóságokat mutat, így feltételezhető, hogy a patológiás mikrovaszkuláris folyamatok is hasonlóak, így a retinális érrendszer vizsgálata potenciálisan felhasználható lehet az ACI stenosis következtében kialakult cerebrális keringési változások non-invazív követésére.

A retina idegsejtjeinek eloszlása különbözik a retina rétegeiben és az egyes okuláris topográfiai régiókon belül is, így az intraretinális oxihemoglobineloszlás és oxigénextrakció, ezáltal az érsűrűség jelentős heterogenitása figyelhető meg humán és állatkísérletes modellekben.

Következtetés

Vizsgálatunkban korábbi tanulmányok eredményeivel összhangban csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást, csökkent retinális érdenzitást és a szimptomás betegek körében magasabb arányú variációs Willis-kört találtunk ateroszklerotikus ACI szűkületes betegcsoportban. Hipotézisünkkel ellentétben a Willis-köri anatómiai variációk és a cerebrovaszkuláris reaktivitás nem mutatott kapcsolatot a jelen vizsgálati csoportban. A CCC teszt által kiváltott tranzienst hiperémiás válasz komplex értékelésekor az a. cerebri media vérátáramlási értékeit, rezisztenciaváltozásait, a szisztémás vérnyomás és szívfrekvenciaváltozásokat együttesen elemeztük. A retinális érdenzítés meghatározását OCTA modalitással mértük fel és vetettük össze a TCD-rel meghatározott cerebrovaszkuláris reaktivitási eredményekkel, így elsőként kombinálva a két vizsgálóeljárást ateroszklerotikus ACI szűkületes betegek körében.

A jelen tanulmány alapján eredeti megfigyeléseink, a késői tranzienst hiperémiás válasz (delayed transient hyperemic response – DTHR), a kiindulási értékre való visszatérési (returne to baseline - RTB) idő és a cerebrális artériás rezisztencia tranzienst hiperémiás válasz arány (cerebral arterial transient

hiperemic response ratio – CAR-THRR) jelenségeit részletesen leírtuk, elemeztük és értelmeztük. A DTHR, RTB és CAR-THRR indexeket alkalmasnak találtuk a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás kimutatására. Emellett szoros korrelációt találtunk a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás és a retinális érsűrűség között.

Eredményeink további translációs és klinikai jelentősége a két diagnosztikus (TCD és OCTA) eszköz kombinált felhasználása, ami segíthet az ACI hipoperfúzió talaján fellépő magas iszkémiás kockázatú betegek azonosításában. A két technika a jövőben kiegészítheti, vagy helyettesítheti egymást, amikor a technikai limitációk nem teszik lehetővé egyikük kivitelezését.

Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Magyar-Stang R, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Csipo T, Ungvari Z, Sótónyi P, Varga A, Horváth T, Bereczki D, Koller A, Debreczeni R. Assessment of cerebral autoregulatory function and inter-hemispheric blood flow in older adults with internal carotid artery stenosis using transcranial Doppler sonography-based measurement of transient hyperemic response after carotid artery compression. *Geroscience*. 2023;45(6):3333-57.

Magyar-Stang R, István L, Pál H, Csányi B, Gaál A, Mihály Z, Czinege Z, Sótónyi P, Horváth T, Koller A, Kovács I, Debreczeni R. Impaired cerebrovascular reactivity correlates with reduced retinal vessel density in

patients with carotid artery stenosis: Cross-sectional, single center study. *PLoS One*. 2023;18(9):e0291521.

Egyéb publikációk

Magyar-Stang R, Palotai ML, Tamás G, Kárpáti J, Barsi P, Bereczki D, Gunda B.B. Bilateral simultaneous thalamic hematomas - Unusual presentation of intracerebral hemorrhage: A case report. *Heliyon*. 2023;9(10):e20622.

Mihály Z, István L, Czakó C, Benyó F, Borzsák S, Varga A, **Magyar-Stang R**, Banga PV, Élő Á, Debreczeni R, Kovács I, Sótonyi P. The Effect of Circle of Willis Morphology on Retinal Blood Flow in Patients with Carotid Stenosis Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med*. 2023;12(16).

Gyongyosi B, **Magyar-Stang R**, Takacs T, Szekely E, Illes Z, Nilsson C, Gyorke T, Barsi P, Juhasz D, Banky B, Bereczki D, Honnorat J, Gunda B. Paraneoplastic Kelch-like protein 11 antibody-associated cerebellar and limbic encephalitis caused by metastatic "burned-out" seminoma - A scar(r)y phenomenon. *J Neuroimmunol*. 2023;378:578073.

Takács TT, Berki Á, Böjti PP, **Stang R**, Fritz-Reunes PA, Schnekenberg L, Siepmann T, Pintér A, Szatmári S, Bereczki D, Gunda B. The impact of SARS-CoV-2 infection on the outcome of acute ischemic stroke-A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282045.

Gunda B, Neuhaus A, Sipos I, **Stang R**, Böjti PP, Takács T, Bereczki D, Kis B, Szikora I, Harston G. Improved Stroke Care in a Primary Stroke Centre Using AI-Decision Support. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2022;12(1):28-32.

Gunda B, Sipos I, **Stang R**, Böjti P, Dobronyi L, Takács T, Berényi T, Futácsi B, Barsi P, Rudas G, Kis B, Szikora I, Bereczki D. Comparing extended versus standard time window for thrombectomy: caseload, patient characteristics, treatment rates and outcomes-a prospective single-centre study. *Neuroradiology*. 2021;63(4):603-7.

Böjti PP, Szilágyi G, Dobi B, **Stang R**, Szikora I, Kis B, Kornafeld Á, Óváry C, Erőss L, Banczerowski P, Kuczyński W, Bereczki D. Impact of COVID-19 on ischemic stroke care in Hungary. *Geroscience*. 2021;43(5):2231-48.

Böjti PP, **Stang R**, Gunda B, Sipos I, Bereczki D. [Effects of COVID-19 pandemic on acute ischemic stroke care. A single-centre retrospective analysis of medical collateral damage]. *Orv Hetil*. 2020;161(34):1395-9.

Bereczki D, **Stang R**, Böjti P, Kovács T. [Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus]. *Ideggyogy Sz*. 2020;73(05-06):171-5.