

Supraaorticus Erek Minimálinvazív Endovascularis Terápiája

Doktori Értekezés

Dr. Paukovits Tamás Mirkó

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Bérczi Viktor egyetemi tanár, DSc

Dr. Hüttl Kálmán egyetemi tanár, DSc

Hivatalos Bírálók:

Dr. Nagy Endre egyetemi docens, PhD

Dr. Vastagh Ildikó egyetemi adjunktus, PhD

Szigorlati Bizottság Elnöke:

Dr. Szabó Zoltán professzor emeritus, DSc

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Jámbor Gyula főorvos, DSc

Dr. Rudas Gábor egyetemi docens, DSc

Budapest

2013

If at first the idea is not absurd, there is no hope for it.

Albert Einstein

Tartalomjegyzék

Supraaorticus Erek Minimálinvazív, Endovascularis Terápiája

1. Rövidítések jegyzéke:	7
2. Bevezetés	10
2.1 <i>A témaválasztás bemutatása</i>	10
2.2. <i>A supraaorticus érrendszer anatómiája, keringésélettana</i>	11
2.2.1 Az arteria anonyma anatómiai lefutása és ágai:	12
2.2.2. Az arteria carotis communis anatómiai lefutása és ágai	13
2.3. <i>A carotis rendszer keringésélettana</i>	13
2.4. <i>A supraaorticus erek patológiája</i>	16
2.5 <i>A supraaorticus erek elváltozásainak tünettana</i>	18
2.5.1. Carotis rendszer szűkületének tünettana	18
2.5.2. Vertebralis rendszer tünettana	18
2.5.3. Intracranialis arteriák tünetegyüttese	18
2.5.4. Agyi akut, vagy krónikus funkciókiesést okozó differenciáldiagnózisok	19
2.6 <i>A supraaorticus erek patológiás elváltozásainak diagnosztikája</i>	21
2.6.1. Carotis ultrahangvizsgálat	21
2.6.2. Carotis Duplex Scan diagnosztika és általa vizsgált paraméterek rövid áttekintése	25
2.6.3. CT angiográfia (CTA) és MR angiográfia (MRA)	27
2.6.4. Angiográfia	27
2.7 <i>A supraaorticus erek lézióinak terápiás módszerei</i>	30
2.7.1. A proximalis arteria carotis communis és arteria carotis interna léziójának terápiája	30

2.7.2. Gyógyszeres kezelés - az atherosclerosis és stroke rizikófaktorainak terápiaja	30
2.7.3. Gyógyszeres kezelés – Antithromboticus terápia	32
2.7.4. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatioja symptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a konzervatív terápiával.	34
2.7.5. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatioja asymptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a konzervatív terápiával	34
2.7.6. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatioja symptomaticus és asymptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a minimálinvazív endovascularis terápiával	35
2.7.7. A carotis revascularisatiók eredményessége	38
2.7.8. Betegek kiválasztása carotis revascularisatio céljára. A carotis endarterectomia és percutan carotis intervenciók indikációja a 2012-es ajánlás szerint	38
2.7.9. Az arteria carotis interna endarterectomiáján átesett betegek periprocedurális gyógyszeres terápiájára vonatkozó aktuális ajánlások	40
2.7.10. Az arteria carotis ballon katéteres tágításán, vagy stent beültetéssel egybekötött ballon katéteres tágításban részesült betegek periprocedurális gyógyszeres és kiegészítő terápiájára vonatkozó aktuális ajánlások	40
3. Célkitűzések	41
3.1. <i>Problémafelvetés</i>	41

3.1.1. Problémafelvetés - Az arteria carotis communis stenosis és oclusio terápiája	41
3.1.2. Problémafelvetés - Az arteria anonyma stenosis és oclusio terápiája	42
3.2 <i>Saját kutatásaink célkitűzése</i>	43
3.2.1. A proximális arteria carotis communis percutan intervenciók retrospektív analízise	43
3.2.2. Az arteria anonyma percutan intervenciók retrospektív analízise	43
4. Módszerek és betegek	44
4.1. <i>A proximális arteria carotis communis intervenciók retrospektív analízisének módszerei és az intervenciók kivitelezése</i>	44
4.2. <i>Az arteria anonyma intervenciók retrospektív analízisének módszerei és az intervenciók kivitelezése</i>	50
5. Eredmények	54
5.1. <i>A proximális arteria carotis communis percutan intervenciók eredményei</i>	54
5.2. <i>Az arteria anonyma percutan intervenciók eredményei</i>	59
6. Megbeszélés	63
6.1. <i>Az arteria carotis communis percutan intravasculáris terápiájának megbeszélése</i>	63
6.1.1. A léziók eloszlása és etiológiája	64
6.1.2. Behatolás helye	64
6.1.3. Primer technikai és neurológiai sikerráta	65
6.1.4. Neurológiai szövődmények és mortalitás	67
6.1.5. Technikai szövődmények	67
6.1.6. Stent használat és neuroprotektív eszközök indikációs köre	68

6.1.7. Antithromboticus terápia	68
6.1.8. Nyitvamaradási arány	69
6.1.9. A vizsgálati módszereink korlátai	69
6.2. Az arteria anonyma percutan intravascularis terápiájának megbeszélése	71
6.2.1. A léziók eloszlása és etiológiája	74
6.2.2. Behatolás helye	74
6.2.3. Primer technikai és neurológiai sikerráta	75
6.2.4. Neurológiai szövődmények és mortalitás	75
6.2.5. Technikai szövődmények	76
6.2.6. Stent használat és neuroprotektív eszközök indikációs köre	76
6.2.7. Antithromboticus terápia	77
6.2.8. Nyitvamaradási arány	78
6.2.9. A vizsgálati módszereink korlátai	78
7. Következtetések	79
7.1. <i>A proximalis arteria carotis communis intervenciókból levont következtetések</i>	79
7.2. <i>Az arteria anonyma intervenciókból levont következtetések</i>	80
8. Összefoglalás	81
9. Summary	82
10. Irodalomjegyzék	83
11. Saját publikációk jegyzéke	101
11.1. <i>A disszertációhoz tartozó tudományos közlemények</i>	101
11.2. <i>A disszertációhoz nem tartozó tudományos közlemények</i>	102
12. Köszönetnyilvánítás	103

1. Rövidítések jegyzéke:

AA – Arteria Anonyma

ACA – Arteria Cerebri Anterior

ACAS – Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Trial (Study)

ACC – Arteria Carotis Communis

ACST – Asymptomatic Carotid Surgery Trial (Study)

ACE – Arteria Carotis Externa

ACI – Arteria Carotis Interna

ACM - Arteria Cerebri Media

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Study)

ACP – Arteria Cerebri Posterior

ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Pretax and Diamicron MR
Controlled Evaluation (Study)

AHA – American Heart Association – (amerikai kardiológus társaság)

ARR - Absolute Risk Reduction (teljes kockázatsökkenés)

AS – Arteria Subclavia

ASA – Acetylsalicylic Acide (acetil szalicilsav)

AV – Arteria Vertebralis

CABG – Coronary Artery Bypass Grafting (coronaria bypass sebészet)

CAS – Carotid Artery Stenting (arteria carotis stentelés)

CAVATAS - Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (Study)

CDS – Color Duplex Scan

CHARISMA - Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization
(Study)

CREST – Carotid Revascularisation Endarterectomy Versus Stenting Trial (Study)

CS – Carotid Surgery (carotis sebészet)

CT – Computerised Tomography (computer tomográfia)

CTA – Computerised Tomography Angiography (CT angiográfia)

DSA – Digital Subtraction Angiography (digitális szubtrakciós angiográfia)

ECST – European Carotid Surgery Trial (Study)

EDV – End Diastolic Velocity (végdiastolés áramlási sebesség)

EEA - Eversion Endarterectomy – (everziós endarterectomia)
FDA – Food and Drug Administration - U.S.A (élelmiszer és gyógyszerügyi hatóság - Egyesült Államok)
FMD – fibromuscularis dysplasia
ICSS – International Carotid Stenting Study (Study)
IMT – Intima –Media Thickness - (intima-media vastagság)
LIMA –Left Internal Mammary Artery – (bal arteria mammaria interna)
MACE – Major Adverse Cardiovascular Events – (súlyos cardiovasculáris esemény)
MATCH - Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (Study)
MI – Myocardial Infarction - (myocardialis infarctus)
MRI – Magnetic Resonance Imaging - (mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat)
MRA – Magnetic Resonance Angiography - (MR angiográfia)
NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (study)
NNT – Number Needed to Treat - (kezelendő betegek száma)
NE – Nemzetközi Egység
OR – Odds Ratio - (esélyhányados)
pACC – Proximalis Arteria Carotis Communis
PSV – Peak Systolic Velocity - (végszisztolés áramlási sebesség)
PTA – Percutaneous Transluminal Angioplasty (percután transluminaris angioplastica)
PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angiography - (percután transluminaris coronaria angioplastica)
rePTA – repeated/redone PTA - (megismételt PTA)
RIND – Reversible Ischaemic Neurologic Deficit - (Reverzibilis Ischaemiás Neurológiai Deficit)
SAPPHIRE - Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (Study)
SPACE - Stent Protected Angioplasty Versus Carotid Endarterectomy (Study)
TAG – Thrombocyt-Aggregáció Gátló (készítmények)
TIA – Transient Ischaemic Attack - (tranzien ischaemiás attack)

A dolgozatban használt terminológia

A határokon átívelő medicina nyelve latin és angol. Értekezésemben megkísérlem a latinos írásformát használni minden anatómiai, élettani és patológiai megnevezésnél. A latin, vagy angol szavak ragozásakor és toldalékolásakor magyar ragot adtam hozzájuk, célomul kitűzve, hogy a magyar szövegkörnyezetbe ezen a módon beolvasszam őket és egységesebb olvashatóságot biztosítsak, ezáltal elkerüljem a szövegkörnyezettől elütő, „idegen” érzést. A magyarban meghonosodott szavaknál, mint pl a diagnózis, típus, szenzitivitás...stb mesterkélt lenne latinos írásmódot erőltetni, így ettől eltekintettem. Reményeim szerint ezen alapelvek elősegítik a dolgozat élvezetes olvasását és érthetőségét.

2. Bevezetés

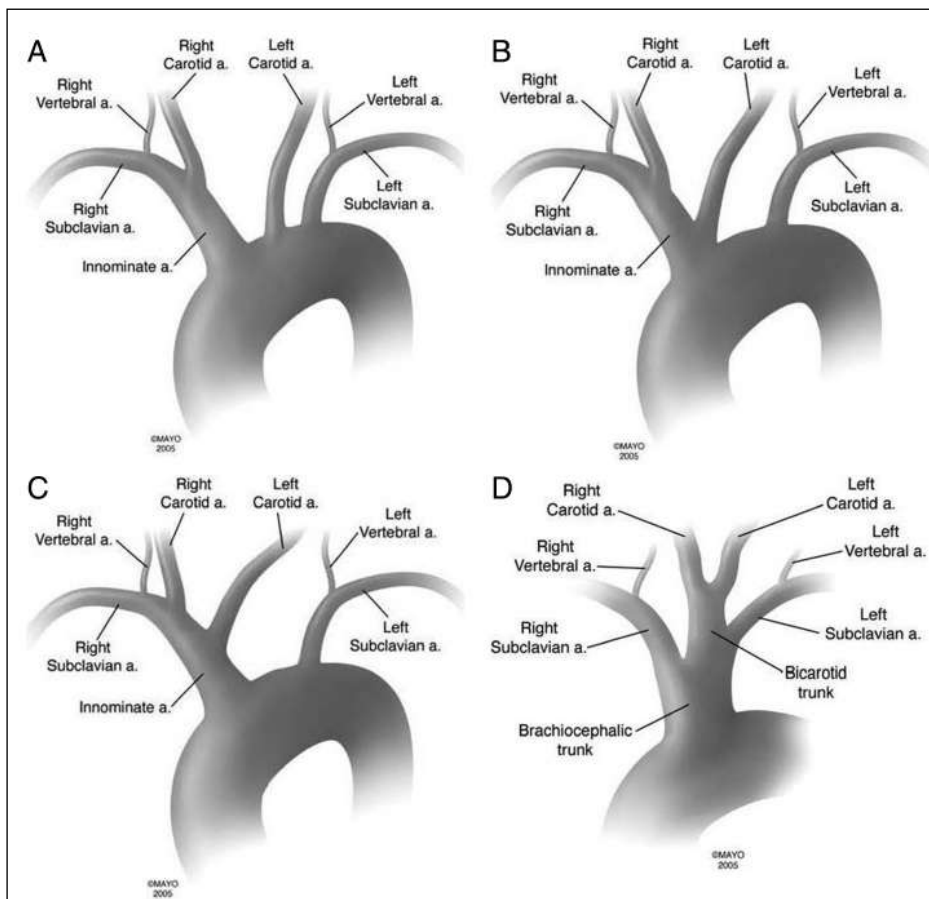
2.1 A témaválasztás bemutatása

A világviszonylatban, így Magyarországon is növekvő számban előforduló ischaemiás cerebrovascularis betegségek megközelítőleg feléért a nagyerek stenotizáló és occlusív elváltozásai tehetőek felelőssé. Amíg az arteria carotis interna (ACI) szűkületek a nagyerekhez köthető ischaemia megközelítően 40%-át adják, addig a proximalis arteria carotis communis (pACC) szűkületek az összes ischaemiás cerebrovascularis történés 1-2%-áért tehetőek felelőssé¹. A bizonyíthatóan arteria anonymából (AA) származó embolusok megközelítőleg 0,5%-ban okoznak TIA-t vagy stroke-ot. A pACC, illetve az AA intervencióira nem áll rendelkezésre evidencia alapú ajánlás, ezért az intervenció radiológusok és érsebészek csupán kis esetszámú, többségükben arteria subclavia (AS) és arteria vertebralis (AV) intervenciókat is tartalmazó tanulmányok útmutatásaiból tájékozódhatnak. Nem áll rendelkezésre adat a pACC, vagy az AA stenosis vagy occlusív lézió kezelés nélküli lefolyására, ahogyan nem készült eddig tanulmány a kortárs konzervatív terápia kimenetéről sem. Nem támasztja alá semmilyen nagy esetszámú tanulmány pACC és AA léziók invazív terápiájának indokoltságát sem, ahogyan az sem definiált, hogy a sebészi kezelés, vagy a percutan intervenció az elsődlegesen választandó terápiás alternatíva. Nem egyértelmű továbbá, hogy vonatkozathatók-e az ACI szűkületek kezelésére szorítkozó nagyszámú evidencia alapú ajánlások a pACC, illetve az AA terápiájára is.

A jelen értekezés témájául a pACC, illetve az AA érszakaszokat érintő szűkületek és occlusiók minimálinvazív, percutan, endovascularis terápiájának bemutatását tűztük ki. A disszertáció alapjául szolgáló közleményeink a nemzetközi releváns irodalomban egyedülállóan nagyszámú betegen szerzett klinikai tapasztalatról számolnak be. A pACC illetve AA elváltozásait és azok terápiáját leíró nagy esetszámú retrospektív tanulmányainkat a korábban megjelent, kis esetszámú és többségükben kevert supraoorticus érléziókról beszámoló publikációkkal összevetve kitűnik, hogy közleményeink nagyjelentőségű és hiánypótló tanulmányok.

2.2. A supraaorticus érrendszer anatómiája, keringésélettana

A supraaorticus erek kifejezés alatt az arcus aortae fej-nyak és felső végtag felé leadott ágait értjük. Az emberben előforduló leggyakoribb² variánsban (1. ábra/A panel) jobb oldalon az arteria anonyma (AA) (német nevezéktanban truncus brachiocephalicus) közvetlenül az aortaívből ered, míg bal oldalon nem található közös törzs, hanem a bal arteria carotis communis (ACC), illetve a baloldali arteria subclavia (AS) külön erednek az aortaívből. Az arteria vertebralis szintén páros struktúra, amely bilaterálisan az AS törzseiből ered. A második leggyakoribb anatómiai variánsban a bal ACC és az AA közös szájadékkal erednek az aortaívből (1. ábra/B panel).



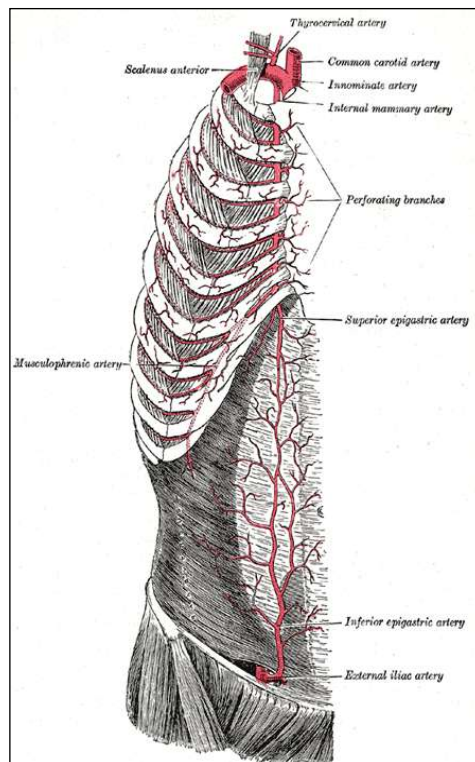
1. ábra – A supraaorticus erek eredéseinek variánsai - Forrás: Layton KF et al (2006)²

A harmadik leggyakoribb változatban a bal ACC az AA-ból ered, amely az angol nyelvű irodalomban Bowine-arch néven szerepel. (1. ábra/C panel). Összehasonlítóképpen a szarvasmarha bilaterális páros struktúrái egy közös törzsből erednek az aortaívből (1. ábra/D panel). Az ábrán nem jelölt variációként előfordul az

ágak 1. /A panelen jelölt sorrendű, ám attól abban különböző variációja, hogy az ágak a fent ábrázoltnál proximálisabban erednek. Számolni kell továbbá idősebb személyekben az erek elongációjával, ezáltal az ágak relativ proximális irányba kerülésével. Ezek a változatok, tekintettel arra, hogy katéterrel az ágak kisebb szög alatti megközelítését kívánják, a percutan minimalinvazív intervenciókat megnehezíthetik, esetenként ellehetetlenítik, ezáltal a terápiás alternatívát a sebészi kezelés irányába módosíthatják.

2.2.1 Az arteria anonyma anatómiai lefutása és ágai:

Az AA a mediastinumban helyezkedik el, hossza és átmérője nagy anatómiai variabilitást mutat. Az AA a jobb második bordaporc felső élénél ered, a bal ACC eredéséhez képes ventrálisan. Diagonálisan lateral felé halad és a sternoclavicularis ízület felső élénél ágazik el. Az esetek többségében két ágot ad le: a jobb arteria subclaviat illetve a jobb arteria carotis communist. Néhány esetben az AA lead egy harmadk ágot is, az arteria thyroidea ima ágot, amely a trachea anterior felszínén futva látja el a glandula thyroideát. Szintén anatómiai variációnak tekinthető a bronchialis ág leadása (2. ábra).



2. ábra – Az AA anatómiai lefutása és ágai – Forrás: Gray's Anatomy – The Anatomical Basis of Medicine and Surgery (Churchill Livingstone; 38 edition (13 Nov 1995) English ISBN-10: 0443045607 ISBN-13: 978-0443045608

2.2.2. Az arteria carotis communis anatómiai lefutása és ágai

Az ACC páros struktúra. Bal oldalon az arcus aortae thoracikus szakaszából ered, jobb oldalon az AA elágazásából jön létre. Két szakaszát, a mellkasi és a nyaki szakaszt különböztetjük meg. A bal oldalon az arteria mellkasi szakasza hosszabb, mint a jobb oldalon, ahol a mellkasi szakasz elhanyagolható hosszúságú. Bal oldalon az ACC a felső mediastinumban száll felfelé a musculus sternohyoideus és a musculus sternothyroideus, a bal tüdőcsúcs, a pleura, illetve a thymus maradványa mögött. Míg tőle dorsalisán a trachea, az oesophagus, a ductus thoracicus és a bal nervus recurrens helyezkedik el. Jobb oldalán a truncus brachiocephalicus, a vena thyroidea inferior, illetve a thymus maradványa helyezkedik el. Bal oldalán a nervus vagus, a phrenicus idegek, a bal pleura és a tüdőcsúcs található. Az ér a sternoclavicularis ízület magasságában folytatódik a nyaki szakasszal³.

A nyaki szakasz lefutása mindkét oldalon megfeleltethető egymásnak. Az eret a mély nyaki fasciából álló carotis hüvely tartalmazza. Az alsó nyaki szakaszon a trachea választja el a két eret, míg feljebb a gége és a garat található közöttük. Megközelítőleg a negyedik nyakcsigolya (C4) magasságában található a carotis bifurcatio, amelyben az ACC az ACI-ra, illetve az arteria carotis externára (ACE) válik szét⁴.

2.3. A carotis rendszer keringésélettana

Az emberi agy a test tömegének kevesebb, mint 5%-át teszi ki, ezzel szemben a keringő perctérfogat 15-20%-a táplálja. Az agyon percenként 750-1000 ml vér áramlik át, másképpen megközelítve a 100 gramm agyszövetre vetített perfúzió 50 ml/min⁵. A központi idegrendszer működéséhez fenntartásához minimálisan 550-600 ml/min perfúzió szükséges. Az agyi véráramlást biztosító középnyomás 80 – 100 Hgmm közötti érték. Minthogy a vénás középnyomás megközelítően 5 Hgmm, így az agyi perfúziós nyomás 75-95 Hgmm közé esik⁶.

Egy aktuális tanulmány 180 egészséges, 49,5 év átlagéletkorú önkéntesekből álló csoport kétoldali ACI, illetve AV erein végzett Doppler vizsgálatot közöl. Eredményeik szerint az egész csoportra számolt átlag agyi perfúzió 651±96 ml/min, amely az életkorral növekvő rezisztencia-, és pulzatis indexszel egyenes arányban csökken⁷. A szerzők által vizsgált csoportban a teljes agyi perfúzió 74,2%-át a jobb és bal ACI, míg 25,8% át a két AV szolgáltatja. Az arteria carotis rendszer szimmetrikus

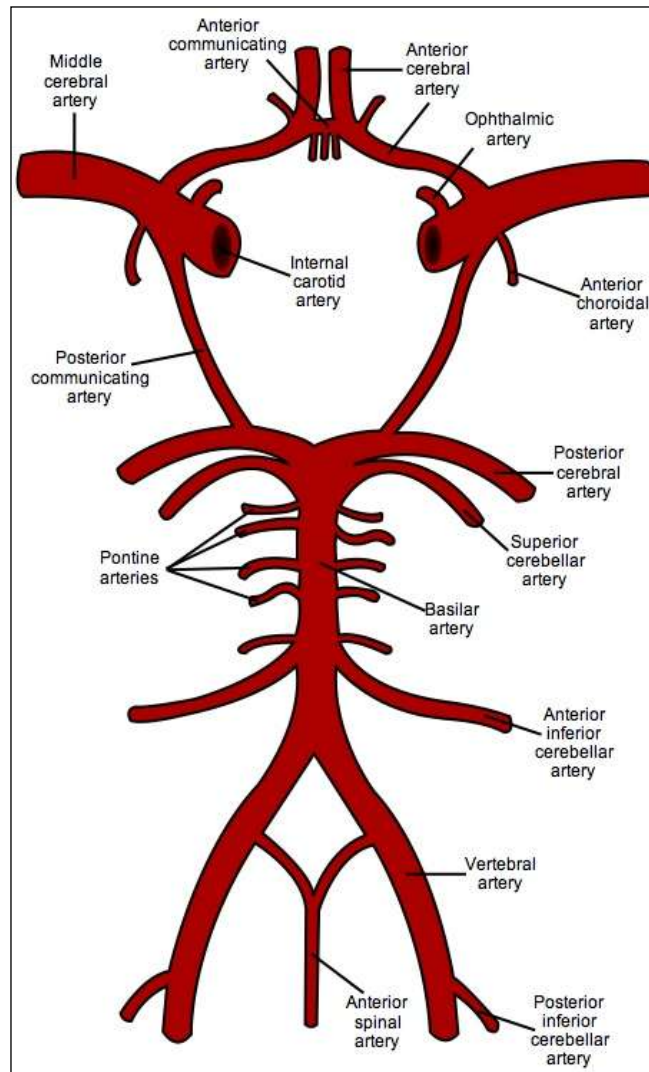
vérmennyiséget szállít bilaterálisan, míg a bal oldali AV nagyobb átmérőjéből fakadóan több vért szállít, mint a jobb oldali párja. A szerzők nem igazoltak nembeli különbségeket.

Az ACI és ACE rendszer között létező anastomosis hálózat stenotizáló, vagy occlusív érbetegségben, illetve az angiographiás beavatkozások alatt fellépő iatrogen komplikációk kialakulásának megértésében kap fontos szerepet. Angiológiai jelentősége az alább felsorolt összeköttetéseknek van⁸: Az arteria maxillaris az arteria meningea median át az arteria ophthalmicával, az arteria basilarissal, az arteria stapedian keresztül az ACI főtrzs verticalis szakaszával, a vidian arterián keresztül az ACI petrózus szakaszával, míg az accessorius arteria meningea törzsén át az ACI cavernosus szakaszával van összeköttetésben.

Az arteria pharyngea ascendens az ACI törzsével van összeköttetésben. Az arteria facialis az arteria labialis superior ágakon, illetve az arteria angularison keresztül anastomizál az arteria ophthalmicával.

Az arteria occipitalis izomágakon át áll összeköttetésben az ellenoldali arteria vertebralissal. Az arteria auricularis posterior a stylomastoideus csatorna arteriáján át anastomizál az ACI törzsével. Az arteria temporalis superficialis a zygomatico-orbitalis arterián ad kollaterálist az arteria ophthalmicához.

A bilaterális ACE és ACI az AV rendszerrel a Circulus Willisii anastomosis hálózaton áll összeköttetésben, az agy számára többszörösen redundáns vérellátást biztosítva. A kört az ACA, ACM és arteria cerebri posterior (ACP), az arteria communicans anterior és posterior, az ACI és az arteria basilaris alkotja a 3. ábrán bemutatott módon. Egy tanulmány 1413 egészséges ember circulusát vizsgálta és azt találta, hogy e tankönyvi, klasszikus Willis-kör csupán az esetek 34,5%-ában lelhető fel⁹. Leggyakoribb normál variáns a hypotrofiás arteria cerebri posterior, kifejezett posterior communicans arteriával, amelyen keresztül az ACI látja el a posterior cerebrumot.

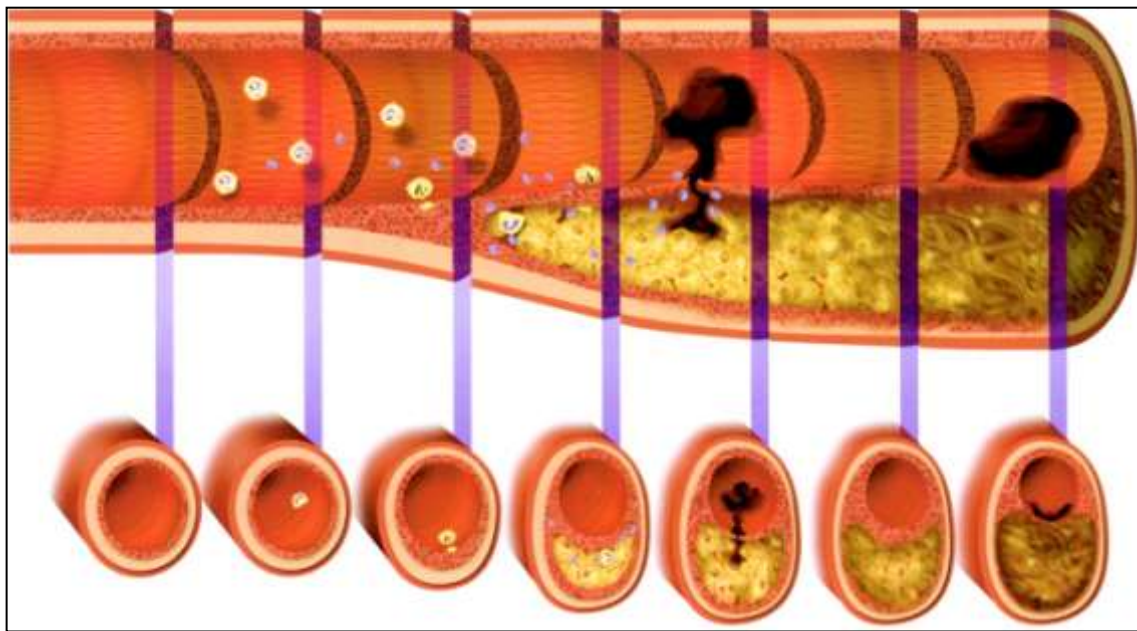


3. ábra – Circulus Willisii – Forrás: Gray's Anatomy – The Anatomical Basis of Medicine and Surgery (Churchill Livingstone; 38 edition (13 Nov 1995) English ISBN-10: 0443045607 ISBN-13: 978-044304560

2.4. *A supraaorticus erek patológiája*

Az extracranialis erek szűkületének tünettánát négy stádiumra oszthatjuk. I. Tünetmentes stenosisok. II. Transient Ischaemic Attacknak (TIA) nevezzük az agy vérellátásában rapidan fellépő zavart, amely akut ischaemiához, ezáltal az adott agyi vérellátási terület átmeneti diszfunkciójához vezet, az érintett lokalizáció nekrozisa nélkül és ahol a tünetek 24 órán belül oldódnak¹⁰. Megjegyzendő, hogy a TIA-n átesett betegek 40%-ában 5 éven belül kialakul stroke. A III. stádiumba a 24 órán túl is fennmaradó ám 72 órán belül oldódó neurológiai kiesések tartoznak, amelyeket (prolongált) reverzibilis ischaemiás neurológiai deficitnek (PRIND) nevezünk. IV. stádiumú elváltozáson, vagyis Stroke megnevezésen az agy vérellátásának hirtelen kialakuló zavarát értjük, amely bizonyos agyi funkciók tartós elvesztéséhez vezet. A stroke az Egyesült Államokban és az Európai Unióban az életre szóló károsodások vezető oka¹¹. Gyakorisága a fejlett társadalmakban 150-300/100.000. Az esetek egyharmadában halálos kimenetelű kórkép, a túlélő betegcsoport többnyire életre szóló motoros, vagy szenzoros deficitet szenved. A TIA és ischaemias stroke fő etiológiáját a szívben, vagy a supraaorticus erek területéről származó embolus jelenti. Az embolusok megközelítően fele nagyról eredetű, 40%-ban a carotis bifurcatiot érintő elváltozás, vagy ACI elváltozás által okozott¹². A második leggyakoribb lokalizációnak az arteria carotis communis (ACC) léziói tekinthetők. Az összes ischaemiás stroke 1-2%-át okozzák ezen terület atheroscleroticus elváltozásai. Az arteria anonyma stenosisok meglehetősen ritkák. Az érrendszeri szűkületek mindössze 0,5-2 százalékát teszik ki¹³. Az extracranialis vascularis léziók etiológiájukat tekintve döntő többségükben (95%) atheroscleroticusak és a plakk ruptúrájának, vagy thrombosisának következtében okoznak akut agyi ischaemiát (4. ábra). Az extracranialis supraaorticus erek plakkjainak kialakulásánál, az érrendszer más helyein kialakuló atheroscleroticus szűkületekhez hasonlóan a dohányzás, hyperkolesterolaemia, diabetes mellitus és hypertensio független rizikófaktorként játszik szerepet. A fennmaradó esetekben az okot autoimmun vasculitisek képzik (az aortaív ágaira jellemző a Takayasu-arteritis, illetve az óriássejtes arteritis). Az esetek elenyésző részében fibromuscularis dysplasia (FMD), vagy

supraaorticus dissectio jelenti az etiológiát. A posterior stroke-ok megközelítőleg 20%-a arteria vertebralis atheroscleroticus eredetű plakkjaiból származik.



4. ábra – Az atheroscleroticus plakkok életciklusa és endothel dysfunctio – Forrás: Peter Libby, MD. (2008) Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes Circulation, 04: 365-372

2.5 *A supraaorticus erek elváltozásainak tünettana*

Az extracranialis arteriák szűkülete vagy elzáródása következtében fellépő tüneteket meghatározza az ischaemiás terület helye és területe, továbbá az ischaemia időtartama. Az időtartam beosztást az előző bekezdésben tárgyalt négy csoportra osztjuk. A terület szerint a tünettana három nagy csoportba sorolható:

2.5.1. Carotis rendszer szűkületének tünettana

Leggyakrabban az ACI eredésében, a carotis bifurcatioban vagy az ACC középső harmadában jelen lévő stenosis okozza a tüneteket (a cerebralis ischaemiák okainak 23%-ában). Jó collateralis keringés esetén az itt fellépő elzáródás is tünetmentes lehet. Egyoldali amaurosis fugax az ACI szűkületére típusos tünet. A carotis rendszer által okozott TIA, vagy stroke típusos tünetei az ellenoldali szenzomotoros hemiparesis, kezdetben a reflexek kiesése, később spasmus, a reflexek velejáró fokozódásával, pozitív pyramispálya-tünetek megjelenésével. Kiterjedtebb ischaemias vagy infarctusos terület kialakulása esetén motoros aphasia, illetve szédülés, majd tudatzavar is előfordulhat. A fej és a szemek az ischaemia vagy infarctus oldala felé tekintenek.

2.5.2. Vertebralis rendszer tünettana

Forgó jellegű szédülés, collapsus, nystagmus, hányás, diffúz látászavarok és paresis jelentkezhet az arteria vertebralis stenosisánál, vagy occlusiójakor. A cerebralis ischaemiák 15%-ában az arteria vertebralis stenosisa, vagy occlusiója a kiváltó ok. A vertebralis rendszer különleges tünete a subclavian steal szindróma, amikor az arteria subclavia a vertebralis szájadékától proximalisan elzáródik és az azonos oldali arteria vertebralisban retrográd áramlás alakul ki, amely ischaemia útján kialakuló szédüléshez vagy látászavarhoz vezethet. A két felsővégtagon mért vérnyomáskülönbség nagyobb, mint 20 Hgmm.

2.5.3. Intracranialis arteriák tünetegyüttese

Leggyakrabban az ACM elzáródásakor alakul ki (az agyi ischaemiák 25%-ában), tünetei nagyrészt megegyeznek az ACI stenosisok tünetegyüttesével, azzal a különbséggel, hogy amaurosis fugax ezen esetben nem alakul ki. Ritkábban fordul elő

az ACA elzáródása, amely túlsúlyban alsóvégtagi, ellenoldali hemiparesist okoz. Ennél is ritkább az izolált ACP elzáródás következtében kialakult ischaemia, vagy infarctus, amely ellenoldali hemianopiához vezet. Az arteria basilaris akut elzáródásának tünetei a fokozatosan romló tudatzavar, a hirtelen kialakuló forgó jellegű szédülés, a dysphagia és a kétoldali végtagbénulások különböző formái.

2.5.4. Agyi akut, vagy krónikus funkciókiesést okozó differenciáldiagnózisok

A stenosis és oclusio diagnózisok mellett fontos, ám nem mindig könnyű feladat elkülöníteni a hasonló tünetegyüttest adó kórképeket, úgymint:

A spontán intraparenchymalis vérzés (az összes stroke 15%-ában) a legtöbbször hypertonias betegben, továbbá fibrinolyticus vagy véralkodásgátló kezelésben (coumarin) részesülő betegekben fordul elő és gyorsan romló tudatzavarral jár.

A subarachnoidalis vérzés leggyakrabban az agyalapi arteriák aneurysmájából ered, (ez képezi az összes stroke 5%-át). Tünetegyüttesét erős tarkótáji, ütésszerű fejfájás és meningealis izgalmi jelek képezik, úgymint a tarkó merevsége, fényérzékenység, vagy gyorsan progrediáló tudatzavar. Pontos diagnózist CT vagy MRI ad, lumbalpunkció esetén a lelet véres liquor lehet.

Vénás sinus thrombosis diagnózisa során tünet lehet mindkét szemhéj duzzanata, amely esetben további vizsgálati diagnosztikus lépés embolusforrás keresése (gennyes gyulladás az arcon).

Subduralis haematoma koponyatraumát követően alakul ki. Tüneteit képezik a krónikus fejfájás és lassan romló tudatállapot. Általában rossz állapotú, alacsony compliance-ű betegek esetében fontos differenciáldiagnózis a subduralis haematoma. Fontos az anamnézisben kis energiájú, akár ismétlődő koponyatraumát keresni.

Térfoglaló agyi folyamatok, úgymint abscessusok, vagy tumor kizárása is a körültekintő diagnosztika feladata.

A TIA-tól fontos elkülöníteni az epilepsziás roham alatt vagy után bekövetkező átmeneti neurológiai deficit fellépésével járó állapotokat, illetve a különböző fertőzéseket, a meningoencephalitist, amely diagnosztizálásában a láz, meningealis izgalmi tünetek megjelenése, somnolens tudatállapot ad klinikai diagnózist, amelyet liquor punkció támaszt alá.

Fontos differenciáldiagnosztikai lépés végül a hypoglycaemiás tudatváltozások, és a mérgezések kizárása.

2.6 A supraaorticus erek patológiás elváltozásainak diagnosztikája

Mint minden betegség kivizsgálása, így a supraaorticus erek elváltozásainak diagnosztizálása is alapos anamnézis felvétellel kezdődik. Különös figyelmet kell fordítani a tünetek jelentkezéseinek körülményeire, hogy mennyi idő alatt fejlődött ki a tünetegyüttes, és hogy mióta tart. Fontos a társbetegségek és a tartósan szedett gyógyszerek dokumentálása, különös tekintettel az antikoaguláns, vagy thrombocytá-aggregáció gátló készítmények használatára. Ezt követi a neurológiai vizsgálat, amely kiterjed a tudatállapot, a szem (beleértve a pupilla) vizsgálatára, az agyidegek, a felső- és alsóvégtagi szenzibilitás és motoros funkciók, illetve reflexek vizsgálatára. Fontos vizsgálni a meningealis izgalmi jelek jelenlétét és a szemfenék állapotát ophthalmoscoppal, pangást keresve.

Következő lépés a nyaki erek vizsgálata hallgatózással az ACC, a carotis bifurcatio, illetve az ACI felett. Ez annak ismeretében különösen fontos, hogy a carotis arteriák szűkületeinek kétharmada hallható zörejt okoz. Elengedhetetlen a vérnyomásmérés mindkét karon, hiszen 20-30 Hgmm-es vérnyomáseltérés a felső végtagokon felkeltheti a gyanút AA stenosisra, illetve subclavian steal szindróma jelenlétére.

2.6.1. Carotis ultrahangvizsgálat

A noninvazív képalkotó vizsgálatok közül a carotis rendszeren végzett doppler és a color doppler ultrahang (CDS) napjainkra megkerülhetetlen fontossággal bír. A hagyományosan gold standardnak számító invazív angiográfiával (DSA), illetve CT, vagy MR angiográfiával (CTA, MRA) összehasonlítva a CDS vizsgálatok szenzitivitása 70% feletti szűkületek és occlusiók kimutatásában 87,5% és 98,6% közötti, míg specificitása 59,2 és 75,7% között mozog¹⁴. A CDS asymptomaticus betegcsoportban az alábbi aktuális ajánlásokkal¹⁵ bír, a carotis rendszerben korábban ismert, vagy feltételezett stenosis megléte esetén:

Tünetmentes betegekben az alábbi esetekben ajánlott a CDS:

- Korábban ismert, vagy feltételezett carotis stenosis esetében, tapasztalt vizsgáló által végzett CDS *különösen ajánlott* a kivizsgálás korai szakaszában. *Evidencia szint: C

- ACC, carotis bifurcatio, vagy ACI felett hallható zörej esetén CDS elvégzése *különösen ajánlott*. Evidencia szint: C
- Betegeknél, ahol megelőzőleg 50%-os, vagy afeletti carotis szűkület került igazolásra, évenkénti kontroll CDS elvégzése ajánlott a plakk progressziójának megítélése céljából. Amennyiben a plakk a második éves kontrollon sem mutat progressziót, a további CDS-es nyomon követés elhagyható. Evidencia szint: C

Tünetes betegekben az alábbi ajánlások vonatkoznak CDS vizsgálatra:

- korábban ismert, vagy feltételezett carotis stenosis esetében, tapasztalt vizsgáló által végzett CDS *különösen ajánlott* a kivizsgálás korai szakaszában. Evidencia szint: C
- carotis bifurcatio, vagy ACI felett hallható zörej esetén CDS elvégzése ajánlott. Evidencia szint: C
- Azon betegekben akiknél korábban 50%-os, vagy afeletti carotis szűkület került igazolásra, évenkénti kontroll CDS elvégzése ajánlott a plakk progressziójának megítélése céljából. Amennyiben a plakk a második éves kontrollon sem mutat progressziót, a további CDS-es nyomon követés nem indokolt. Evidencia szint: C
- Azon carotis zörej nélküli betegekben, akiknél tünetes perifériás érbetegség áll fenn, illetve azon betegeknél, ahol atheroscleroticus coronaria betegség és/vagy aortaaneurysma került kimutatásra, CDS végzése nem tekinthető indikáltnak, mivel ezen betegcsoport thrombocyta-aggregáció gátló kezelést illetően már amúgy is megalapozott indikációval bír és egyelőre bizonytalan, hogy extracranialis carotisstenosis diagnózisa az alapbetegségük terápiájának megváltoztatását indikálja-e. Evidencia szint: C.
- Betegekben, akiknél az alábbi rizikófaktorok közül legalább kettő fennáll, ajánlott CDS vizsgálatot végezni: hypertensio, hyperlipidaemia, dohányzás, családi anamnézisben elsőági családtag dokumentált atherosclerosis 60 éves kor beállta előtt, családi anamnézisben ischaemiás stroke. Egyelőre bizonytalan, hogy extracranialis carotis szűkület diagnózisa ezen

betegcsoportban megalapozottá teszi-e a klinikai beavatkozást. Evidencia szint: C

- Dokumentált atherosclerosis nélküli betegekben a CDS nem indokolt szűrési céllal. Evidencia szint: C
- Nem ischaemiás cerebralis betegségben szenvedő egyéneknél (úgy mint tumorok, familiáris, vagy degeneratív motorneuron betegségben szenvedők, gyulladáso, és fertőzőes agyi betegségek, epilepszia és pszichiátriai kórképek) szűrési céllal nem indokolt CDS elvégzése. Evidencia szint: C.

CDS vizsgálat extracraniális carotis betegség meglétére utaló tünetekkel rendelkező betegeknel a legfrissebb ajánlás¹⁵ szerint az alábbi feltételekkel javallt:

- Symptomaticus, amaurosis fugax, illetve hemitünetek képeben jelentkező TIA-val rendelkező betegek esetében a primer kivizsgálásnak rutinszerűen tartalmaznia kell tapasztalt vizsgáló által végzett CDS szűrést. Evidencia szint: C.
- Symptomaticus betegekben, akik a jobb vagy bal carotis rendszer ellátási területének megfelelő területen fellépő focalis neurológiai deficittel jelentkeznek kivizsgálásra, rutinszerű CDS-t kell végezni. Evidencia szint: C
- Amennyiben tünetes, focalis neurológiai deficittel rendelkező beteg megelőzőleg MR angiográfia (MRA), vagy CT angiográfia (CTA) elvégzésre került, a CDS elhagyható, lévén, hogy MRA és CTA-val összehasonlítva többlet információt nem szolgáltat. Evidencia szint: C.
- Amennyiben amaurosis fugaxban vagy hemisphaeralis tünetekben szenvedő beteg esetében CDS-sel extracranialis vascularis léziók nem igazolhatóak, intracranialis vascularis elváltozások felfedése céljából CTA vagy MRA vizsgálat elvégzése ajánlott. Evidencia szint:C
- Tünetmentes betegekben, amennyiben a primer non invazív képalkotó vizsgálatként elvégzett CDS kétértelmű, vagy nem szolgáltat magyarázatot a beteg tüneteire, a további intracranialis léziók feltérképezésére CTA vagy MRA ajánlott. Evidencia szint: C

- Amennyiben tünetes betegen a CDS intervenciót igénylő elváltozás gyanúját meríti fel, abban az esetben a diagnózis alátámasztására hasznos eszköz lehet CTA, MRA vagy invazív angiográfia elvégzése. Ezen vizsgálatok az elváltozás morfológiáját megjelenítik, illetve információt szolgáltatnak a CDS számára nem hozzáférhető intrathoracalis, illetve intracranialis érszakaszokról. Evidencia szint: C
- Symptomaticus, de a carotis rendszerre nem specifikus tünetekkel rendelkező betegek kivizsgálásában a CDS-nek szerepe lehet, amennyiben a kiváltó okok közül ischaemia diagnózisa felmerül. Evidencia szintje: C.
- Symptomaticus, amaurosis fugax és hemispherális tünetekkel rendelkező betegek esetében, akiknek CDS vizsgálat során carotis elzáródás gyanúja merül fel, az eredmény ellenőrzésére CTA vagy MRA, esetleg invazív angiográfia megfelelő, mint megerősítő vizsgálat. Evidencia szint: C
- A carotis rendszer vizsgálatát végző minden radiológiai centrumban és diagnosztikus laboratóriumban a különböző képalkotó eszközökkel készült leleteket rendszeresen ajánlott minőségbiztosítási céllal összevetni. Evidencia szint: C

*Evidencia szintek leíró magyarázata:

A - szintű evidencia: Nagy populációk kiértékelése során szerzett tapasztalatot bemutató tanulmány. Ilyen közlemények a multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmányok, cohort analízisek vagy meta-analízisek.

B - szintű evidencia: Limitált méretű beteganyagból szerzett tapasztalatot bemutató közlemények. Ilyenek az egycentrumú randomizált, vagy nem-randomizált, prospektív, vagy retrospektív közlemények, vagy eset-kontroll-tanulmányok.

C - szintű evidencia: Kifejezetten kis populáció tapasztalatain alapuló közlemények. Ilyen közlemények az esettanulmányok, vagy B szintű evidenciát nyújtó tanulmányok extrapolációi.

2.6.2. Carotis Duplex Scan diagnosztika és általa vizsgált paraméterek rövid áttekintése

Dolgozatom nem tekinti feladatának az angiológiai vizsgálómódszerek így a CDS technikai részleteinek messzemenő bemutatását, csupán áttekintést kíván nyújtani a jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikai arzenálról. A kéziratban később sorra kerülő saját beteganyagunk vizsgálata során azonban a nemzetközi releváns irodalomban elfogadott CDS mérési paramétereket^{15,16} tekintettük irányadónak, ezért ezek mivoltát és normálértékeit szükségszerű ismertetni.

Carotis ultrahang vizsgálatot 5-12 MHz-es lineáris transducerrel végeznek. Rövid, izmos nyakú, vagy kifejezett subcutan zsírszövettel rendelkező betegnél azonban 7 MHz-es konvex vizsgálófej használata is elfogadott. A standard vizsgálat háromféle technikát foglal magában: B-mód, vagy szürkeskála vizsgálatot és Doppler módszerrel végzett spektrum és áramlás analízist¹⁷.

B-mód vizsgálat során az egész CCA (amennyiben technikailag hozzáférhető), a carotis bifurcatio, az ACI lehetőleg minél hosszabb szakasza kerül vizsgálatra. Az intima-media vastagságot (IMT) a vér-intima illetve a media-adventitia határfelületek távolságából számoljuk. Az egészséges érfal IMT értéke kevesebb, mint 0,8mm, 0,8 és 1,0 mm közötti lelet határértéknek tekintendő. Több, mint 1,1 mm-es értéket tekintünk patológiás megvastagodásnak. A patológiás IMT érték az atherosclerosis korai markere, olyan érték, amelyet az American Heart Association (AHA) a cardiovascularis rizikósűrés ajánlott rutinszerű elemeként ajánl¹⁸. Ennek ellenére, a hazánkban végzett rutin carotis ultrahang vizsgálat nem minden esetben tartalmazza az IMT értékének dokumentálását. Az érfal karakterisztika jellemzése az intervenció indikációs körét nem befolyásolja, viszont a gyógyszeres kezelést indokoltá teheti.

A B-mód ultrahang legfontosabb eleme a plakkok echogenitásának, alakjának, méretének, felszínének és elhelyezkedésének dokumentálása. A plakk klasszifikációt az 1. táblázat¹⁹ mutatja be.

Hemodynamic (% Stenosis Diameter)	Morphologic	By Surface
H1, mild (<50%)	P1, homogeneous	S1, smooth
H2, moderate (50%–69%)	P2, heterogeneous	S2, irregular (defect <2 mm)
H3, severe (70%–95%)		S3, ulcerated (defect >2 mm)
H4, critical (95%–99%)		
H5, occluding (100%)		

1. táblázat – Extracranialis carotis szakaszokon lévő plakkok morfológiai felosztása –
Forrás: Brott TG et al (2011)¹⁵

A kifekélyesedő, durván egyenetlen felszínű (S3) plakkokra jellemző a plakkruptúra és azt követő thrombosis, így ezen plakkok 50-70%-ban okoznak hemispherialis tüneteket²⁰.

A Doppler ultrahangvizsgálat az érlument térképszerűen kirajzolva nyújt áttekinthető képet az áramlás irányáról, és esetleges szűkületek utáni turbulens flow-ról. A flow mode carotis ultrahang nem nyújt közvetlen információt a szűkületek *strukturális átmérőjéről*. Ehelyett indirekt jelként az esetleges szűkületekben megnövekedett áramlási sebességet detektálja. Ez, a spektrum analízis során nyert áramlási sebesség növekedés írja le a plakkok által okozott hemodinamikai szűkületet. A hemodinamikai szűkület arányát a plakk utáni érszakaszba jelentkező csúcssystolés áramlási sebesség (PSV) és végdiastolés áramlási sebesség (EDV) növekedés jellemzi. A 2. táblázat értékei carotis bifurcatio, illetve ACI léziókra interpretált értékek és noha evidencia nem támasztja alá, az ACC-ben, illetve AA-ban jelen levő plakkok preoperatív

Stenosis, %	ICA PSV, cm/s	Plaque Estimate, %	ICA/CCA PSV Ratio	ICA EDV, cm/s
Normal	<125	NA	<2	<40
<50	<125	<50	<2	<40
50–69	125–230	>50	2–4	40–100
70, near occlusion	>230	>50	>4	>100
Near occlusion	High/low/ undetectable	Visible	Variable	Variable
Total occlusion	NA	Visible, no detectable lumen	NA	NA

2. táblázat – Stenosis értékének számítása CDS adatainak alapján – Forrás: Brott TG et al (2011)¹⁵

vizsgálatakor végzett CDS során is ezen értékeket tekintettük irányadónak²¹. Az áramlási értékek fiziológias keringés esetében is jelentőséggel bírnak, például az ACI és ACE erek rutin CDS szűrővizsgálatát során történő elkülönítésében. A proximalis arteria Carotis Communis (pACC) és AA szűkületek ultrahangos vizsgálatának sajátossága, hogy kimutatásuk direkt vizualizáció hiányában csak indirekt jelek alapján lehetséges.

A carotis ultrahang széleskörű indikációja, illetve bizonyos esetekben (ld. előző bekezdés) rutinszerű szűrésben javasolt mivolta ellenére nem nyújt használható információt körkörös meszes plakkok, erősen kanyarult artériaszakaszok és magasan elhelyezkedő szűkületek megítélésében.

2.6.3. CT angiográfia (CTA) és MR angiográfia (MRA)

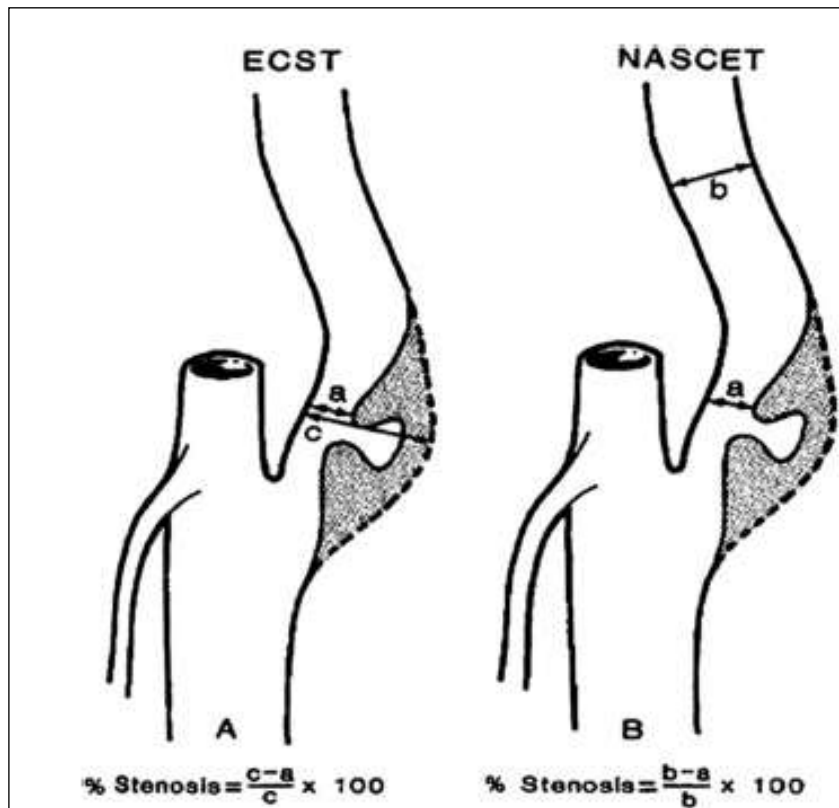
A CTA és az MRA direkt, nagy felbontású érszakasz vizualizációt tesznek lehetővé a legtöbb esetben. Magas szenzitivitásuk a diagnosztikus invazív angiográfia igazi alternatívájává emelte ezen vizsgálati módszereket. A plakkok kimutatásában mindkét vizsgálati módszer a CDS-nél jobb specifitással és szenzitivitással bír. Az MRA specifitása magas fokú stenosisokban és occlusiókban 57,9% és 75,7% között van, míg szenzitivitása 92,2% és 96,9% között helyezkedik el¹⁴. Ennek ellenére in vivo kísérletek szorosabb korrelációt mutattak a plakk valódi morfológiája és a carotis ultrahang által mutatott ($r=0,8$), mint az MRA által igazolt értékek ($r=0,7$) között²². Napjainkra elfogadottá vált a nézet, hogy mind a CTA, mind MRA felülbecsülni hajlamos a stenosisok mértékét. A súlyosan, körkörös meszesedett érszakaszok megítélése, illetve a subtotális stenosisok occlusiótól való elkülönítésében a CTA nem bír előnnyel a nyaki ultrahanggal szemben, ahogyan az MRA sem az elsődlegesen választandó diagnosztikus módszer a subtotális szűkületek és occlusiók elkülönítésében. A CTA kontraindikációi közül a kontrasztallergia a megemlíthető, míg az MRA elvégzését a beteg klausztrofóbiája, fém agyi vascularis klippek, cochlearis implantátum, pacemaker, ACI-be korábban behelyezett stent és implantált defibrillátor akadályozhatja meg, amely esetben a CTA az előnyben részesítendő képalkotó módszer. Kifejezett veseelégtelenségben szenvedő, illetve kiterjedt calcificált plakkokkal rendelkező betegeknél MRA kielégítő képet ad a betegség kiterjedéséről, kiegészítő kontrasztanyag adása nélkül is¹⁵. MRA vizsgálatnál a nagyobb mágneses térerejű, ezáltal nagyobb felbontású képet adó MR készülékek a választandók.

2.6.4. Angiográfia

Az invazív angiográfiát specifikusságának és szenzitivitásának köszönhetően az extracranialis supraaorticus léziók diagnosztikájában gold standardnak tekintették hagyományosan. Az MRA és CTA technikák finomodásával ezen egyeduralkodó

státusz megszűnt, azonban napjainkban még minden más diagnosztikus módszer specificitása és szenzitivitása elmarad az invazív angiográfiától. Amíg az endarterectomia a nemzetközi gyakorlatok alapján csupán a CDS vizsgálat eredményére alapozva is elvégezhető, addig a percutan intervenciók elképzelhetetlenek megelőző invazív angiográfia nélkül, mert a vizsgálat által szolgáltatott morfológia ismerete szükséges az intervenció megtervezéséhez. Az egyik legkorábbi, 1975-ben közölt tanulmány 211 symptomaticus beteget vizsgált invazív carotis angiográfiával²³. Eredményeik szerint az összes tünetes beteg 43%-ában találtak a carotis bifurcatioban, vagy ACI kezdeti szakaszán kimutatható carotis szűkületet, vagy occlusiót. A többi lézió a proximalis ACC-ben, vagy AA-ban került igazolásra, vagy nem sikerült az embolusforrást megtalálni. Ipsilateralis carotis zörej diagnózissal kivizsgálása került betegek esetében a pozitív carotis angiográfiás lelet szignifikánsan gyakoribb volt, mint a zörej nélküli betegek esetében. Hemispherális tünetekkel rendelkező betegek carotiszörejének kivizsgálásakor a pozitív angiográfiás lelet ötször gyakrabban fordult elő, mint a hallható zörejjel nem rendelkező betegcsoportban. A szerzők tanulságul vonták le, hogy az angiográfia az elkövetkezendő évek legfontosabb alappillérvé fog válni, amely jóslat napjainkra valósággá vált. Az angiográfia ellenérvei között költségét és potenciális szövődményeit kell említenünk. A legrettegettebb szövődmény, a stroke, tapasztalt operatőr által végzett beavatkozások mindösszesen 0,2-0,51%-ban alakul ki²⁴. Az angiográfia napjaink klinikai gyakorlatában intervenciót igénylő elváltozás kezelésekor, a terápiával együlésben kerül alkalmazásra, illetve intervenciót nem biztosan igénylő elváltozások kivizsgálásakor abban az esetben, ha a noninvazív vizsgálmódszerek leletei között ellentmondás áll fenn - CDS, MRA és CTA vizsgálatok hozzáférhetősége esetén így angiográfia elvégzése csupán a diagnosis megerősítése céljából nem szükséges. Ennek ellenére, a CTA és MRA vizsgálat térhódítását is figyelembe véve, az angiográfia megmarad primer diagnosztikus eszköznek súlyos obesitasban, illetve a fenti noninvazív módszerek kontraindikáltsága esetén.

Az angiographiával diagnosztizált stenosisok fokának kiszámítására kezdetben többféle képletet alkalmaztak. Ezek közül jelenleg a legelterjedtebbé a NASCET studyban²⁵ leírt átmérőre vonatkoztatott szűkület számítás módja vált (5. ábra), azaz a szűkület utáni egészséges érszakasz átmérőjére vonatkoztatva fejezi ki a stenosis mértékét.



5. ábra - A diaméterre vonatkoztatott szűkület számítási módszerei az ECST és NASCET studyban - Forrás: Osborn AG (1999) Diagnostic Cerebral Angiography²⁶

2.7 *A supraaorticus erek lézióinak terápiás módszerei*

A proximalis arteria carotis communis illetve arteria anonyma léziók gyógyszeres kezelésére, illetve intervenciók indikációs körére nem áll rendelkezésre evidencia alapú ajánlás, szemben az ACI léziókra rendelkezésre álló nagyszámú multicentrikus, randomizált vizsgálattal. A világ legtöbb intervenciós radiológiai műhelyében ezeket az ajánlásokat interpretálják pACC illetve AA léziók terápiájára. A jelen disszertáció nem tekinti feladatának az ACI elváltozások terápiás alternatívájának ismertetését, de abból az okból kifolyólag, hogy napjainkban – specifikus ajánlás és iránymutatás hiányában - ezek az alapelvek használatosak mind a pACC, mind az AA beavatkozások terápiás útmutatásaként, ezért egy, a teljesség igényével készülő áttekintő dolgozatban ezeket a tanulmányokat ismertető összefoglalásnak helye van.

2.7.1. A proximalis arteria carotis communis és arteria carotis interna léziójának terápiája

A carotis bifurcatióban és az ACI szájadékában, illetve a proximalis szakaszon elhelyezkedő stenosisok és occlusiók terápiájának indikációs körére nagyszámú multicentrikus, randomizált tanulmányt végeztek. Ezeknek köszönhetően a carotis bifurcatio és az ACI lézióinak terápiás lehetőségeit mérlegelve, napjainkban már evidencia alapú döntés hozható a betegség gyógyszeres kezelését, sebészi, vagy percutan minimalinvaszív terápiáját illetően. Ebben a fejezetben ezeknek a lézióknak a terápiás ajánlásai találhatók áttekintő jelleggel.

2.7.2. Gyógyszeres kezelés - az atherosclerosis és stroke rizikófaktorainak terápiája

Az érrendszer többi területén megjelenő atheroscleroticus léziókhöz hasonlóan, a supraaorticus erek szűkületeinek és occlusióinak kialakulásánál is a dohányzás, a hypercholesterolemia, a diabetes mellitus és a hypertensio független rizikófaktorokként játszanak közre. Bár a komplikációkhoz való hozzájárulásuk arányában megkülönböztetett fontossági sorrendben élen áll a hypertensio, amely a stroke kialakulásának szignifikáns rizikófaktora²⁷. A magas vérnyomás, mint kockázati tényező intenzív kezelésével, a stroke kockázata is effektíven csökkenthető²⁸. A UK-TIA study eredményei alapján a hypertensio gyógyszeres kezelése, a stroke kockázatát

lényegesen hatékonyabban csökkenti, mint a diabetes mellitusban szenvedő betegek vércukorszintjének gyógyszeres normalizálása²⁹. A hypertensio ezen felül az atherosclerosis rizikófaktoraként is szerepet játszik a supraaorticus kórképek kialakulásában³⁰. A study eredményeiből levonható következtetés továbbá, hogy a metabolicus X szindrómát alkotó betegségek, úgymint a diabetes mellitus, hypertensio, dyslipidaemia, BMI, csípő/derék arány, vizelet albumin szekréció carotis atherosclerosisra szignifikánsan hajlamosítanak^{31,32} [ENREF 32](#). Azonban a legerősebb korrelációt a hypertensioval sikerült igazolni^{33,34} [ENREF 33](#).

A dohányzás az ischaemiás stroke kialakulásának esélyét 25-50%-kal növeli³⁵. A dohányzás elhagyása után 5 évvel csökken a stroke kockázata a nem dohányzókéval megegyező szintre³⁶.

A Framingham Heart Study eredményei szerint 0,02mmol/l koleszterin szint emelkedés 10%-kal növeli ACI stenosis kialakulási esélyét³⁷. A Heart Protection Study statin terápiára randomizált betegcsoportjában 50%-kal kevesebb CEA-t végeztek³⁸.

Diabetes mellitusban szenvedő betegek stroke kockázata 2-5-szörösére emelkedik^{39,40}, azonban a II-es típusú diabetes mellitus intenzív gyógyszeres kezelése a stroke kockázatát nem csökkenti, ahogyan azt a United Kingdom Prospective Diabetes Study igazolta⁴¹. Az agresszív vércukorszint csökkentő terápia stroke rizikó redukáló hatását egyéb, nagy esetszámú prospektív tanulmányok sem igazolták^{42,43}.

Kevésbé gyakori rizikófaktorként a hyperhomocysteinaemiát kell megemlítenünk. Egy 30 tanulmány metaanalíziséből készült közlemény összesen 16 000 beteg vizsgálata során szerzett tapasztalatáról számol be⁴⁴. Következtetésük szerint 25%-os homocystein koncentráció növekedés (amely megközelítőleg 3 μ mol/l emelkedésnek felel meg) 19%-os stroke rizikó növekedésben nyilvánul meg. Ennek ellenére a komplex B-vitamin terápia kimutatható stroke rizikó csökkentő hatása nem igazolható, így rutinszerű alkalmazását a szerzők nem javasolják.

Végül, a testmozgás hiánya jól dokumentálható stroke és atherosclerosis rizikófaktor, ám a megelőzésére dokumentáltan effektív terápia egyelőre nem található a releváns irodalomban. Valószínűsíthető, hogy testmozgás során a rizikófaktorok elmaradása hozza a kívánt kockázatsökkentő hatást.

2.7.3. Gyógyszeres kezelés – Antithromboticus terápia

Az antithromboticus terápia igazoltan TIA és stroke kockázatesökkentő hatású⁴⁴. Az ACAS tanulmány 2%-os éves stroke rátát közöl a kizárólag aspirinnel kezelt betegcsoportra. Az ESPIRIT tanulmány (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) ischaemiás cerebrovascularis eseményen átesett, kizárólag 30-325mg aspirin kezelésben részesült betegcsoportot hasonlított össze aspirin és dipyridamol 2x 200mg kombinációs terápiában részesült betegcsoporttal és arra a következtetésre jutott, hogy a kombinált betegcsoport cardiovascularis halálózása, nem halálos stroke, nem halálos myocardialis infarctus illetve súlyos vérzéses komplikációk tekintetében kedvezőbb kimenetelt ért el.

A CAPRIE tanulmány 8,7%-os teljes populációra vetített cardiovascularis komplikáció-csökkenést írt le a clopidogrellel kezelt betegcsoportban az aspirinnel kezelt populációvan szemben. Igaz, hogy ez a csökkenés nem mutatkozott meg a myocardialis infarctuson átesett alcsoportban.

A TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) focalis cerebralis vagy retinális ischaemia tüneteivel jelentkező betegek ticlopidine hydrochloride (500 mg naponta) és aspirin (1300 mg naponta) kezelésének randomizált összehasonlítását végezte. Mind a halálos, mind a nem fatális stroke-ok arányában szignifikáns különbség mutatkozott a ticlopidine javára kedvezően, mindkét nemnél.

A CATS study (Canadian-American Ticlopidine Study) a ticlopidine szekunder stroke megelőző hatását vizsgálta placebo kontroll mellett. A tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy a ticlopidin hatékony szekunder prevenciók gyógyszer.

A MATCH, illetve a CHARISMA tanulmányok eredményei szerint a clopidogrel és az aspirin által biztosított kettős antithromboticus terápia nem biztosít jobb eredményt az egyedül aspirinnel kezelt betegcsoport stroke rátájához képest^{45,46}. Annak ellenére, hogy az egyik legnagyobb esetszámú európai tanulmány az aspirin és a dipyridamol kettős antithromboticus terápia esetén kedvezőbb TIA és stroke prevenciók hatást igazolt az aspirinnel szemben, a tanulmány nem írt le kedvezőbb hatást izoláltan extracranialis carotis léziók esetére⁴⁷. A 3. táblázat¹⁵ tartalmazza azokat az eddig publikált randomizált tanulmányokat, amelyekben a symptomaticus, illetve asymptomaticus extracranialis carotis léziók konzervatív kezelési lehetőségeit vetik össze az intervenciók terápiaival.

Tanulmány	Symptomaticus / Asymptomaticus	Év	Kezelt csoport	Kontroll csoport	Kezelt csoport (betegszám)	Kontroll csoport (betegszám)	Esemény	Kezelt csoport (Esemény százalék)	Kontroll csoport (Esemény százalék)	Absolute Risk Reduction, vagy Odds Ratio	Number needed to treat
CEA vs. Konzervatív terápia											
NASCET	Symptomaticus 50-69% stenosis	1998	CEA	Konzervatív gyógyszeres kezelés	430	428	ipsilaterális stroke	15,7	22,2	6,5	77
ECST	Symptomaticus 50-69% stenosis	2003	CEA	Konzervatív gyógyszeres kezelés	646	850	minden stroke, vagy sebészi halálozás	10,0	nem ismert	5,7	88
CEA vs. Konzervatív terápia											
ACAS	Asymptomaticus	1995	CEA	Konzervatív gyógyszeres kezelés	825	834	stroke, vagy halálozás	13,4	13,6	0,2	1351
CEA vs. CAS											
CAVATAS	Symptomaticus vagy Asymptomaticus	2001	CEA	CAS	253	251	30 napon belüli stroke, vagy halálozás	9,9	10,0	nem ismert	nem ismert
SAPPHIRE	Symptomaticus ≥50% stenosis; Asymptomaticus ≥80% stenosis	2008	CEA	CAS	167	167	30 napon belüli MI, stroke vagy halálozás	20,1	12,2	7,9	13
SPACE	>50év, symptomaticus stenosis >70%, 180 napon belül	2006	CEA	CAS	584	599	300 napon belüli ipsilaterális ischaemias stroke	6,3	6,8	OR: 1,19 (0,75-1,92)	nem ismert
EVA3S	symptomaticus stenosis >60% 120 napon belül	2006	CEA	CAS	259	261	30 napon belüli stroke, vagy halálozás	3,9	9,6%	RR: 2,5, p=0,01	nem ismert
CREST	Symptomaticus	2010	CEA	CAS	653	668	Periprocedurális ipsilaterális stroke és halálozás	8,4	8,6	0,2	2000
CREST	Asymptomaticus	2010	CEA	CAS	587	694	Periprocedurális ipsilaterális stroke és halálozás	4,9	5,6	0,7	571

3. táblázat – A legfontosabb, nagy esetszámú, carotis revascularisatiók típusait egymással és a legjobb konzervatív terápiával összehasonlító nemzetközi, randomizált, multicentrikus tanulmányok – Forrás: Átdolgozva több táblázatból – eredeti szerző: Brott TG et al (2011) ¹⁵

Hivatkozások jegyzéke: NASCET⁴⁸, ECST⁴⁹, ACAS⁵⁰, CAVATAS⁵¹, SAPPHIRE⁵², SPACE⁵³, EVA3S⁵⁴, CREST¹⁶

2.7.4. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatiója symptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a konzervatív terápiával.

A NASCET, a CEA, illetve az aspirin monoterápia stroke megelőző hatását vizsgálta 30% és 99% közötti ACI szűkülettel rendelkező betegcsoportban. A study a CEA szignifikáns előnyét igazolta, egyben a 70 és 99 % közötti stenosisokkal rendelkező betegcsoportban a prospektív tanulmány leállítását indokolta a CEA csoport korán megnyilvánuló szignifikáns előnyei miatt. Az ipsilateralis stroke eseményrátája 9 % volt a CEA csoportban, míg a kizárólag aspirint kapó csoportban 26 % a tanulmány 2. évében. Az ötödik évben ugyanez az arány 15,7 % illetve 22 % volt⁴⁸. Az ECST⁴⁹ 2518 beteg prospektív analízisét végezte el a stenosis más módszerrel kiszámolva amint azt az 5. ábra mutatja. A tanulmány a 70 és 99 % közötti ACI szűkületekben a CEA szignifikáns stroke megelőző hatását mutatta, míg alacsonyabb fokú szűkületekben nem igazolódott különbség a CEA és aspirin monoterápia hatékonysága között. A fatális stroke rátákat összehasonlítva a sebészi megoldás csak 80-99 % közötti stenosisoknál volt szignifikánsan hatékonyabb.

2.7.5. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatiója asymptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a konzervatív terápiával

A legjelentősebb asymptomatikus beteganyagban végzett tanulmány az ACAS, amely CEA-n átesett, aspirin monoterápiában és a rizikófaktorok gyógyszeres terápiájában részesülő betegcsoportot hasonlított össze csupán a rizikófaktorok gyógyszeres kezelésében és kizárólag aspirin monoterápiában részesülő betegcsoporttal. A tanulmányt 1662 beteg randomizálása után állították le, amikor a CEA csoport előnye szignifikánssá vált 60 % feletti stenosisok esetében⁵⁰. Az ECST 3120 beteg prospektív, randomizált vizsgálatát végezte el. A tanulmány a 70-99 % közötti stenosisokkal rendelkező betegcsoportban a CEA egyértelmű előnyét igazolta, de alacsonyabb fokú stenosisban nem mutatott ki szignifikáns különbséget a CEA-n átesett, illetve antihromboticus kezelésben részesülő betegcsoport stroke és mortalitás rátája között. A tanulmány ezen kívül a korai CEA illetve késői CEA kezelésben részesült

betegcsoportokat is összehasonlította, ahol szignifikáns különbséget igazolt a korai CEA javára. Az 5 éves eredmények a korai CEA-t követő 6,4 %, illetve a késői CEA esetében 11,7 %-os stroke rátáról számolnak be⁵⁵.

2.7.6. Az arteria carotis interna és carotis bifurcatio revascularisatioja symptomaticus és asymptomaticus betegekben. Carotis endarterectomia összevetése a minimálinvazív endovascularis terápiával

A két beavatkozás típus eredményeit összehasonlítva a biztonságosságot jellemző legfontosabb tényező a 30 napos stroke/mortalitás arány. Különböző betegcsoportokat vizsgálva az eredmények átfedést mutatnak hol egyik, hol másik terápia javára. Összesen több, mint 17000 beteg adataiból nyert tapasztalatot bemutató nem randomizált kohort tanulmány érhető el jelenleg (2012 október) a pubmeden, amelyek a beavatkozást végző operatőr tapasztaltságát hangsúlyozták⁵⁶. ACI és carotis bifurcatióban elhelyezkedő szűkületek esetében több multicenter randomizált tanulmány készült, amely bizonyítja a carotis stentelés CEA-val összevethető biztonságosságát és eredményességét. Azonban mind napjainkig nem mondható ki minden betegcsoportban egyértelműen és egyeduralkodóan elsődlegesen választandó beavatkozásnak az egyik beavatkozás a másikkal szemben. A CAS elvégzése megelőzőleg nyaki műtéten átesett betegeknel, irradiációs sérülésnel, illetve a sebészi beavatkozás általános kontraindikáltsága esetén egyértelmű prioritást jelent.

A CAS leggyakoribb szövődményei a neurológiai deficit, restenosis kialakulása, mortalitás, az ér sérülése a beavatkozás helyén, punctiós szövődmények, illetve esetleges eszközhiba. Restenosisok 3% és 5 % közötti gyakorisággal lépnek fel⁵⁷⁻⁶¹. A TIA gyakorisága 1% és 2% között mozog a CAS csoportban, míg az thrombocyt-aggregáció gátló terápiához köthető intracranialis vérzéses szövődmények száma 1% alatt marad. Eszközhiba 1% alatti esetben tapasztalható. Az International Carotid Stenting Study (ICSS) a legújabb, CAS és CEA eredményeit összevető tanulmány⁶². Tapasztalata szerint stentelésen átesett betegeknel distalis microembolisatio gyakoribb volt, mint a CEA csoportban. A neuroprotektív eszközök eredményesen csökkenthetik ezt az arányt, ám használatuk további komplikációk forrása is lehet^{63,64}.

Számtalan meta-analízis és randomizált kontrollált tanulmány készült a CAS és CEA

összevetésére. A Cochrane adatbázisban található áttekintés szerint többségük nem igazolt különbséget a 30 napos MI, illetve stroke/halálozási rátában, vagy az 1 éves MI és stroke/ túlélési arányban⁶⁵. A tanulmányok minden sebészi kockázati osztályba tartozó, mind tünetmentes és tünetekkel rendelkező beteganyagot vetettek össze a minimálinvazív percutan intervenciós technikákkal, úgymint a ballon katéteres tágítás stent implantációval vagy anélkül. Vizsgálták továbbá a neuroprotektív eszközök indikációs körét is. Bizonyos tanulmányok a CAS alacsonyabb arányú MI és periproceduralis halálozását mutatta ki⁶⁵, míg mások a CEA alacsonyabb stroke-rátájáról számolnak be⁶⁶⁻⁶⁹.

A SAPHIRE study az egyetlen olyan tanulmány, amely CEA-t neuroprotektív eszközzel végzett CAS csoporthoz hasonlította⁷⁰. Beválogatási kritérium volt az 50% feletti symptomaticus stenosis, vagy a 80% feletti asymptomaticus stenosis, illetve a betegnek rendelkeznie kellett egy rizikófaktorral. A tervezett időtartam lejárta előtt technikai okok miatt befejezett tanulmányban a MI, stroke, 30 napon belüli neurológiai eredetű halálozás 12,2%-ban következett be abban a csoportban, ahol CAS alatt neuroprotektív eszközt alkalmaztak, míg 20,1%-ban volt a CEA csoportban, amely arány így szignifikáns különbséget igazol ($p=0,0049$). A symptomaticus csoportban stroke 16,8% illetve 16,5% arányban fordult elő. Az asymptomaticus betegcsoportban kevesebb (9,9%) stroke volt a CAS csoporthoz köthető, mint a CEA betegcsoportban (21,5%). A 3 éves stroke incidenciában azonban nem volt a csoportok között kimutatható szignifikáns különbség. A CAVATAS tanulmány a konzervatív terápiát hasonlította össze stent beültetés nélküli, vagy stent beültetéssel együlésben végzett ballon katéteres tágításban részesült betegcsoporttal⁵¹. Eredményeik szerint a 30 napos stroke/ halálozás arányban, illetve a 3 éves stroke/halálozás arányban sem volt igazolható különbség.

A SPACE randomizált tanulmány szintén a CAS és CEA kimenetelét összehasonlítva nem igazolt szignifikáns különbséget a 30 napos stroke/halálozás arányban⁵³. Az EVA-3S studyt leállították a CAS korán megnyilvánuló szignifikánsan magasabb mortalitás és stroke előfordulás miatt⁷¹. A CREST tanulmány mind a symptomaticus, mind az asymptomaticus betegeken végzett CAS és CEA-t hasonlította össze, 2502 beteget 2,5 év utánkövetéssel^{16 72,73}. Elsődleges végpontnak tekintették periproceduralis MI, illetve 4 éven belüli ipsilateralis stroke kialakulását. Nem igazoltak szignifikáns különbséget a

két betegcsoport szövődmény rátájában. A symptomaticus betegcsoportban gyakrabban következtek be a fenti szövődmények, de a különbség nonszignifikáns maradt. Nem igazoltak nemek közötti, életkortól függő, vagy tünetek intenzitásától függő különbségeket. Kimutatták viszont a 70 év alatti alatti CAS csoport kedvezőbb komplikációs rátáját. A 3. táblázatban található a legfontosabb nemzetközi, nagy esetszámú randomizált, multicentrikus tanulmányok áttekintő összefoglalása, amelyek a carotis léziókon végzett CEA biztonságosságát és eredményességét a legjobb gyógyszeres terápiával hasonlítják össze, illetve amelyek a CEA és CAS biztonságosságát és eredményességét vizsgálták.

2.7.7. A carotis revascularisatiók eredményessége

A CEA és CAS stroke megelőző hatásán hosszú távú utánkövetéses vizsgálatban igazolt stroke/mortalitás arányát értjük. Az ECST és NASCET eredményei szerint a symptomaticus betegek 30 napos stroke rátája 1% és 2% között mozog, míg tünetmentes betegeknél ez az arány 0,5% és 0,8% között marad. A CEA és CAS eredményessége 5 év nyomonkövetés után nem különböztethető meg napjaink tanulmányaival⁷¹.

A restenosisok aránya 5% és 10% közötti értéket vesz fel a CEA-n átesett betegcsoportban. A SPACE trial a CAS csoport 10,7%-ában, míg a CEA-n átesett betegek 10,7%-ában mutatott ki restenosis⁷⁴.

Összefoglalva elmondható, hogy a napjainkban hozzáférhető tanulmányok alapján nem mondható ki biztosan, hogy melyik az egyeduralkodóan elsődlegesen választandó terápiás megoldás a carotis stenosisok kezelésére. A restenosisok az esetek többségében szignifikáns szűkületeket nem okozó elváltozások, azt a kevés esetet kivéve, amikor neurológiai kieséseket okoznak vagy occlusióvá progrediálnak. Ezekben az esetekben reoperáció válhat szükségessé CEA vagy CAS formájában.

2.7.8. Betegek kiválasztása carotis revascularisatio céljára. A carotis endarterectomia és percutan carotis intervenciók indikációja a 2012-es ajánlás szerint

- Alacsony, vagy közepesen magas sebészi rizikóosztályba tartozó, symptomaticus betegcsoporton (amely tünetek 6 hónapon belüli stroke, TIA, hemispherális tünetek, vagy amaurosis fugax képében jelentkeznek) CEA végzése ajánlott, amennyiben a noninvazív képalkotó módszer 70% feletti (Evidencia szint: A), vagy az invazív angiográfia 50% (Evidencia szint: B) feletti szűkületet igazol.
- A CAS a CEA terápiás alternatívájának tekinthető symptomaticus betegcsoportban (megelőző 6 hónapon belüli stroke vagy TIA hemispherális tünetek és/vagy amaurosis fugax képében), amennyiben a noninvazív képalkotó módszer 70% feletti vagy az invazív angiográfia 50% feletti

szűkületet igazol és a beavatkozás előtt becsült mortalitás 6% alatti.
Evidencia szint: B

- Asymptomaticus betegekben CEA végzése indokolt 70% feletti ACI szűkület invazív angiográfiával való diagnosztizálása esetén. Evidencia szint: A
- CEA helyett CAS végzése ajánlott általában idősebb betegekben, amennyiben a nyaki, vagy cervicalis vasculatura anatómiája nem teszi lehetővé CEA kivitelezését⁷⁵⁻⁷⁸. Evidencia szint: B
- Symptomaticus betegcsoportban carotis revascularisatio elvégzése a tünet (stroke, TIA) megjelenése utáni 2 héten belül ajánlott⁷⁹, amennyiben nem áll fent kontraindikációt képező társbetegség, vagy általános állapot. Evidencia szint: B
- Asymptomaticus, carotis angiográfián diagnosztizált 60%-os szűkülettel rendelkező (vagy CDS-en igazolt 70%-os stenosisú) betegcsoportban profilacticus CAS elvégzése kérdéses haszonnal jár, konzervatív terápiával szembeni megalapozottsága nem tekinthető egyértelműen igazoltnak¹⁶. Evidencia szint: B.
- Társbetegségeik miatt magas kockázati csoportba sorolható betegcsoportban – legyen szó symptomaticus vagy asymptomaticus betegekről - a carotis revascularisatio nem jár dokumentált előnnyel a konzervatív terápiával szemben^{76,80}. Evidencia szint: B
- CEA vagy CAS elvégzése 50% alatti ACI vagy carotis bifurcatio szűkület esetén nem indokolt^{81 56}. Evidencia szint: C
- Krónikus carotis bifurcatio vagy ACI stenosis, illetve oclusio fennállása esetén nem javasolt sem CEA, sem CAS kivitelezése. Evidencia szint: C
- Carotis bifurcatio, vagy ACI szűkület/occlusio revascularisatiója kerülendő a megelőzőleg ischaemiás/vérzéses agyi esemény következtében életre szóló súlyos neurológiai deficitet szerzett betegekben. Evidencia szint: C

2.7.9. Az arteria carotis interna endarterectomiáján átesett betegek periprocedurális gyógyszeres terápiájára vonatkozó aktuális ajánlások

- CEA műtéten áteső betegeknél napi 75-325 mg ASA preoperatív dózis, amelyet határozatlan időre ajánlott folytatni^{82,83}. Evidencia szint: A

2.7.10. Az arteria carotis ballon katéteres tágításán, vagy stent beültetéssel egybekötött ballon katéteres tágításban részesült betegek periprocedurális gyógyszeres és kiegészítő terápiájára vonatkozó aktuális ajánlások

- CAS intervenciót megelőző illetve azt követő legkevesebb 1 hónap időtartam alatt 75-325 mg ASA és 75 mg clopidogrel kettős thrombocytáaggregációs terápia javasolt. Clopidogrel allergia esetén napi kétszeri 250mg ticlopidin adandó. Evidencia szint: C
- CAS előtt és után antihipertenzív terápia javasolt. Evidencia szint: C
- Neuroprotektív eszköz használata CAS végzése közben stroke csökkentő hatású lehet, érsérülés szignifikáns veszélye nélkül^{54,84,85}. Evidencia szint C
- Postoperatív noninvazív képalkotó vizsgálat (CDS) CAS-t követően 1, 6 és 12 hónap után, majd ezt követően évente ajánlott, az érszakasz nyitvamaradását ellenőrizendő. Amennyiben a beteg a későbbiekben már nem várományosa esetleges újbóli intervencióknak (életkora, vagy társbetegsége miatt), további utánkövetés nem szükséges. Evidencia szint: C

A fejezet végén összefoglalásként lényeges megemlíteni, hogy mind a CEA, mind pedig a percutan endovascularis intervenciók preventív eljárások. A beavatkozás indikációja tehát nem a fennálló tünetek, vagy a stenosis megszüntetése, hanem a thrombogén felület felszámolása, stroke-kockázat csökkentése céljából. A 30 napos stroke/mortalitás mutató a biztonságosság legfontosabb jellemzője, lévén, hogy egy hónap megközelítőleg az az időtartam, amely alatt az intervenció helyén az endotelializáció megtörténik.

3. Célkitűzések

3.1. Problémafelvetés

A pACC alatt definíció szerint az ACC eredésétől a carotis bifurcatióig tartó szakaszt értjük, (vagyis a bifurcatio és az ostialis ACI szakaszokat és azok elváltozásait nem soroljuk ide). A pACC és az AA léziók meglehetősen ritkák. Amíg az ACI szűkületek az összes nagyér eredetű ischaemiás agyi esemény megközelítően 40%-át adják, addig a pACC szűkületek az összes ischaemiás cerebrovascularis történés mindössze 1-2 %-áért tehetőek felelőssé¹. A bizonyíthatóan az AA-ból származó embolusok még ennél is ritkább esetben, megközelítőleg 0,5 %-ban okoznak TIA-t vagy stroke-ot. A léziók ritkaságára tekintettel, nem meglepő, hogy a carotis bifurcatiotól proximalisan elhelyezkedő supraaorticus léziók terápiájára, így a pACC-t, illetve az AA-t illetően nem áll rendelkezésre evidencia alapú ajánlás, ezért az intervenciós radiológusok és érsebészek csupán kis esetszámú beszámoló útmutatásaiból tájékozódhatnak. Az előző fejezet multicentrikus tanulmányait elemezve kitűnik, hogy elenyésző számú publikáció foglalkozik ezen rövid érszakaszok terápiájával. Nem áll rendelkezésre adat a pACC, vagy az AA stenosis vagy occlusiv lézió kezelés nélküli lefolyására, ahogyan nem készült eddig tanulmány konzervatív terápia kimenetéről sem. Nem világos továbbá, hogy vonatkoztathatóak-e az ACI szűkületek kezelésére szorítókozó nagyszámú evidencia alapú ajánlások a pACC, illetve az AA terápiájára is. A pACC és AA léziók kezelését is feldolgozó kis esetszámú tanulmányok többségükben AS és AV intervenciókat is tartalmazó kevert betegállományról szólnak. Messzemenő következtetés így belőlük elővigyázatossággal vonható le csupán.

3.1.1. Problémafelvetés - Az arteria carotis communis stenosis és occlusio terápiája

A nemzetközi irodalomban szerény számú közlemény dolgozza fel kizárólag a pACC érszakasz elváltozásait és azok intervenciója során szerzett tapasztalatokat. Ezek analíziséből kitűnik, hogy a betegszelekcióra, indikációs körre, az alkalmazott pre- és postoperatív terápiára, a stentek és neuroprotektív eszközök használatára jelentős inhomogenitást mutatnak, vagyis az operatőr személyes preferenciáján, vagy az aktuális intézet hagyományait tükröző döntéseken alapulnak ^{86-94 95}.

3.1.2. Problémafelvetés - Az arteria anonyma stenosis és oclusio terápiája

A supraaorticus erek intravasculáris kezelését eleinte az agy felé történő distalis embolizációtól való félelem korlátozta^{13,96,97}. Az elmúlt három évtizedben a stent beültetés nélküli, vagy azzal kombinált AA PTA a műtéti terápia alternatívájából elsődlegesen választandó terápiás eljárássá fejlődött. Az endovasculáris beavatkozások megjelenése előtt a supraaortikus léziók kezelésének egyetlen alternatívája a sebészi terápia volt, bár az összes supraaortikus erekben végzett érsebészeti beavatkozásoknak csupán töredékét, 1,7%-át jelentették⁹⁸. Napjainkra a sebészi kezelés magas szövődésményrátája (15-25%) és 3-16%-os perioperatív halálozása miatt a percután intervenció (PTA) kizárólagossá vált, a sebészi kezelés egyetlen indikációját a sikertelen PTA jelenti^{88,96,99,100}. Ennek ellenére, az AA intervenciók indikációs köre a hozzáférhető kis esetszám miatt nem definiált. Az ACI szűkületek és carotis bifurcatio stenosisok konzervatív és operatív kezeléséhez multicenter randomizált vizsgálatok szolgáltatnak iránymutatást. Ugyanilyen irányelvek az AA betegség terápiájánál nem hozzáférhetők. Az irodalomban fellelhető kis esetszámú tanulmányok döntő többségükben inhomogén csoportokat tartalmaznak, rövid, vagy középtávú utánkövetéssel. Többségükben AS, AA és pACC intervenciókat foglalnak magukba és azt az általános konklúziót hordozzák, hogy ahogyan a distalisabb carotis szakaszokon is, úgy az AA lokalizációban is sikeres és biztonságos intervenció végezhető, azonban nem adnak lehetőséget az AA kezelésére vonatkozó evidencia alapú döntés meghozatalára. A doktori értekezésben bemutatott analízisünkkel együtt összesen három, kizárólag az arteria anonymáról készült tanulmány lelhető fel a nemzetközi irodalomban, ezek közül pedig a kettő legnagyobb esetszámú ugyanazon magyar endovasculáris műhelyből került ki¹⁰¹⁻¹⁰³.

3.2 Saját kutatásaink célkitűzése

3.2.1. A proximalis arteria carotis communis percutan intervenciók retrospektív analízise

Célul tűztük ki, hogy nemzetközi viszonylatba helyezve a napjainkig készült legnagyobb esetszámú retrospektív tanulmányt készítsünk a pACC léziók terápiájáról, amelyben megvizsgáljuk a pACC ballon katéteres tágítás és stent implantációval kombinált angioplastica sikerességét, biztonságosságát és effektivitását, majd összehasonlítjuk ezeket a sebészi CEA paramétereivel. Egy ekkora tanulmány relevanciáját tekintve az irodalomban eddig nem látott tapasztalatról számol be, minden eddig közölnél jóval nagyobb esetszámból adódóan vezérfonalat nyújthat az intervenció radiológusoknak és érsebészeknek terápiájuk megválasztása során.

3.2.2. Az arteria anonyma percutan intervenciók retrospektív analízise

A nemzetközi irodalomban hozzáférhető, kis betegcsoportokat felvonultató közleményeket szem előtt tartva tanulmányunk megtervezésénél célul tűztük ki beteganyagunkban az elmúlt évtizedben végzett AA ballon katéteres tágítás stent beültetés nélkül, illetve stent beültetéssel kiegészített minimálinvazív endovascularis terápiájának analízisét, ezen betegcsoport adatainak összevetését az ugyancsak klinikánkon készült nagy esetszámú, 19 év tapasztalatát felölelő tanulmány adataival. Célunk volt megalkotni a nemzetközi irodalomban ezeddig páratlan méretű, AA intervención átesett betegcsoport retrospektív analízisét, különös tekintettel a beavatkozás primer technikai és neurológiai sikerességére és biztonságosságára. Analízisünkkel igyekszünk útmutatást nyújtani az intervenció radiológusok számára a terápia kiválasztására.

4. Módszerek és betegek

4.1. A proximalis arteria carotis communis intervenciók retrospektív analízisének módszerei és az intervenciók kivitelezése

Mivel a pACC - jelentős része - a mellkasfalban helyezkedik el, ezért ultrahanggal direkt vizsgálata nem lehetséges teljes mértékben. A pACC szűkületek és stenosisok felismeréséhez a szűrővizsgálaton és kivizsgálás során a legtöbb esetben bilaterális carotis bifurcatio, ACI és ACE CDS vizsgálatot végeztünk, míg vékony betegeknél a pACC néhány esetben direkt látótérbe hozható volt. Az ACC középső illetve distalis harmadában fennálló poststenoticus áramlási görbe alapján valószínűsítettünk szignifikáns pACC szűkület fennállását. Emellett személyes anamnézis felvételre, mindkét felső végtagon végzett vérnyomásmérésre és neurológiai vizsgálatra került sor. Annak ellenére, hogy semmilyen evidencia ezt nem támasztja alá, a stenosis értékének becsléséhez a 2. táblázatban bemutatott, az ACI stenosisok és occlusiók értékek számításánál alkalmazott áramlási határértékeket tekintettük irányadónak. A kétszeres PSV érték növekedés 50%-os, amíg a háromszoros PSV emelkedést 70%-os átmérőre vonatkozó szűkületnek tekintettünk. A beavatkozási indikációt jelentő stenosisok minden esetben invazív angiográfiával kerültek megerősítésre. A terápiás beavatkozás kivétel nélkül a diagnosztikus angiográfiával egy időben került kivitelezésre. Az intervencióra 70% feletti symptomaticus, illetve $\geq 85\%$ asymptomaticus szűkület fennállása esetén vittük betegeinket. Kontraindikációt feltételezett thrombus, súlyos calcificatio megléte, illetve kanyargós, megtöretett lefutású ér képzett. Intervenció elvégzését angiológus, érsebész és neurológus együttműködéséből született döntés indikálta. Amennyiben a diagnosztikus angiográfia egyéb supraaorticus ér egyidejű szűkületét vagy occlusióját is kimutatta, interdiszciplináris konzultációt követően a pACC lézió intervenciója során azonos ülésben megkíséreltük ezen léziók terápiáját is. Betegcsoportunk a Semmelweis Egyetem Ér-, és Szívsebészeti klinikáján 1994 január elseje és 2006 december 31. (156 hónap) között pACC intervención átesett beteg alkotta. Tanulmányunkban klinikánkon ez időszak alatt végzett összes beavatkozás szerepel. A betegcsoportba kerülés feltétele megkísérelt és/vagy sikeres pACC terápiás beavatkozás volt. Összesen 147 beteg 153 beavatkozása kapcsán végeztük retrospektív analízisünket. A 153 lézió 128 (83,7%) ostialis szűkületből és 25 (14,4%) proximalis

ACC elváltozásból állt. Három betegünknel (2%) hosszú szakaszú, azaz mind szájadék, mind pedig proximalis érszakaszt elfoglaló szűkület állt fenn. Az átmérőre vonatkoztatott szűkületet a NASCET study módszerei alapján (5. ábra) számoltuk. Az átlag diaméterre vonatkoztatott szűkület értéke 81,5% volt. 121 beavatkozást (79,1%) végeztünk a bal pACC-n, míg 32 esetben (20,9%) a jobb oldalon.

Dohányzó betegnek az FDA definíciója szerint azt a személyt tekintettük, aki rendszeresen cigarettából, pipából vagy szivarból származó füstöt inhalált. A diagnózis felállításához a dohányzás rendszerességére fektettük a hangsúlyt, mennyiségétől függetlenül. Régebben dohányzó betegeket 5 évvel a nikotin abúzus elhagyása után soroltuk a nem dohányzó betegek csoportjába.

Hyperlipidaemia, mint komorbiditás diagnózisát 5,2 mmol/l feletti koleszterinszint esetén, vagy statinkezelésben részesülő betegek esetén használtuk.

Betegcsoportunk átlagéletkora 60,6 év volt, legfiatalabb betegünk 21 éves, míg a legidősebb 83 éves volt. A csoportban 76 férfi és 71 nőbeteg beavatkozására került sor. Az érelváltozások etiológiájuk szerint többségükben atheroscleroticus léziók voltak, tíz betegünknel (6,5%) irradiáció miatt keletkezett szűkület intervencióját végeztük, míg egy betegünknel (0,65%) Takayasu-arteritis okozta a beavatkozást indokló elváltozást. A komorbiditásokra tekintettel 104 betegünk (70,7%) volt hypertensiv, 30 beteg (20,4%) diabeteses, 59 (40,1%) szenvedett hyperlipidaemiában és 34 személy (23,1%) dohányzott. Ischaemiás szívbetegség 35 beteg (23,8%) anamnézisében szerepelt. Negyven (27,2%) betegünknel alsóvégtagi atheroscleroticus szűkület tünetei álltak fenn. Betegcsoportunkban 46 symptomaticus és 101 tünetmentes beteg volt megtalálható. Az asymptomaticus csoportban 57 betegnek ellenoldali carotis tünete volt, míg 44 beteg teljesen tünet-, és panaszmentes volt. A tünetes betegcsoport panaszait 9 esetben ipsilateralis amaurosis fugax (6,1%), 27 betegnél (18,4%) hemispherialis tünet, illetve 10 aphasiás beteg (6,8%) alkotta. Az asymptomaticus csoportba sorolt betegünknel a contralateralis amaurosis fugax 6 esetben (4,1%), dysarthria 2 esetben (1,4%), contralateralis hemispherialis tüneteket 25 esetben (17%), subclavian steal szindróma 9 esetben (6,1%), visszatérő ájulás 2 esetben (1,4%), ellenoldali aphasia pedig 13 esetben (8,8%) került diagnosztizálásra.

Primer intervencióinkkal egyidejűleg fellelt 50%-ot meghaladó supraaorticus szűkület 124 esetben (81%) volt kimutatható. Intervencióra 3 AA stenosis, 13 ipsilateralis ACI

szűkület, 1 contralateralis ACI szűkület és 3 AS stenosis esetén került sor, minden esetben a primer beavatkozási indikációt képező intervencióval egy ülésben.

A beavatkozás előtt a beteg 125mg ASA thrombocyta aggregáció gátló terápiában, illetve testtömeg kilogrammonként 70 NE heparin antikoagulációban részesült. A korábban fibrinolyticus és endothel protektív hatásúként leírt^{13,96,101} Natrium-Polysulphatot 2004 után nem használtuk.

A beavatkozásokat egy eset (0,7%) kivételével femoralis punkcióból hajtottuk végre, a kivételt képező esetben kétoldali arteria femoralis occlusio (Leriche-szindróma) állt fenn, emiatt arteria axillaris punctiót végeztünk. Tekintve, hogy retrospektív analízisünk összesen 13 év beteganyagát dolgozta fel, a beavatkozások technikai kivitelezése sem volt teljesen egységes. A technikai háttér, az eszközök hozzáférhetősége és az operátorok személyes preferenciája is változásokon ment át.

Jellemzően polytetrafluoroethylene bevonatú vezetődrót segítségével vezettük fel iv aortographia elvégzéséhez a pigtail katétert (Cordis Corp, Miami, Fla). Az arteria femoralisban 7F-es introducert használtunk (MPA1, Cordis Corp). A pACC lézió penetrációjához szelektív agyi katéter (Headhunter, vagy JB2, Cordis Corp, Miami, Fla) és 0,035 inch átmérőjű vezetődrót (Terumo angled, Terumo Corp, Tokyo, Japan) került felhasználásra. Az angioplasztikához használt ballon mérete a szűkület előtti és utáni érszakasz átmérőjét figyelembe véve került meghatározásra (7-9mm), a szűkület hosszával megközelítőleg megegyező, vagy annál hosszabb méretben (20-40mm) (Wanda, Boston Scientific, Galway Ireland). A PTA ballon 10-20 sec időtartamra került feltágításra, 6-10 atm nyomással, addig, amíg a ballon váll képződése meg nem szűnt, illetve az érszakasz a kívánt átmérőre tágult. Azokban az esetekben, amikor a szűkület vagy occlusió a fent leírt eszközökkel áthatolhatatlannak bizonyult, egy 0,014 inches vezetődrót segítségével a percutan transluminális coronaria angioplasticához (PTCA) használatos 4x20mm-es méretű ballon került alkalmazásra (Maverick, Cordis), amelyet követően a nagyobb átmérőjű vezetődrót és ballon könnyebben átvezethető volt az érintett érszakaszon. A beavatkozás lezárásaként kétirányú diagnosztikus angiográfia készült. Technikailag sikeresnek azt a beavatkozást tekintettük, amelynél 30%-nál kisebb reziduális stenosis állt fenn a beavatkozás végén.

Stentet 108 esetben (70,6%) implantáltunk, az alábbi típusok szerinti eloszlásban: Palmaz/Genesis (Cordis) 61, Smart (Cordis) 4, AVE Bridge (Medtronic, Minneapolis,

Minn) 6, Wallstent (Boston Scientific, Natick, Mass) 15, Cordis Precise Nitinol (Cordis) 11, Corinthian (Cordis) 1, Nexstent (Boston Scientific) 1, Radix (Biomedica Sorin Vienna, Austria) 1, Smart Nitinol (Cordis) 1, Wavemax (Abbott Medical, Abbott Park, Ill) 2, Xact (Abbott Medical) 1 darab. Négy, stent implantációt is magában foglaló beavatkozás retrospektív analízise során nem találtunk leírást a stent típusára vonatkozóan. A stent implantációk száma és az összes beavatkozáshoz viszonyított aránya növekedést mutat. A beavatkozások időbeli eloszlását tanulmányozva szembetűnik, ahogyan az évek folyamán gyakoribbá és elfogadott rutinná vált a pCCA transluminális angioplasticája (4. táblázat).

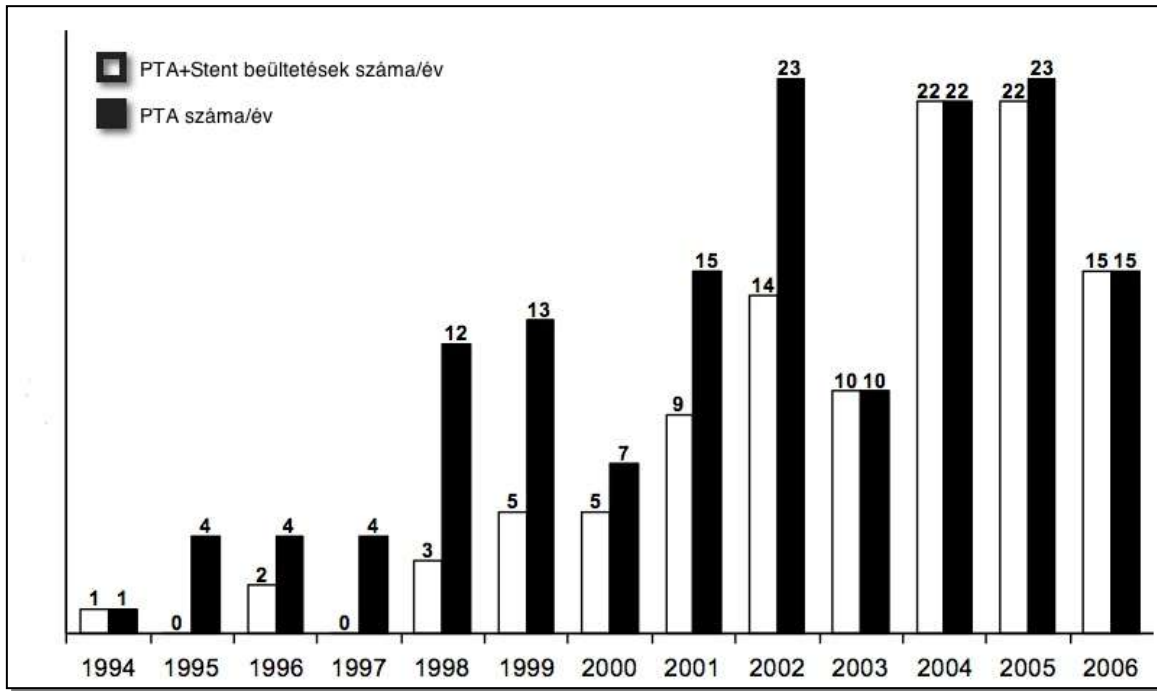
Neuroprotektív eszköz 16 esetben (10,5%) került felhasználásra (FilterWire EZ 190 cm, Boston Scientific), 13 bal oldali (10 ostialis és 3 proximalis szűkület), illetve 3 jobb oldali lézió intervenciója során. Neuroprotektív eszköz 2002-ig nem volt hozzáférhető Intézetünkben.

Amennyiben nem volt kontraindikációja, a betegek 100 mg ASA thrombocytáagregációt kaptak naponta a beavatkozást követően. 36 betegünk (24,5%) kettős antithromboticus terápiában részesült. Ez vagy 100 mg ASA és 75 mg Clopidogrel terápiát, vagy 100 mg ASA és napi kétszeri 250 mg Ticlopidin terápiát jelentett.

Betegeink többsége a beavatkozást követő napon távozott Intézetünkől, ez követően 1, 3, 6 és 12 hónap után jelentkeztek kontrollra. Egy év után minden félévben végeztünk kontrollvizsgálatot, amely a beteggel való személyes elbeszélgetésből, CDS ultrahangból és mindkét felsővégtagi vérnyomásmérésből állt. Mivel a pACC ultrahanggal történő direkt vizualizációja nem megoldott, ezért az utánkövetésünk során a restenosis mentes nyitvamaradási arány helyett nyitvamaradási arányról számolunk be. Betegeink nyomonkövetése során jelentkező újonnan fellépett és reziduális neurológiai tünetek esetleges progresszióját neurológus szakorvos értékelte. A betegeinknek nyomatékkal jeleztük, hogy késedelem nélkül vegyék fel a kapcsolatot Intézetünkkel, amikor új neurológiai tünetek jelentkezését figyelték meg. Follow-up során jelentkező szövődménynek értékeltünk ipsilaterális TIA vagy stroke fellépését, illetve halál bekövetkeztét. Ezen felül regisztráltuk cardialis és daganatos megbetegedés eredetű halálokokat is. TIA, stroke vagy halál bekövetkeztét az esemény időpontja szerint három osztályba soroltuk: periprocedurális (24-48 órán belül), perioperatív (30

napon belüli) illetve későbbi follow-up során bekövetkező esemény. Posztprocedurálisan a dohányzás elhagyását és a háziorvosnál történő rendszeres koleszterinszint és vérnyomás mérést ajánlottunk. Összeségében 115/147 betegnél (78,2%) áll rendelkezésre utánkövetési adat, a sikeres endovascularis beavatkozások számára vetítve ugyanez az arány 120/153 (78,4%). A leghosszabb utánkövetési idő 7 év (84 hónap), az átlagos utánkövetési idő 24,7 hónap volt. Definícióink szerint a neurológiai deficitet megjelenésének helyétől függően cerebrális és ocularis csoportokba soroltuk, míg fennállásának időtartama szerint TIA-ként definiáltuk, amennyiben az olyan neurológiai, vagy retinán jelentkező kiesés volt, amely 24 órán belül reziduális tünet nélkül megszűnt. Stroke-nak osztályoztuk azon hirtelen jelentkező neurológiai tüneteket, amelyek 24 órán túl is fennálltak.

Analízisünk során kizárólag ezen két osztályba soroltuk betegeinket, nem osztályoztuk külön a 24 órán túli, de 3 napon belül megszűnő reverzibilis ischaemiás neurológiai defektus fogalmát (RIND). Hasonlóképpen nem láttuk nélkülözhetetlenek külön csoportba sorolni a 24 órán túli, de 7 napon belül oldódó prolongált reverzibilis ischaemiás neurológiai defektus (PRIND) fogalmát sem. Szemléletünk a nemzetközi irodalomban használatos új terminológiát tükrözi, amelyben a szerzők véleménye szerint nincs diagnosztikus következménye a négy különböző csoportba sorolásnak¹⁰⁴. Statisztikai analízisünk során Kaplan-Meier analízist használtunk a primer és szekunder nyitvamaradási arány kiszámításához, míg a stentek és a stentbeültetés nélküli PTA intervenciók nyitvamaradási arányának különbségét Log-Rank teszttel vizsgáltuk (SPSS szoftver, Chicago, Ill). Primer nyitvamaradási arányként az elsődleges beavatkozások után adott idővel nyitva lévő erek arányát értettük, míg szekunder nyitvamaradási arányt az újbóli, tehát re-PTA-n átesett léziók nyitvamaradási arányaként definiáltuk. Betegeink minden beavatkozás előtt beleegyezési nyilatkozatot írtak alá. Tanulmányunk Intézetünk etikai bizottságának jóváhagyásával készült.



4. táblázat - Stent beültetések száma évente az összes beavatkozás számához

viszonyítva – Forrás: Saját közlemény²¹

4.2. Az arteria anonyma intervenciók retrospektív analízisének módszerei és az intervenciók kivitelezése

Az AA-szűkület kezdeti diagnózisát a klinikai tünetek, fizikális vizsgálat, úgymint pulzus tapintás, mindkét felső végtagon történő vérnyomásmérés, illetve carotis ultrahang (CDS) segítségével állítottuk fel. A poststenoticus áramlásminta proximális szűkület meglétét valószínűsítette, míg az arteria vertebralisban diagnosztizált retrograd áramlás subclavian steal szindróma fennállását jelezte. A felmerülő potenciális stenosisok és occlusiók invazív angiográfiával kerültek minden esetben megerősítésre, a terápiás beavatkozásra pedig ezzel egy ülésben került sor. Az esetlegesen fennálló más supraaorticus erekben fennálló egyidejű szignifikáns stenosis egy ülésben került megoldásra.

Retrospektív analízisünket a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti klinikáján végeztük 2000 és 2009 közötti kohort tanulmányként. Minden AA percutan intervenció beteget belevettünk a tanulmányba. Összesen 72 beteg, - amely csoport 39 (54,2%) nőből és 33 (45,8%) férfiből állt - 77 intervenciójára került sor ebben az időszakban. Betegeink átlagéletkora 56,6 (28-82) év volt. A társbetegségek osztályozásakor a pACC fejezetben tárgyaltak szerint használtunk egy-egy diagnózist. A társbetegségeket tekintve 25 (34,7%) betegnek volt megelőzően lezajlott szívinfárcutusa, 47 betegnek (65,3%) hypertensioja volt, 13 beteg (18,6%) II típusú diabetes mellitusban szenvedett, 30 (41,7%) betegnél szerepelt hyperlipidaemia az anamnézisben (definíciónk szerint ezt a diagnózist 5,2 mmol/l érték feletti összkoleszterinszintnél állítottuk fel), 36 betegünknel (50%) találtunk alsó végtagi atherosclerosist, illetve 33 (45,8%) betegünk dohányzott (5. táblázat). Intervenciót tünetes betegeken végeztünk, illetve azon tünetmentes egyéneknél, akiknél egyéb indokból elvégzett diagnosztikus képalkotó vizsgálat klinikailag szignifikáns AA szűkületet, vagy occlusiót igazolt. Tünetes lézió 58 (75,3%) betegnél kerültek diagnosztizálásra, amelyek 16 (20,8%) sensoros, vagy motoros deficitből, 8 (10,4%) amaurosis fugaxból, 40 (52%) felsővégtagi claudicatióból és 28 (36,4%) szédülésből álltak. CDS 14 (18,6%) betegnél diagnosztizált retrograd áramlást a jobboldali AV-ban. A stenosisok százalékos mérését a NASCET elveknek megfelelően végeztük (5. ábra). A léziók 7 (9,1%) occlusióból, 9 (9,1%) subocclusív szűkületből, és 61 (79,2%) szignifikáns (>60%) AA stenosisból álltak. A diagnosztikus angiográfia 13 (16,9%) esetben igazolt egyidejű egyéb supraaorticus szűkületet,

amelyek indokoltságuk esetén a primer AA intervencióval együlésben kerültek megoldásra. Hét esetben (9,1%) AS szűkület került kimutatásra (4 baloldali, egy jobboldali és egy esetben bilaterális lézió), egy esetben (1,3%) baloldali AS occlusiót találtunk, 3 esetben (3,9%) ACI szűkület igazolódott, (egy jobb, és két baloldali) és 2 esetben (2,6%) baloldali pACC stenosiszt találtunk. A beavatkozások femoralis punctióból kerültek kivitelezésre, 7 eset kivételével, amikor brachialis punctiót alkalmaztunk. Stent implantációra 49 esetben (63.6%) került sor. Nem volt konszenzus a stenteket illetően, éppen ezért különböző típusú stentek kerültek felhasználásra a beavatkozást végző operátor személyes preferenciája és az eszközök hozzáférhetőségétől függően. Ballonos stentek: 22 darab Genesis 10x19 mm, 15 Genesis 10x29 mm, 5 Genesis 9x19 mm, 2 Genesis 8x15 mm, 1 Genesis 8x18 mm, 1 Genesis 9x29 mm (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA). Öntáguló stentek: 1 S.M.A.R.T 10x25 mm (Cordis Corporation, Miami Lakes, FL, USA), 1 BARD 12x20 mm (Murray Hill, NJ, USA), 1 Carotid Wallstent 10x24mm (Boston Scientific, Natic, MA, USA). Kizárólag ballon katéteres tágítás esetén az alábbi ballonokat használtuk: Wanda 9x40 mm, 46 (59.7%) esetben, Wanda 10x40 mm, 22 (28.6%) esetben, Wanda 8x40mm, 7 (9.1%) esetben, Pheron 8x40 mm (BIOTRONIK GmbH, Berlin, Germany) 1 (1.3%) és Pheron 7x40 mm szintén 1 (1.3%) esetben. Stent implantáció esetén, Vista Brite Tip (7F) guiding sheath-et alkalmaztunk.

Az intervencióra a beleegyezési nyilatkozat aláírása után klinikánk angiográfias laboratóriumában került sor, 125 mg ASA preoperatív thrombocytáaggregációs terápia után. A beavatkozás során a beteg 5000 nemzetközi egység heparint kapott iv. A diagnosztikus angiográfiát 4 F-es sheathen keresztül femoralis punctióból végeztük, amelyet 7 F-es, 90 cm hosszú introducer guide-ra cseréltünk az intervenció során 0,032-0,035 inch vezetődrót alkalmazásával. Kanyargós, megtöretést mutató érszakasz esetén a hidrofil vezetődrótot merev Amplatz-dróttal helyettesítettük. A dilatációs ballon nagyságának megválasztásánál a stenosis előtti és utáni anonymsa-érszakasz átmérője (9-12 mm), illetve az elváltozás hossza (2-4 cm) volt az irányadó. A ballont 10-15 másodperc időtartamra fújtuk fel. Betegeink többsége a beavatkozás utáni első napon elhagyta az intézetet. Technikailag sikeresnek azt a beavatkozást tekintettük, amelyet követő kontroll DSA kevesebb, mint 50%-os, diaméterre vonatkoztatott szűkületet írt le. Neurológiailag, vagy klinikailag sikeresnek tekintettük a beavatkozást, amennyiben a

beteg fennálló neurológiai tünetei enyhültek, vagy megszűntek, illetve ha tünetmentes betegeknél nem alakult ki neurológiai deficit. Az esetlegesen fellépő neurológiai szövődeményeket fennállásuk időtartama szerint két nagy osztályba soroltuk: a nemzetközi irodalom szerint TIA-nak írtuk le azokat a tüneteket, amelyek 24 órán belül reziduális tünet nélkül oldódtak. Stroke-nak tekintettük azokat a deficiteket, amelyek tartós neurológiai károsodásokhoz vezettek. Megkülönböztettünk súlyosság szempontjából major és minor neurológiai deficitet, az előbbihez a nem oldódó neurológiai deficiteket eredményező stroke-ot, míg utóbbiakhoz ipsilaterális TIA-t soroltuk.

Betegek száma	72 (100)
Beavatkozások száma	77 (100)
Átlag életkor (évek)	56.56 (range 28-99)
Férfi beteg	33 (45.83)
60-90% értékű átmérőre vonatkoztatott szűkület	61 (79.22)
Subocclusio	9 (11.69)
Occlusio	7 (9.09)
Társbetegségek	
Megelőző myocardialis infarctus	25 (34.72)
Alsó végtagi claudicatio intermittens	36 (50.00)
Hypertensio	47 (65.27)
Hyperlipidemia	30 (41.66)
Diabetes mellitus	13 (18.56)
Dohányzó	33 (45.83)
A beavatkozás előtt fennálló tünetek	
Hemisensoros vagy motoros deficit	16 (20.78)
Amaurosis	8 (10.39)
Felső végtagi claudicatio (jobb felső végtag)	40 (51.95)
Felső végtagi vérnyomás különbség	8 (10.39)
Szédülés	28 (36.36)
Tünetmentes beteg	19 (24.68)
Intervenciók	
Sikerés interventio	72 (93.51)
PTA	28 (36.36)
PTA és stent beültetés	49 (63.64)

5. táblázat – Betegcsoportunk adatai (A zárójeles értékek százalékokat fejeznek ki) –

Forrás: Saját közlemény¹⁰²

Utánkövetési vizsgálatunkra a 6. és 12. postoperatív héten, illetve a beavatkozást követő 6. hónapban került sor, majd ezt követően évente. A vizsgálat klinikai elemei pulzus

tapintást, mindkét felső végtagon végzett vérnyomásmérést, kétoldali AS, ACC és AV-on végzett CDS áramlásmérést foglaltak magukba. A betegek ezen felül a tünetek változására és új tünetek kialakulására irányuló kérdőívre is válaszoltak. A kontrollvizsgálatok során az AA-t nyitottnak tekintettük, amennyiben a két felső végtag közötti vérnyomáskülönbség kevesebb volt, mint 30 Hgmm, a pulzus mindkét oldalon tapintható volt, az AV-ban pedig mindkét oldalon antegrad áramlás volt igazolható. A restenosis 30 Hgmm-nél nagyobb felsővégtagi vérnyomáskülönbségként, az AV-ban fellelhető retrográd áramlásként és/vagy 50%-nál nagyobb érvolumen szűkület kimutatásakor definiáltunk. Mivel az AA direkt vizualizációja teljes hosszában nem biztosítható noninvazív vizsgálómódszerekkel (CDS), ezért utánkövetésünk során alkalmazott klinikai diagnosztika során az ultrahangon megjelenő áramlásminták (PSV és EDV értékek emelkedése) szerint osztályoztuk az esetlegesen fennálló szűkületeket. Ilyen indirekt módszerrel azonban nem zárhatjuk ki teljes bizonyossággal, hogy a vizsgált éren nem volt található szignifikáns áramlási minta változást nem okozó szűkület. Ezért mind kéziratunkban, mind pedig a jelen disszertációban restenosismentes nyitvamaradási arány fogalma helyett nyitvamaradási arányt használunk. Statisztikai analízisünkben a primer és szekunder nyitvamaradási arány kiszámolásához Kaplan-Meier módszert használtunk. A pACC metodikai fejezetben ismertettek szerint a primer nyitvamaradási arányként az elsődleges beavatkozások után adott idővel nyitva lévő erek arányát értettük, míg szekunder nyitvamaradási arányt az újbóli, tehát re-PTA-n átesett léziók nyitvamaradási arányaként definiáltuk.

5. Eredmények

5.1. *A proximalis arteria carotis communis percutan intervenciók eredményei*

Primer technikai sikerről 151/153 esetben számolhattunk be (98,7%). A két sikertelen PTA eset egyikében a lézió a vezetődrót számára átjárhatatlannak bizonyult, míg a másik esetben a ballon dilatációját kellett felfüggeszteni a beavatkozás közben kialakult ipsilateralis TIA miatt. Ezt követően betegünkönél második tágítási kísérletre nem került sor. A 6. és 7. ábra pACC szűkületének ballon katéteres tágítását illetve stent implantációját mutatja be, egy tünetmentes beteg, illetve egy symptomaticus beteg példájával illusztrálva.



6. ábra - Technikailag sikeres, reziduális stenosis nélküli pACC. A/ Preprocedurális illetve B/ Postproceduralis angiográfia – Forrás: Saját közlemény²¹

Periprocedurális komplikációkat tekintve, nem történt intervencióval összefüggésbe hozható halálozás. A kórházi tartózkodás alatt 8 neurológiai szövődmény (5,2%) történt: 3/153 (2%) hemispherális tüneteket okozó ipsilaterális major stroke a beavatkozás időtartama alatt, 3/153 ipsilaterális és 1/153 contralateralis TIA, a beavatkozást követő négy órán belül. Egy esetben (0,7%) rövid idejű, átmeneti intenzív szédülésről számolt be a beavatkozáson átesett beteg. Nyolc punctiós szövődmény (5,2%) történt, négy közülük sebészi revíziót igényelt. Cardialis komplikációk két esetben (1,4%) léptek fel: egy esetben dyspnoehoz vezető akut bal szívfél elégtelenség lépett fel, a másik esetben bradycardia epizódot jegyeztünk fel. A periproceduralis stroke/halálozás arány értéke 2%-os, míg a 30 napos stroke/halálozás arány 2,5%-os (3/120) értéket mutatott.



7. ábra - Technikailag sikeres, reziduális stenosis nélküli pACC PTA stent beültetéssel.

A/ Preprocedurális illetve B/ Postproceduralis angiográfia – Forrás: Saját közlemény²¹

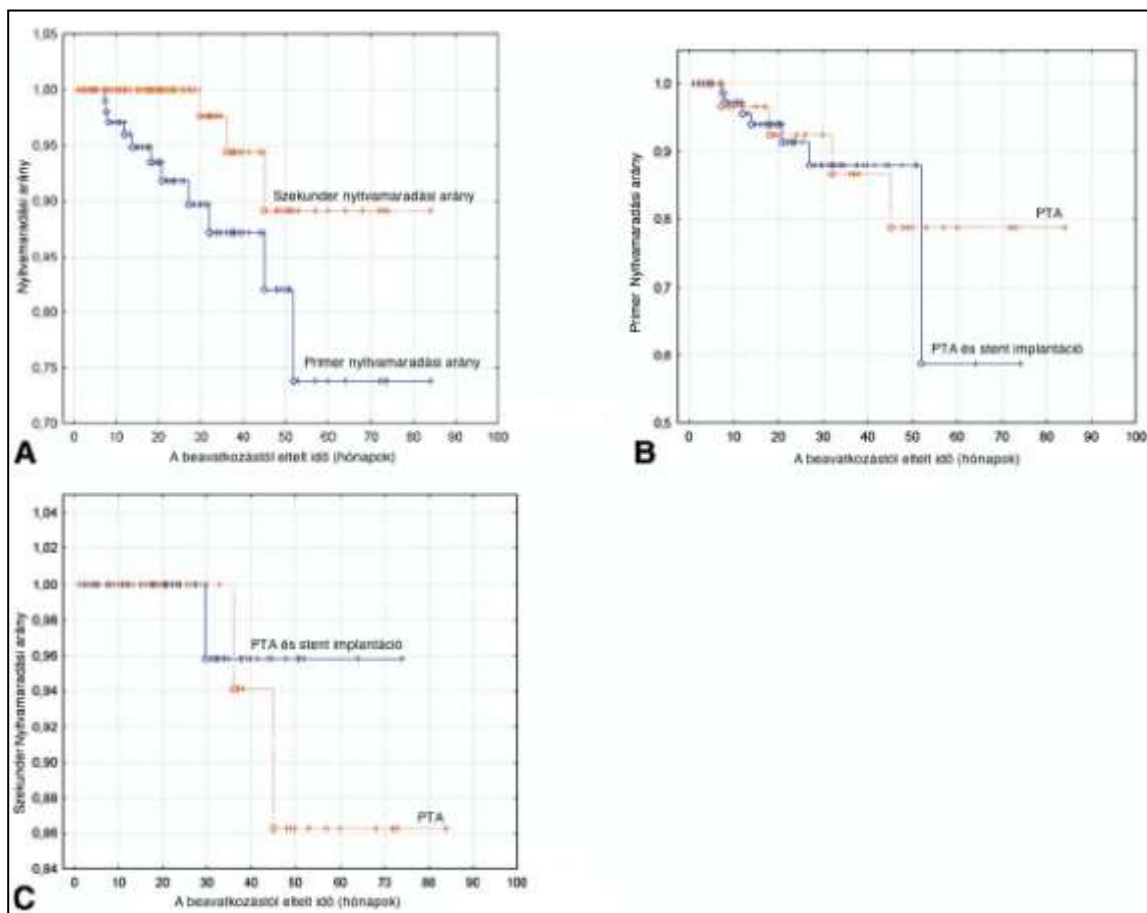
Az első stroke-os betegünknel jobb oldali hemiparesis és dysarthria tünetegyüttese alakult ki, közvetlenül a bal pACC-be történő stent (Smartstent, Cordis) implantációja után. Állapotában csupán enyhe javulás volt megfigyelhető kórházi tartózkodása során. A beavatkozás előtti TIA-t symptomaticus csoportba soroltuk. A beavatkozás után 18 hónappal végzett ACI ultrahang nyitott pCCA eret sugallt, szignifikáns poststenoticus áramlásgörbe nélkül. A beavatkozást követő 71. hónapra a beteg tünet-, és panaszmentessé vált.

Második, stroke-ot kapott betegünk szintén a tünetes betegcsoportból került ki, periproceduralisan jobb felső végtagi paresis és aphasia tünetegyüttesével jelentkezett kivizsgálásra. CDS és azt követő angiográfia bal oldali pACC occlusiót igazolt, illetve a bal oldali ACI occlusióját, továbbá a jobb oldali pACC 80 %-os ostialis szűkületét. A jobb oldali ACE szintén occludált volt és mindkét AV szignifikáns ostialis stenosisát is kimutattuk. Az intervenció során együlésben PTA-t és stent beültetést végeztünk a jobb oldali pACC szájadékában (Wallstent, Boston Scientific) illetve a bal AV stenosisának stenteléssel kombinált angioplasticájára is sor került. A beavatkozás során a jobb oldali felsővégtagi paresis és az aphasia jelentősen romlott. Egy héttel az intervenciót követően a beteg aphasiájának javulását dokumentáltuk, míg a jobb felsővégtag bénulása nem mutatott javulást. A 35. periproceduralis napon a beteg szívelégtelenség és tüdőgyulladás következtében elhunyt. Harmadik – a beavatkozást megelőzően tünetmentes – periproceduralisan stroke-ot kapott betegünknel jobb oldali pACC PTA intervenciót követően alakult ki bal oldali hemiparesis. A beteg együttműködésének hiányában nem volt a későbbi utánkövetésünk számára hozzáférhető.

A postproceduralis utánkövetéshez szükséges adatgyűjtés összesen 115/147 betegnél volt lehetséges (78,2%), amely a beavatkozások számára vetítve 120/153 (78,4 %) arányt jelentett. Tizenegy beteget veszítettünk el a beavatkozással összefüggésbe nem hozható halálok miatt, vagyis gastrointestinalis és hepaticus malignitás miatt, amelyek a beavatkozást követő 35. nap és 52. hónap közötti intervallumban következtek be.

Utánkövetéses vizsgálataink során rutinszerűen végzett CDS 11/115 esetben (9,6%) mutatott ki 50%-ot meghaladó restenosis: 2 betegünknel 51%-69% közötti szűkület, 6 betegünknel 70% és 99% közötti stenosis, míg 3 betegünknel occlusio gyanúját keltette a carotis ultrahang.

A diagnosztikus angiográfia 1 esetben igazolt 50% és 59% közötti stenosis, míg 6 esetben 60% és 99% közötti szűkület igazolódott, egy esetben tehát a CDS alulbecsülte a szűkület mértékét. Mind a hét restenosis az asymptomatic betegcsoportban került kimutatásra. Sikeres rePTA-t hat szignifikáns restenosis esetében végeztünk. A rePTA-n átesett betegek közül háromnál a postproceduralis 14., 16., és 18. hónapban végzett CDS restenosis gyanúját keltette. Két esetben 70 % alatti, nonszignifikáns stenosis igazolódott, míg egy betegnél szignifikáns restenosis került kimutatásra. Az ő esetében tertier PTA-t ajánlott intervenciós radiológusa, amelyre az utánkövetés időtartama alatt nem került sor.



8. ábra – A, B, és C panel. Primer és szekunder nyitvamaradási arányok ábrázolódása Kaplan-Meier görbén – Forrás: Saját közlemény²¹

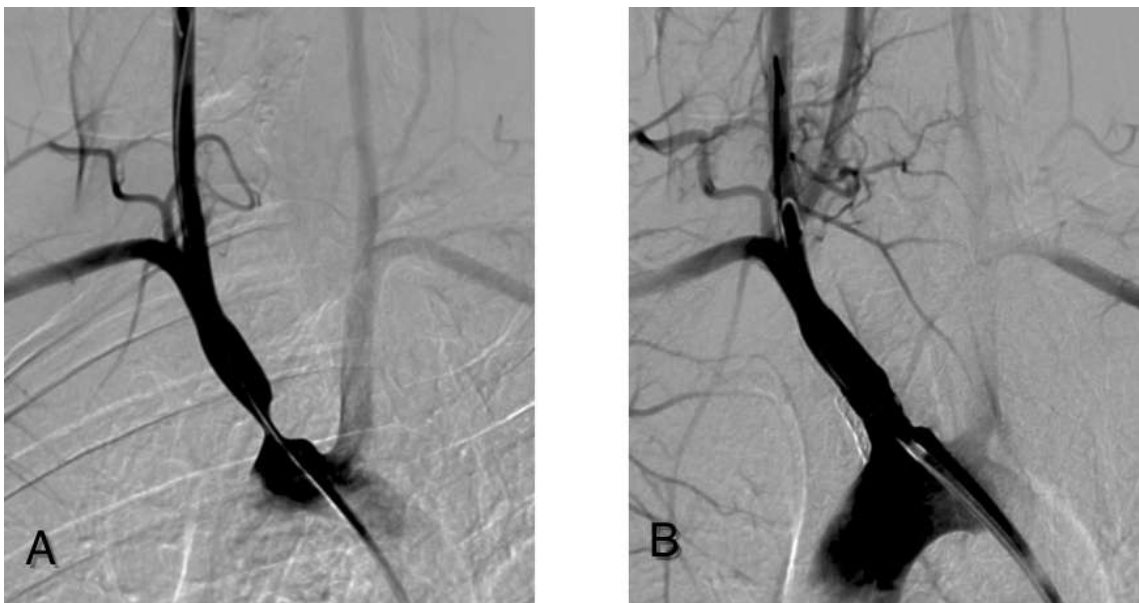
Az utánkövetés során végzett neurológiai vizsgálatok eredményei szerint két asymptomatic betegünk vált tünetessé: egyiküknél 19 hónappal az intervenció után alakult ki contralateralis TIA, míg másik betegünk 52 hónappal a beavatkozás után

kapott contralateralis minor stroke-ot. A primer nyitvamaradási arány $97,9\% \pm 2,1\%$ 1 éves utánkövetésnél, $82,0\% \pm 7,1\%$ 4 éves utánkövetés után és $73,5\% \pm 12,7\%$ 84 hónappal a beavatkozás után. A szekunder nyitvamaradási arány 100% volt 1 évnél, $88,0\% \pm 7,0\%$ 4 évnél, illetve $88,0\% \pm 7,0\%$ 84 hónapnál (8. ábra A panel). A stent beültetés nélküli ballon katéteres tágítás csoportban a primer nyitvamaradási arány $97,2\% \pm 3,6\%$ volt egy évnél, $86,5\% \pm 11\%$ volt 4 évnél, és $79,1\% \pm 11\%$ 84 hónapnál. A stent beültetéssel kombinált ballon katéteres tágítás csoportban a leghosszabb utánkövetési idő 74 hónap volt, a primer nyitvamaradási arányok az alábbiak szerint alakultak: $96,0\% \pm 2,5\%$ egy évnél, $88,2\% \pm 5,3\%$ 4 év után, míg $58,1\% \pm 12\%$ 74 hónap után (8. ábra B panel). A Log-Rank teszt nem igazolt szignifikáns különbséget a stent beültetéssel kombinált ($n=84$), vagy anélküli ballon katéteres tágítás ($n=34$) primer nyitvamaradási aránya között ($p=0,825$). A 8. ábra C panel a stent beültetés nélküli ballon katéteres tágítás és a stent beültetéssel kombinált ballon katéteres tágítás intervenciók szekunder nyitvamaradási arányát ábrázolja Kaplan-Meier görbén. A Log-Rank teszt ebben a betegcsoportban sem igazolt szignifikáns nyitvamaradás-beli különbséget a stent nélküli és stent beültetéssel kombinált ballon katéteres tágítás között ($p=0,680$).

5.2. Az arteria anonyma percutan intervenciók eredményei

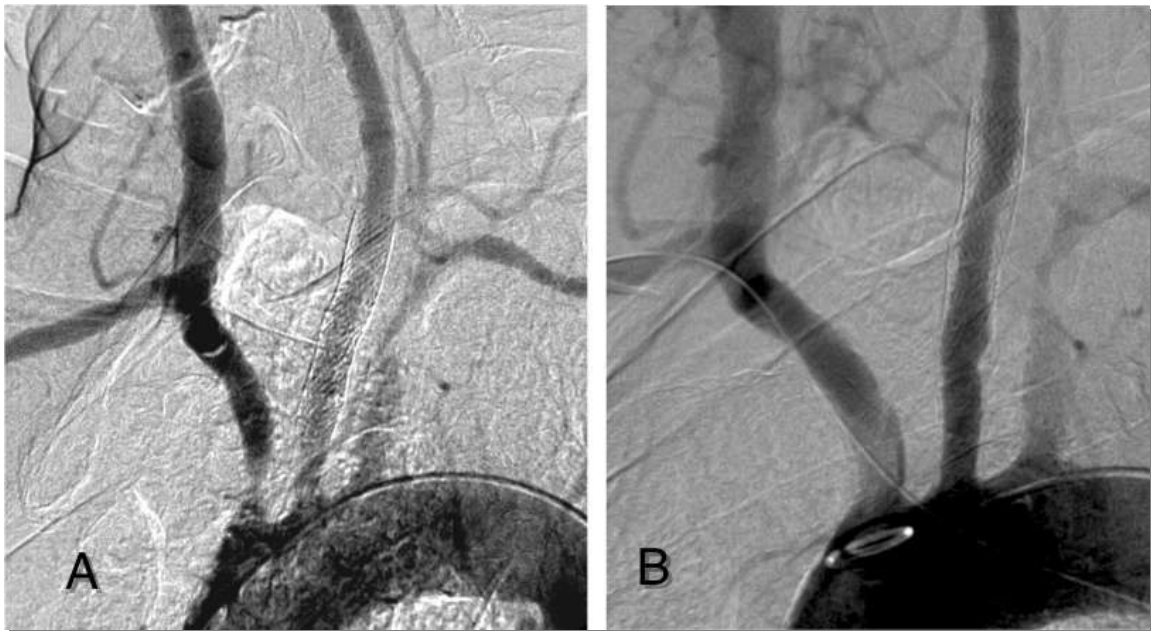
Minden beavatkozás 5 eset (6,5%) kivételével technikailag sikeres volt. Ebben az 5 esetben az occludált AA a vezetődrót számára nem volt átjárható sem femoralis, sem pedig brachialis behatolásból. Összesen 28 (36,4%) ballon katéteres tágítás és 49 (63,6%) stent beültetés történt. Így a kezdeti primer technikai sikerráta 93,5% volt a beavatkozások számára vetítve. A 9. Ábra 9×40 mm-es nagyságú Wanda ballon és 10×29 mm-es Genesis stent felhasználását illusztrálja. A 10. ábra egy 8×40 mm-es Wanda ballon alkalmazásával végrehajtott stent implantáció nélküli ballon katéteres tágítást mutat be.

A tágítás és/vagy stent implantáció utáni kontroll DSA összesen 6 (7,8%) esetben mutatott 50%-nál nagyobb reziduális stenosiszt, amelyet ballonos utótágítással oldottunk meg. A primer AA beavatkozással együlésben 13 (16,9%) esetben végeztünk egyéb supraaorticus ér plasztikáját. Primer klinikai sikerrátát 58 tünetes betegünk közül 57-nél értünk el, amely 98,3%-os primer neurológiai sikerrátát képvisel, az alábbi eloszlásban: 32 betegünk tünetmentessé vált, míg 25 páciensünk neurológiai deficitjei enyhültek. Egyetlen beteg sem vált tünetessé 19 asymptomaticus betegünk közül a beavatkozást követő első 48 órában.



9. ábra – A. és B. panel. Technikailag sikeres, reziduális stenosis nélküli AA ballon katéteres tágítás stent beültetéssel - Forrás: Saját publikáció¹⁰²

A postprocedurális első 30 napban nem regisztráltunk major stroke-ot, halálozást, vagy myocardialis infarctust. Sem aortadisszekció, sem pedig supraaorticus erek disszekciója nem történt periprocedurálisan. Összesen két (2,6%) minor neurológiai szövődmény fordult elő, két TIA formájában: egy baloldali tranzienis hemiparesis és egy rövididejű eszméletvesztés történt, mindkét esetben a tünetek a beavatkozást követő két órán belül oldódtak. A beavatkozás helyéhez köthető punctiós szövődmények négy (5,2%) esetben fordultak elő, és ágyéki haematoma kialakulásához vezettek, közülük egy (1,3%) esetben volt szükség sebészi evacuatióra. Egy esetben (1,3%) kéz és ujjak zsibbadása, és fájdalma jelentkezett, majd múlt el reziduális tünet nélkül. A jelenséget tranzienis microembolisatióval magyaráztuk. Ezen hét betegünk kivételével mindegyikük a beavatkozás másnapján elhagyta Intézetünket. Periproceduralisan, illetve a műtétet követő 30 napon belül sem neurológiai, sem egyéb terápiát igénylő komplikáció egyik betegnél sem fordult elő.



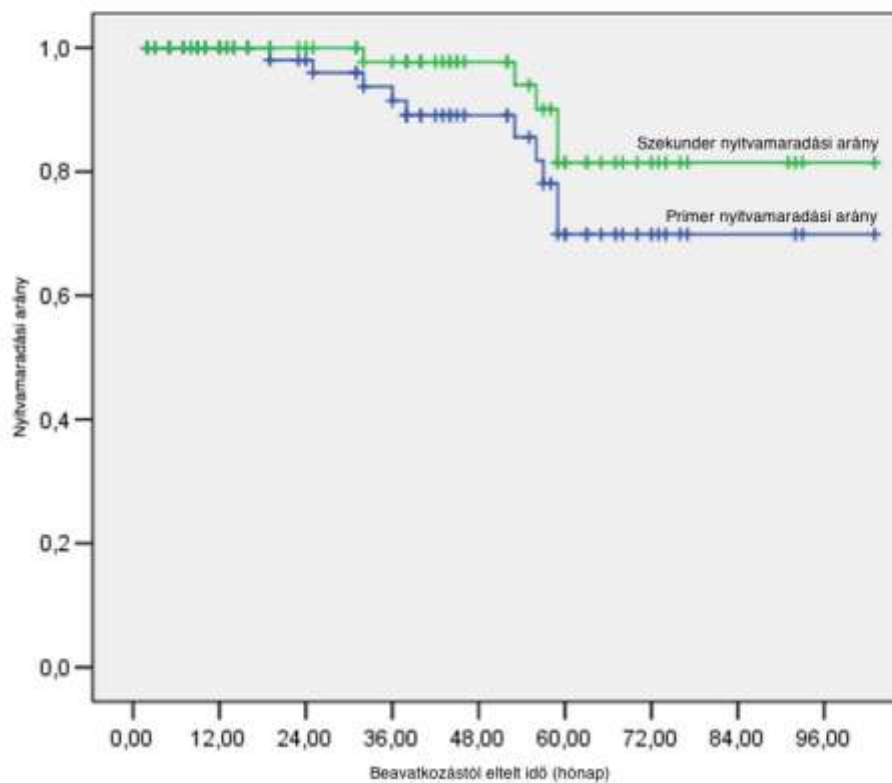
10. ábra – Technikailag sikeres, reziduális stenosis nélküli AA ballon katéteres tágítás –

Forrás: Saját publikáció¹⁰²

Az átlag nyomonkövetési idő 42,3 hónap volt (2-103 hónapos tartományban). Beteginterjú és klinikai mérésekből álló utánkövetési adat 65/72 (90,3%) betegnél elérhető, amely 68/77 (88,3%) beavatkozást reprezentál. 5/65 betegünkönél (7,6%) a

kontrollvizsgálat radialis pulzus hiányát derítette fel, míg 10/65 (15,4%) betegünknel nagyobb, mint 30 Hgmm-es felsővégtagi vérnyomáskülönbséget igazolt, közülük kilenc betegnél (13,8%) fejlődött ki releváns neurológiai tünet, amely kimerítette a kontroll angiográfiára való beválogatás kritériumait. Ezen kilenc beteg CDS vizsgálata során 8 esetben szignifikáns szűkület, míg 1 esetben occlusio gyanúja merült fel. Diagnosztikus angiográfiát így összesen 9 esetben végeztünk. Szignifikáns restenosis négy betegnél igazolódott (5,2%), míg re-occlusio egy esetben (1,3%). Mind az öt eset a symptomaticus betegcsoportban került kimutatásra és sikeres megismételt PTA-t végeztünk egy esetben stent beültetéssel kombinálva. A további utánkövetés nyitott ereket mutatott. A primer és szekunder nyitvamaradási arányt Kaplan-Meier analízis segítségével számoltuk, ahol a kezdeti technikai sikertelenséget beleszámítottuk (11. ábra). A kumulált primer nyitvamaradási arány 100% volt 12 hónapnál, $98\pm 1,6\%$ 24 hónapnál, és $69,9\pm 8,5\%$ 96 hónapnál. A veszélyeztetett betegek száma 56 volt 12 hónapnál, 47 beteg 24 hónapnál és egy beteg 96 hónapnál. A kumulatív szekunder nyitvamaradási arány 100% volt 12 és 24 hónapnál, és $81,5\pm 7,7\%$ 96 hónapnál. A szekunder nyitvamaradási arányra számított veszélyeztetett betegek száma 56 volt 12 hónapnál, míg 47 beteg 24 hónapnál és egy beteg 96 hónap utánkövetési időnél. Log-rank tesztet végezve nem igazoltunk szignifikáns különbséget a primer PTA és stent implantációval illetve kizárólag primer PTA-val kezelt léziók primer és szekunder nyitvamaradási aránya között ($p=0,79$).

Az utánkövetésünk folyamán 6 beteget veszítettünk el, a beavatkozástól független okok miatt. Három esetben malignus daganat volt a halálok az intervenciót követő 14., 17. és 21. hónapban. Egy betegünk három hónappal a beavatkozás után myocardialis infarctusban hunyt el, míg egy betegünk 27 hónapal a beavatkozást követően septicus shockban vesztette életét.



11. ábra – Primer és szekunder nyitvamaradási arányok megjelenése Kaplan-Meier görbén – Forrás: Saját publikáció¹⁰²

6. Megbeszélés

6.1. Az *arteria carotis communis percutan intravascularis* terápiájának megbeszélése

A supraaorticus léziók terápiájához hasonlóan a pACC léziók terápiájáról is elmondható, hogy az endovascularis terápiák megjelenése előtt az egyetlen invazív terápiás alternatívát a sebészi kezelés jelentette. A proximális supraaorticus ereken (AV, AA, pCCA) végzett beavatkozás indikációit cerebrovascularis ischaemia (66%-83%), felsővégtagi ischaemia (4%-13%) a bal arteria mammarián (LIMA) történő steal szindróma kialakulása (3%), amely LIMA CABG esetén anginához vezet¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Berguer és mtsai 98 betegen elvégzett 100 supraaorticus műtét, úgymint 8 AA endarterectomia, 86 thoracicus aorta, illetve 6 proximális AA-n végzett bypass rekonstrukció eredményeit publikálták. A műtéteket 92%-ban sternotomián keresztül, 6%-ban részleges sternotomiával és 2%-ban bal thoracotomiával végezték. A betegcsoport 87%-a szimptomaticus páciensből állt. Tapasztalatuk szerint a pACC endarterectomiája transthoracicus feltárásból magas, akár 16%-os 30 napos stroke/halálozási rátához vezethet. Egyéb perioperatív komplikációk, mint graft occlusio, acut myocardialis infarctus, tüdőembolia és sebgyógyulási zavarok 15%-ban fordultak elő. Az 5 és 10 éves primer nyitvamaradási arány $94\% \pm 3\%$ és $88\% \pm 6\%$ volt; a stroke-mentes nyitvamaradási arány $87\% \pm 4\%$ és $81\% \pm 7\%$ értéket vett fel¹⁰⁸.

Az extrathoracicus, másnéven cervicalis behatolások megjelenésével a stroke/halálozás arány a negyedére csökkent¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. A legnagyobb esetszámú extrathoracicus behatolásokat bemutató tanulmány szintén Berguer és munkatársaihoz köthető, akik 173 beteg 182 beavatkozásáról számolnak be, ezzel 16 év beteganyagát bemutatva. Műtéti indikációt 6 AA, 84 pACC lézió és 66 AS primer atheroscleroticus léziója képezett. Hemispherális tünetek 79 esetben, vertebrobasilaris tünetek 56 esetben, felső végtagi tünetek 24 betegnél, arteria mammaria interna ischaemia, ezáltal cardialis ischaemia 5 betegnél állt fenn. Bypass graftolást 122 esetben, míg arteria transpositiot 60 esetben végeztek. Eredményeik szerint 1 (0,5%) beavatkozással összefüggésbe hozható halálozás történt, míg stroke 7 esetben (3,8%) lépett fel, így a harminc napos halálozás/stroke arány 4,3%-os értéket mutatott. Perioperatív myocardialis infarctus 6 esetben (3%), asymptomaticus supraaorticus occlusio 4 esetben (2%), pulmonalis komplikáció 10 esetben (5%), graft infekció 2 esetben (1%) lépett fel. Az utánkövetés

során 57 késői, cardialis okú halálozást regisztráltak. A primer nyitvamaradási arány 5 illetve 10 éves időtartamokra számolva $91\% \pm 2\%$ és $82\% \pm 5\%$ volt. A túlélési arány 5 évnél $72\% \pm 4\%$, míg 10 évnél $41\% \pm 6\%$ -os értéket mutatott. A stroke-mentes túlélési arány $92\% \pm 2\%$ -os értéket vett fel 5 év utánkövetés után, míg $84\% \pm 2\%$ -es értéket 10 év után¹⁰⁷. A fent említett tanulmányokból levonható a következtetés, hogy multimorbid, vagy asymptomatic betegcsoportnál az alacsonyabb morbiditás és mortalitási aránya miatt a cervicalis behatolás vált az elsődlegesen választandó terápiás beavatkozássá. A percutan intervenciók megjelenése ezt a szemléletet változtatta meg, azáltal, hogy az évek folyamán az extrathoracicus sebészi beavatkozások teljesjogú alternatívájává vált. Hiába végeznek azonban supraaorticus ereken percutan transluminális beavatkozásokat immár 3 évtizede, az erek bizonyos szakaszain kisebb gyakorisággal megjelenő léziók nem nyújtanak elegendő tapasztalatot, hogy pACC és AA érszakaszokra az ACI, vagy például coronariák esetében elérhető ajánlások szülessenek. Így a többi, jellemzően kis esetszámot bemutató egycentrumú tanulmányokkal szemben, az általunk készített retrospektív vizsgálat a megjelenése után 4 évvel is egyedülálló méretű tapasztalatról számol be.

6.1.1. A léziók eloszlása és etiológiája

A pACC léziók eloszlása a nemekre tekintettel egyenletes, tanulmányunkban a férfi:nő arány 76:71 értéke is ezt a tapasztalatot tükrözi. Bizonyos szerzők beszámolnak AS, AV és ACI stenosisokban férfi dominanciáról¹⁰⁹⁻¹¹¹, a pACC szűkületeknél ez az eloszlás nem jelenik meg. A léziók döntő többségükben atheroscleroticus eredetűek, egyéb okok, úgymint irradiációs striktúrák, arteritisek, autoimmun arteritisek kevésbé jellemzőek (6. táblázat). Tapasztalatunk szerint 147 betegünk közül 10 (6,8%) szenvedett irradiáció utáni pACC szűkületben és egy beteg (0,7%) Takayasu-arteritisben.

6.1.2. Behatolás helye

Vizsgálatunk során a 13 év alatt 1/153 esetben történt arteria brachialis punkció. Az arteria brachialisból történő behatolás rövidtávú, hospitalizáció alatti előnyei mellett nem bír dokumentáltan kevesebb komplikációval, mint az arteria femoralis punkciója.

Az arteria brachialisból végzett pACC intervenció személyi preferenciához köthető, intézeti gyakorlatot jellemez^{86-88,112}.

6.1.3. Primer technikai és neurológiai sikerráta

Az idevonatkozó közlemények 87,5% és 100% közötti primer technikai sikerrátáról számolnak be^{86-91,94,95,112,113}, kritériumként a 30%, vagy annál kisebb értékű tágítás utáni reziduális stenosis beállítva. Esetünkben 98,7%-os technikai sikerrátáról számolhatunk be. Vizsgálatunkban, ahogyan a többi szerzőnél is a technikai sikertelenséghez a vezetődrót felvezetés sikertelensége, a szűkület, vagy occlusio áthatolhatatlansága, illetve intervenció közbeni, a beavatkozás befejezését megakadályozó vérzéses komplikáció vezetett. A femoralis punkció sikertelensége esetén brachialis punkció kísérleendő meg, de bizonyos esetekben ezek a módszerek sem vezetnek eredményre. Megoldást és a technikai sikerráta primer növekedését az újabb technikák megjelenése jelentheti, például a through-and-through vezetődrót felvezetés, vagy az ér kombinált kezelése, amikor a léziótól distalisan az ér sebészi úton megnyitásra kerül, és a vezetődrótot retrográd úton a stenosison átjuttatva végeznek angioplasticát stent beültetéssel kombinálva¹¹⁴. A neurológiai sikerráta definiálása szerzőnként változó. Saját tanulmányainkban azt a beavatkozást tekintettük sikeresnek, amikor a tünetmentes betegünkönél nem alakult ki új neurológiai deficit, tünetes betegeink nem mutatnak súlyosbodó kiesést, vagy amikor symptomaticus betegünk tünetmentessé vált. Szemléletünk megegyezik az idevonatkozó irodalom definícióival, bár vannak szerzők, akik csupán a tünetes betegek tüneteinek javulását tekintik neurológiailag sikeres beavatkozásnak^{5 91}. Más szemlélet szerint a supraaorticus erek intervencióját stroke megelőzési céllal végezzük, így a beavatkozás neurológiai sikere és haszna a később megelőzött stroke-ok számában tetten érhető. Annak tekintetében azonban, hogy pACC léziók konzervatív, gyógyszeres kezelésének kimenetelére nem áll rendelkezésünkre adat, ezért összehasonlítási alap nélkül ezzel a definícióval nehéz megítélni a pACC intervenciók neurológiai sikerrátáját és eredményességét.

Ér	Betegek szám: Esetek szám	Vizsgálat típusa	PTA+stent/PTA	Primer sikerráta	Indikáció	Postop verthígító	Neurologiailag komplikációk	Neurologiailag komplikációk (esetek szám)	30 napos		Restenosis	Türelmetlenség (hónap)
									stroke halálozás arány	stroke halálozás arány		
Perforált PTA/												
stent												
Choi FL et al.	2003	37:42	Prosop	0/42	>50% stenosis	nem ismert	retroperitoneális vérzés	2 minor stroke	3/42 (7.1%)	primer 2/4 hónapr: 5.1%	átlag 2/4	
Current study	2007	147:153	Retrosop	45/108	31.2% tünetes; 68.7% tünetmentes	Double	5.20%	3 major stroke: 4 TTA	3/104 (2.8%)	primer 12 hónapr: 4.2%, primer 48 hónapr: 19.7%	átlag 2/4.9	
Selektív és retrograde PTA/												
stent												
Peterson GB et al.	2006	9:9	Retrosop	0/9	80% tünetes (~90% stroke)	Double	0.00%	0	0	primer 12 hónapr: 0.00%	átlag 1/2	
Payne DA et al.	2006	8:8	Retrosop	8 PTA+stent	Steigmanfáris szindrómái	kizárólag aspirin	0.00%	0	0	primer 2/4 hónapr: 12.5%	átlag 2/4	
Allie DE et al.	2004	23:23	Prosop	0/23	Diffúz	nem ismert	0.00%	0	0	primer 12 hónapr: 8.6%	átlag 3/4	
Grego F et al.	2003	10:10	Retrosop	0/10	12.5% TIA, 37.5% diffúz cerebriális kisebék	kizárólag aspirin	0.00%	0	0	0.00%	nem ismert	
Marciewicz J et al	2000	6:6	Retrosop	0/6	67% tünetmentes; 33% cerebriális ischémia	kizárólag aspirin	0.00%	0	0	primer 1/8 hónapr: 16.6%	átlag 2/0	
Arto FR et al.	2000	8:8	Retrosop	0/8	62.5% TIA, 7.8% minor stroke, 7.8% anauriss	Double	25% punctus haematoma	1 hypoglossus benulás	0	primer 2/3 hónapr: 0.0%	átlag 2/3.6	
Levan LJ et al.	1998	20:20	Retrosop	0/20	43% TIA, 20.5% anauriss, 6.8% retina embolisatio, 29.7% tünetmentes	kizárólag aspirin	4.5% punctus haematoma	0	0	primer 1/2 hónapr: 9%	nem ismert	
Sullivan TM et al.	1998	11:11	Prosop	0/11	42.8% TIA, 57.1% tünetmentes	kizárólag aspirin	3.4% haematoma, 1.1% AV fistula, 1.1% pseudotumorcystoma	1 major stroke	14-Feb	primer 1/4.3 hónapr: 16.0%	átlag 1/4.3	
Quesal LA et al.	1996	6:6	Prosop	0/6	16.6% anauriss, 83.3% TIA	kizárólag aspirin	0	0	0	primer 4/8 hónapr: 15%	átlag 2/7	
Moragene A	1996	8:8	Retrosop	8 PTA+stent	nem ismert	kizárólag aspirin	0	1 major stroke	(1/8) 12.5%	primer 1/2 hónapr: 0%	átlag 6/0	

6. táblázat A pACC intervenciók megjelenése a nemzetközi irodalomban (a szerzőkhöz tartozó referenciákat lásd a szövegben)– Forrás : Saját közlemény²¹

6.1.4. Neurológiai szövődmények és mortalitás

Az intézetünkben készült retrospektív pACC analízisen kívül még két, kizárólag pACC léziók intervencióját leíró tanulmány lelhető fel. A legutóbbi publikáció 19 év tapasztalatáról, 52 pACC intervencióról számol be. A beavatkozásokat 24 sebészi és 28 endovascularis procedúra jelentette. Az endovascularis beavatkozások 13 nyílt transcervicalis retrográd intervencióból és 15 transfemorális endovascularis angioplasticából álltak. A betegcsoportot 51,9% asymptomaticus és 48,1% symptomaticus beteg alkotta. A 30 napos stroke/halálozás arány 5,7%-os volt, amely 3,8% stroke-ot és 1,9% myocardialis infarctus eredetű halálozást jelentett. Szerzőik azt a konklúziót vonták le, hogy a retrográd nyílt cervicalis angioplastica és az anterográd percutan endovascularis terápia közül az utóbbi az elsődlegesen választandó eljárás, noha általánosságban elmondható, hogy az átlagosan 61 hónapos utánkövetés tanulsága szerint a pACC intervención átesett betegek túlélése meglehetősen rossz ¹¹³. Egy régebbi, 2003-as tanulmányban Chio és mtsai prospektív vizsgálatot végeztek 37 beteg 42 beavatkozást 95%-os primer sikerrátával bemutatván, átlag 24 hónap utánkövetési idővel. Mind a 42 esetben sor került stent beültetésre. A 30 napos stroke/halálozási mutató 2 stroke-ot (4,7%) és 1 (2,4%) 24 órán belüli retroperitonealis vérzést, összesen 7,1%-os rátát dokumentált. A szerzők következtetésként levonták, hogy neuroprotectív eszközökkel a neurológiai komplikációs ráta csökkenthető lenne ⁸⁸. Tanulmányunkban a 30 napos stroke/halálozás ráta és az össz neurológiai kompliációs ráta alacsonyabb értéket vett fel, bár meg kell említeni, hogy analízisünk retrospektív jellegéből és a több, mint 13 éves utánkövetési időből kifolyólag nem minden betegünk volt hozzáférhető az utánkövetés számára, így elképzelhető, hogy maradt neurológiai komplikáció felfedetlenül.

6.1.5. Technikai szövődmények

A 6. táblázatban leírtak szerint a technikai szövődmények 0% és 5% közötti arányban fordulnak elő. Technikai, vagy nem neurológiai komplikációk közé soroljuk a punctiós helyen kialakuló hematomát, distalis embolisatiót, sebgyógyulási zavarokat, illetve a cardialis és pulmonalis embolisatiót és ischaemiákat. Definícióink a nemzetközi irodalomban általánosan használt osztályozást követik.

6.1.6. Stent használat és neuroprotektív eszközök indikációs köre

A 7. táblázatban bemutatott tendencia szerint nőtt a tanulmányunk 13 éve alatt a beültetett stentek aránya. Napjainkra a pACC lokalizációkban is rutinszerűvé vált a primer stent implantáció, szemben a régebbi gyakorlattal, ahol kizárólag ballon katéteres tágítást végeztek (6. táblázat). Messzemenő következtetés ebből a tendenciából nem vonható le, tekintettel arra, hogy Intézetünkben nem voltak hozzáférhetőek stentek tanulmányunk korai évei során. Napjainkban sem támasztja alá semmilyen evidencia alapú tanulmány a stentek hosszútávú előnyét a kizárólag ballon katéteres tágítással szemben. A stentek előnye azonnali hatásában tetten érhető: a tágítás után közvetlenül csökkentik az ér mechanikus visszadomborodását, továbbá redukálják a PTA során keletkező törmelék cranialisán történő liberalizációját, ezáltal az embolisatio esélyét. Egyes szerzők tapasztalata szerint az arteriák intima rétegének továbbszakadását is meggátolják a stentek. Analízisünkben nem igazoltunk szignifikáns különbséget a stentek és stent beültetés nélküli ballon katéteres tágítások nyitvamaradási arányában. Nem végeztünk összehasonlító analízist különböző működésű elvű stentek között. Egyes szerzők öntáguló stenteket javasolnak felhasználásra supraaorticus erek intervenciója során ¹¹⁵.

A neuroprotektív eszközök felhasználása is gyakoribbá vált napjainkra. Szerepük az agy felé történő plakk partikulum liberalizáció csökkentése. Működési elvük szerint kétféle eszközt különítünk el: az occlusiós ballonokat, amely a véráramlás rövididejű felfüggesztésével hivatottak az disztalis embolusokat távol tartani az agytól, míg a filterek a mechanikus szűrőhatást végeznek. Tanulmányunk során az összes beavatkozás 10,5%-ában használtunk filter típusú neuroprotektív eszközt, ezen 16 betegünkönél nem regisztráltunk neurológiai komplációt.

6.1.7. Antithromboticus terápia

Az ACI és carotis bifurcatiók percutan intervencióit rutinszerű kettős antithromboticus terápia mellett végzik. Ennek ellenére a pACC intervenciók adatait feldolgozó tanulmányok többségében nem került sor rutinszerű kettős thrombocytáaggregáció alkalmazására ^{89-92,94,95}. Ahogyan a pACC intervenciók indikációs körére, úgy a stentek és neuroprotektív eszközök felhasználására és a kettős thrombocytáaggregáció kezelésre

is egyéni és intézeti preferenciák vonatkoznak, indikáltságuk sem evidencia alapon, sem konszenzuson nem nyugszik.

6.1.8. Nyitvamaradási arány

A restenosis problémaköre a percutan endovascularis intervenciók szövődményei és lehetséges kimenetelei közül nem képezi a legnagyobb problémát pACC, carotis bifurcatio és ACI intervenciók után. Egy utóbbi tanulmány tapasztalatai szerint a restenosis 5,5%-ban van jelen 12 hónap utánkövetés után, míg 26 hónap utánkövetés után 3%-os rePTA arányt írtak le¹¹⁶. A 6. táblázat releváns irodalma 12 hónapnál 0% és 9% közötti primer restenosisot ír le, míg 24 hónapnál 5,1% és 12,5% közötti arányban van jelen restenosis. Az utánkövetések különböző időtartama miatt az egyes tanulmányok objektív összehasonlítása nehezen kivitelezhető. Analízisünk 1 év utánkövetés után 4,2%-os primer restenosisot ábrázol, amíg 4 év után 19,7% primer restenosisot ír le. Ez a restenosis ráta megfeleltethető az extrathoracicus behatolásból végzett sebészi kezelés restenosis rátájának, esetenként jobb annál és szintén összevethető a kombinált, nyaki feltárásból végzett retrograde stentelések restenosis arányával^{105-108,114}.

6.1.9. A vizsgálati módszereink korlátai

Hosszú, mintegy 13 éves periódust retrospektíven vizsgálva az általunk vizsgált beteg csoport nem tekinthető homogénnek az eszközök hozzáférhetőségére, a személyi preferenciákra, a stentek, neuroprotektív eszközök elérhetőségére és a kettős thrombocytá aggregációs kezelésre való tekintettel is. Ugyanezen okból kifolyólag nem áll rendelkezésre utánkövetés adat a betegeink 22%-ánál sem, amely elrejthet késői neurológiai és cardiovascularis komplikációkat is, bár a proceduralis és 30 napos stroke/halálzási arány mind a 153 beavatkozásról rendelkezésre áll. Az utánkövetési vizsgálatainkat CDS ultrahang segítségével végeztük, amely nem teszi lehetővé a pACC érszakasz direkt megjelenítését, így az érszakasz nyitott mivoltára és esetleges restenosisára az ACC, a carotis bifurcatioban és ACI-ben fellelhető áramlángörbék alapján, konkrétan a PSV és EDV, illetve az SRT számadatai alapján következtethetünk. Emiatt nem zárható ki az utánkövetés során nem diagnosztizált restenosis lehetősége. Különösen az alacsony fokú (70% alatti) restenosisoknál lehet erre elméleti lehetőség. A

stent beültetés nélküli ballon katéteres tágítás és stentelés restenosis aránya közötti szignifikáns összefüggés igazolása elképzelhetően az alacsony esetszám és mindkét csoportot jellemző kiváló nyitvamaradás miatt is meghiúsulhatott.

6.2. Az *arteria anonyma percutan intravascularis* terápiájának megbeszélése

Az AA stenotizáló és occlusiv betegségeiben a percutan beavatkozások megjelenése és elterjedése előtt a sebészi terápia volt az egyetlen kezelési alternatíva. A műtéti opciót extrathoracicus, vagy transthoracicus feltárásból végezték. A transthoracicus technika halálozása 3% és 16% közötti, míg az extrathoracicus beavatkozás ugyan alacsonyabb halálozási rátával (0-10%), de általánosan magas szövődésményráttával (15-25%) jellemezhető^{96,99}. Ezen okokból eredően a sebészi beavatkozást csökkenő népszerűséggel végzik, az elsődlegesen választott beavatkozások a percutan intervenciós technikák, sebészi megoldás indikációs köre a sikertelen PTA-k szekunder megoldására korlátozódik^{13,91,94}. Ahogyan a supraaorticus erek endovascularis intervencióit, úgy az AA-léziók percutan kezelését is az 1980-as évektől végzik⁹⁶. A beavatkozások kimenetelét kis esetszámú (n=1-9), retrospektív tanulmányok dolgozzák fel^{91,93,94,117-124}. A kezelés indikációs köre nem definiált, ezzel egyidejűleg nincs irodalmi adat a betegség kezelés nélküli lefolyására sem (7. táblázat).

A tanulmányok többsége a neurológiai tünetek meglétét (5-90%-ban), digitalis embolisatiót, AV-ban fennálló retrograd áramlás vagy anélküli felső végtagi claudicatiót, vagy vertebrobasilaris insufficienciát jelöl meg a kezelés okaként, míg a tünetmentes betegek esetében még nehezebben definiálható, diffúz indikációként a kiterjedt atherosclerosist, vagy a megelőzőleg fennálló több arteria tünetmentes szűkületét említik. Van szerző, aki kizárólag hemispherális tüneteket tekint AA PTA javallataként¹²¹, míg van aki a 18 év alatti életkort kontraindikációként definiál¹²⁰. A publikációk többsége egyéb supraaorticus erek egyidejű intervencióját is bemutatja, ezért a kezelés evidenciaalapú indikációs körének kijelölésére nem alkalmasak, illetve messzemenő tanulságot ezen tanulmányokból levonni nem ajánlott. Mindösszesen négy olyan vizsgálat készült, amely kizárólag az AA- intervenciók tapasztalatát mutatja be^{97,102,103,125}. Szerzőik 2,6% átmeneti agyi ischaemias attackrol (TIA), (*Paukovits és mtsai*, 77 eset), 4% TIA-ról (*Van Hattum es mtsai*, 30 eset), illetve 2% bal occipitalis infarctusról és 6% TIA-ról számolnak be (*Hüttl es mtsai*, 89 beavatkozás)¹⁰¹⁻¹⁰³. A szerzők következtetésként levonják, hogy a percutan sikeres intervenciók, amelyek biztonságosságukban és effektivitásukban nem maradnak el a sebészi beavatkozásoktól. A témához tartozó egyéb közlemények több supraaorticus ér léziójáról és kis esetszámú

(n=1-9) anonyma intervenció tapasztalatáról szólnak, sok esetben a postproceduralis szövődményeket külön AA-ra nem közölvén.

Szerző	Év	Vizsgálat típusa	Esetszám	PTA+stent/PTA	Indikáció(k)	Primer sikerráta (%)	30 napos stroke/mortalitás	Primer nyitásmaradási arány (%; hónapnál)	Utánkövetési idő (hónap)
Közérdekű arteria anomyma									
van Halbeurn, E S et al.	2007	Retrospective	n=25 anomyma stenosis, n=5 anomyma occlusio	20/30	Supraarterius atherosclerosis és/vagy subclavia steal syndrome (25%), jobb kar claudicatio	83,30 összesen, (60 occlusio, 88 stenosis)	4,00% TIA (amaurosis intraperiarterialis)	79% át 24, 83% PTA+stent, 67% PTA	átlag 24
Hultin, K et al.	2002	Retrospective	n=89 anomyma	1/89	tünetes (upper limb claudication, TIA, vertebrobasilar insufficiency)	96,40	2% left occipital infarctus, 6% TIA	99%, 117	12-117
Current Study	2009	Retrospective	n=77 anomyma	49/77	tünetes (felső végtag claudicatio, szédülés), tünetmentes 24%	99,5	2,6% TIA	86,1%, 103	átlag 42,30
Supraarterius intervenciók, arteria anomymákkal									
Müller-Hülsbeck, S et al.	2007	Prospective	n=8 anomyma, n=36 subclavia, n=6 CCA, n=5 axillaris	22/66	>70% stenosis és/vagy tünetes stenosis, 18 év felettek	100,00	-	90,6%, 20	átlag 22,00
Zajtsev, A V et al.	2006	Prospective	n=2 anomyma, n=17 subclavia, n=2 vertebral	21/21	Vertebrobasilar insufficiencia	96,00	-	100%, 6	átlag 21,3
Peterson, B G et al.	2006	Retrospective	n=8 anomyma, n=3 subclavia, n=9 CCA	20/20	80% tünetes (stroke, TIA, digitális ischaemia/angina, 20% tünetmentes (90% stenosis)	100,00	-	100%, 1	1,00
Przewlocki, T et al.	2006	Prospective	n=2 anomyma, n=72 subclavia, n=1 left subclavia and Brachial	66/76	tünetes, significant stenosis vagy occlusio	93,40	-	88,6%, 12, 83,6%, 24, 77,2%, 60	átlag 24,40
Nagata, S-I et al.	2005	Case Report	n=1 anomyma	1/1 Kissung Stent	Bal hemiparesis, dysarthria	100,00	-	100%, 3	3,00
Modarai, B et al.	2004	Prospective	n=1 anomyma, n=40 subclavia	nem ismert	tünetes	86,37	-	82%, 48	átlag 48,00
González, A et al.	2002	Prospective	n=2 anomyma, n=7 subclavia	8/9	tünetes, occlusio	100,00	-	77,8%, 40	átlag 37,40
Azzarone, M et al.	2000	Case Report	n=1 anomyma	1/1	tünetes (amaurosis fugax) subtotális occlusio	100,00	-	100%, 12	12
Korner, J et al.	1999	Prospective	n=4 anomyma, n=36 subclavia, n=1 subclavia-subclavia bypass	0/43	tünetes (subclavia steal sz, felső végtagi) tünetek, periferás trombozosis, PRINDI(stroke)	84,00	9% cerebrovasculáris thrombosis	72%, 100	átlag 15
Sullivan, T M et al.	1998	Prospective	n=7 anomyma, n=66 subclavia, n=14 CCA	87/87	tünetes	94,30	2,3% ischaemic stroke	85%, 35	átlag 14,3
Motayerne, A et al.	1993	Prospective	n=9 anomyma, n=65 subclavia, n=3 axillaris, n=3 Brachial, n=3 vertebral, n=6 CCA, n=7 ICA, n=2 ECA	0/131	tünetes	93,00 összesen, (98 stenosisokból, 40 occlusióból)	0,76% TIA (átmeneti kérdőáll. vérség)	96,3%, 60	átlag 60
Selby, J B et al.	1992	Prospective	n=2 anomyma, n=26 subclavia, n=4 axillaris	0/32	kar claudicatio, vertebrobasilaris insufficiencia, graft dilatatio	100,00	-	96,9%, 90	átlag 36,00

7. táblázat – Az Arteria Anonyma intervenciók megjelenése a releváns irodalomban (a szerzőkhöz tartozó referenciákat lásd a szövegben) – Forrás: Saját közlemény¹⁰²

6.2.1. A léziók eloszlása és etiológiája

Az AA léziók nemek szerinti eloszlása nem tükrözi a többi supraaorticus érelváltozásnál egyébként jelenlévő férfi dominanciát¹⁰⁹⁻¹¹¹. A nemek eloszlása az a. anonyma atheroscleroticus elváltozásainál egyenletes, és jellemzően a 60. életév után jelentkezik, mint az a saját analízisünkben is megjelent, amelyben betegeink átlagéletkora 56,6 év volt.

A léziók etiológiáját tekintve az atherosclerosis a vezető ok, míg a kevésbé gyakori okok közül az aorto-arteritis az említendő^{93,120,122,124}. Saját retrospektív analízisünkben egyetlen beteg kivételével mindegyik lézió atheroscleroticus etiológiájú volt, kivéve a legfiatalabb betegünket, akinél Takayasu-arteritis volt kiváltó ok. Az ő kezelésére betegségének steroidokkal kezelt, inaktív fázisában került sor. Irodalmi adatok szerint az artéria anonyma atheroscleroticus lézióinak kialakulásánál a legjellemzőbb kockázati faktorok a hypertonia, a dohányzás és a diabetes mellitus^{99,109,111}. Ezen eloszlás két korábbi retrospektív tanulmányban is megjelent.

6.2.2. Behatolás helye

A korábban Intézetünkben készült és napjainkig legnagyobb esetszámú két tanulmány szerint AA intervenciók során a transfemorális percutan intervenció a rutinszerűen választott eljárás. Az arteria brachialis punctiója nyilvánvaló rövidtávú előnye a szükségtelen postoperatív immobilizáció. Ennek ellenére supraaorticus intervenciókban az arteria brachialisból történő behatolás a punkció helyével a kezdeti években összefüggő nagyobb kontrasztanyag mennyiség és hosszabb sugáridő miatt csak a femoralis megközelítés sikertelensége esetén volt használatos^{99,103}. Brachialis behatolás esetén 4-, illetve 5F-es sheath-ek használatosak. Saját betegcsoportunkban 77 beavatkozás közül összesen hét esetben (9,1%), míg Hüttl és munkatársai által közölt 89 beavatkozás közül három esetben végeztek brachialis behatolást, szövődménymentesen¹⁰¹. Dayama esettanulmányában egy, mind femoralis, mind pedig brachialis behatolásból az első megközelítésben áthatolhatatlan AA occlusio intervencióját mutatja be. A megoldáshoz a femoralis vezetődrótot a brachialis wire segítségével húzták át a plakkon, ezzel az ún. through-and-through technikával sikeres ballon katéteres tágítás és stent implantáció volt kivihető, későbbi restenosis nélkül¹²⁶. Mordasini és mtsai 18 AA intervenció tapasztalatát közölte. 11 esetben percutan

stentelést végeztek, 7 esetben pedig az ACC megnyitását követően került sor retrográd stent implantációra. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a percutan illetve ACC arterectomiát követő retrográd stentelés biztonságossága nem különbözik szignifikánsan sem technikai, sem neurológiai komplikációkat illetően¹²⁵.

6.2.3. Primer technikai és neurológiai sikerráta

Az arteria anonyma intervenciós radiológiai kezelése során az irodalmi adatok – beleértve a két legnagyobb esetszámú tanulmányunkat – kiváló primer technikai sikerrátát igazoltak^{93,117-119,121-124}. Van Hattum 83,3%-os primer sikerrátáról ír, míg Hüttl 98,4%-ról számol be. Paukovits és mtsai 93,5%-os technikai sikerrátát említ. Miyakoshi által bemutatott 36 beavatkozás 94,4%-a volt primeren sikeres¹¹⁵. A supraaorticus erek PTA-jának célja a későbbi neurológiai szövődmények megakadályozása, súlyos, maradandó károsodást okozó stroke megelőzése. A megelőzött stroke-ok számának ismeretéhez pontos, kizárólag konzervatív terápia kimenetelét leíró tanulmányokra lenne szükség. Ezek hiányában nem áll rendelkezésünkre alap, amellyel eredményeket össze lehetne hasonlítani. Így a legtöbb szerző tünetes betegek esetében neurológiailag sikeresnek tekinti a beavatkozást, amennyiben a tünetek megszűnnek, javulnak, vagy nem romlanak. A tünetmentes betegek esetében neurológiai sikerráta számítása nehezebben definiálható feladat elé állítja a vizsgált. A legtöbb szerzővel összhangban analízisünkben akkor tekintettük sikeresnek a beavatkozást, amennyiben a megelőzőleg tünetmentes betegnél nem alakult ki átmeneti, vagy maradandó neurológiai deficit. Amennyiben úgy tekinjük, hogy bizonyíték-alapú indikáció hiányában az AA PTA eredményessége és ezáltal létjogosultsága is kétsége vonható, akkor ezen gondolatmenetet folytatva a tünetmentes betegek kezelésének indikáltasága még inkább megkérdőjelezhető.

6.2.4. Neurológiai szövődmények és mortalitás

Az intervenciók biztonságosságát a 30 napon belüli mortalitási, illetve major neurológiai komplikációs ráta írja le. Az angol nyelvű irodalomban Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) értéke jó összehasonlítási alapként szolgál a különböző beavatkozások morbiditását és mortalitását illetően. Napjainkig összesen négy publikáció látott napvilágot kizárólag AA léziókról. Nincs olyan közlemény, amely 30

napon belüli halálozásról, vagy a beavatkozás alatt fellépő aorta disszekációról tudósítana. Van Hattum és munkatársai 4% TIA-ról számolnak be, Hüttl és munkatársai 2% occipitalis infarctusról és 6% TIA-ról tesznek említést. A harmadik vizsgálat 18 symptomaticus AA stenosis terápiáját bemutató cikk 11,1%-os TIA arányról számol be¹²⁵. Saját tanulmányunk 2,6% TIA-t talált. A több supraaorticus ér endovascularis kezelését bemutató tanulmányok 0-9%-os cerebrovascularis ischaemiáról írnak^{91,101,102,117,119,123,124}, míg a legutóbbi, 2 AA és 38 AS léziót bemutató publikáció nem említ neurológiai szövődmenyt^{115 125}.

6.2.5. Technikai szövődmenyek

A behatolási helyvel összefüggésbe hozható komplikációk közé soroljuk a punctiós hely vérzését, spontán felszívódó, vagy sebészi megoldást igénylő hematoma kialakulását, distalis, végtag felé történő embolisatiót. Retrospektív analízisünkben tapasztalt szövődmenyráta (2,6%) hűen tükrözi a nemzetközi irodalomban supraaorticus erek intervenciója során megjelenő 0-5,5%-os technikai szövődmenyrátát^{93,94,101,102,117-119,121,123,124}.

6.2.6. Stent használat és neuroprotektív eszközök indikációs köre

Az utóbbi években azonban változás észlelhető a stenthasználat arányában *Hüttl és mtsai* által publikált 89 beteg közül egyetlen esetben került sor stentimplantációra¹⁰¹, *Paukovits és mtsai által vizsgált* 77 beteg közül 49 esetben használtak stentet¹⁰².

A stent használat elméleti előnye az azonnali morfológiai és mechanikus hatásban tettenérhető. A stentek elhelyezésével az érfali egyenetlenségek csökkennek, a tágított érszakasz átmérője nem szűkül vissza a fal elaszticitása miatt, a stent szerkezete a plakk partikulumok liberalizációja során keletkező distalis embolisatio mennyiségét csökkenti, illetve az intervenció alatt képződő interna léziók továbbszakadását gátolja meg. Mindezen tények ellenére egyetlen tanulmány sem igazolja a stentek kedvezőbb restenosis rátáját a kizárólag ballon katéteres tágítással kezelt csoporttal szemben és az egész világon jellemző gyakorlat napjainkban az excentrikus, kalcifikált léziók primer stentelése, illetve stent használata olyan intervenciókban, amikor a primer ballon katéteres tágítás után a reziduális stenosis mértéke 50%-nál nagyobb. A stentelt és kizárólag ballonkatéterrel kezelt betegcsoportok komplikációs rátája egy nagy

időintervallumot felölelő, retrospektív analízisben nem hasonlítható össze, hiszen a stentek hozzáférhetősége húsz évvel ezelőtt erősen korlátozott volt és a diagnosztikai háttér, illetve az intervenció indikációs köre is változáson ment át. Ugyanezen okból kifolyólag nem végeztünk összehasonlító analízist különböző stent típusok nyitvamaradási arányára tekintettel sem. Nagy esetszámú, kizárólag AA léziókat vizsgáló közlemény nem ír le szignifikáns nyitvamaradási különbséget a különböző működési elvű stentek között. Ezzel szemben Miyakoshi és szerzőtársai szignifikánsan jobb nyitvamaradási arányt igazoltak a ballonra helyezett stentekkel szemben az öntáguló stentek javára, ezért AS és AA lokalizációban az utóbbi típusú stenteket javasolják felhasználásra¹¹⁵. Prospektív vizsgálatukban 8 év 34 arteria subclavia és 2 arteria anonyma stenosisait és totál occlusioit (n=10; 27,8%) vizsgálatait mutatják be 30,9 hónapos utánkövetési idővel¹¹⁵. Tanulmányunkban és az Intézetünkben megelőzően készült vizsgálatok során sem került összehasonlításra stent típusok nyitvamaradása közötti különbség. A stenthasználathoz hasonlóan a neuroprotektív eszközök használata sem evidenciaalapú. Jelen betegcsoportunkban, illetve megelőző tanulmányunkban sem került felhasználásra ilyen eszköz. A szintén klinikánkon készült, arteria carotis communis intervenciókat feldolgozó eddig készült legnagyobb esetszámú retrospektív tanulmány szerint, neuroprotektív eszközök használata csökkentheti az agy felé történő plakk-partikulum liberalizációt, ezáltal pedig a microembolisatiót²¹. AA-lokalizációban a protektív eszközök használata technikailag nehézkes, haszna nem megalapozott és a releváns irodalomban sem tisztázott az indikációja^{93,117-122}.

6.2.7. Antithromboticus terápia

Az ACI és carotis bifurcatiók intervenciójánál rutinszerűen alkalmazott kettős thrombocytáaggregációt gátló terápia AA szűkületek és occlusiók kezelése után nem jellemző. Egyelőre a kettős vérhígító készítmények alkalmazása is a beavatkozást végző operatőr személyes preferenciáján alapul. Az általunk vizsgált betegcsoportban mindösszesen 14 beteg (19,4%) részesült kettős thrombocytáaggregációt gátló kezelésben.

6.2.8. Nyitvamaradási arány

Az idevonatkozó adatok 79-93% nyitvamaradási arányról számolnak be 24- illetve 117 hónap utánkövetési idő után (5./a. táblázat). Tanulmányunkban a 86,1%-os primer nyitvamaradási arány tükrözi a nemzetközi tapasztalatokat.

6.2.9. A vizsgálati módszereink korlátai

Tanulmányunk legfőbb korlátja annak retrospektív természete. Hosszú, megközelítőleg évtizedes időszakokat vizsgálva a betegcsoport inhomogén mind a stentek, neuroprotektív eszközök használatára tekintettel, mind perioperatív medikációt illetően. Ugyanezen okból kifolyólag betegeink 9,7%-a nem volt utánkövetésünk számára elérhető, bár a 30 napos utánkövetési adatok mindegyiküknél hozzáférhetőek voltak. Az arteria anonyma anatómiai elhelyezkedése miatt a direkt noninvazív vizualizáció nem kivitelezhető, ezért kontrolljaink során a carotis communisban uralkodó áramlásviszonyokból vontunk le következtetést esetleges restenosisról. Ezzel a technikával viszont nem zárható ki a nem diagnosztizálható – alacsony fokú, és/vagy tünetmentes - szűkület jelenléte, ezért tanulmányunk során és a túlélés analízis készítésekor minden esetben csupán nyitott artériára hivatkozhatunk. A restenosismentes nyitvamaradások aránya így alacsonyabb lehet a feltüntetettnél. Általánosságban leírható, hogy ritka lokalizációkban végzett, úgymint az AA lézióinak intervenciójára prospektív, nagy esetszámú tanulmány megtervezése és kivitelezése időigényessége miatt nehézségekbe ütközik, mindamelllett a tény mellett, hogy ritkán végzett beavatkozásról lévén szó, kérdéses ezen tanulmányok anyagi és orvostársadalmi támogatottsága. Végül megkérdőjelezhető, hogy etikaialag jóváhagyható-e az ismert magas mortalitású és morbiditású sebészi alternatívával összehasonlító randomizáció.

7. Következtetések

7.1. A proximalis arteria carotis communis intervenciókból levont következtetések

Az elmúlt három évtizedben a supraaorticus ereken végzett transluminális angioplasticák az extrathoracicus behatolásból végzett sebészi terápiával összevethető kockázatú, és ahhoz hasonlóan kiváló sikerrátájú és nyitvamaradási aránnyal jellemezhető beavatkozásokká fejlődtek. Amíg az ACI léziók a nagyér eredetű agyi ischaemiás események 40%-áért felelősek, addig a kimutathatóan pACC etiológiájú agyi ischaemia az esetek 1-2%-ban dokumentált¹. Ezt az arányt szem előtt tartva nem meglepő, hogy a pACC léziók terápiájára nem született még multicentrikus, randomizált, evidencia alapú ajánlás. Intézetünkben készült retrospektív analízisünk megjelenése után négy évvel is egyedülálló a magában foglalt betegek számát (147), ezáltal pedig az általa hordozott tapasztalatot tekintve. Közleményünk a nemzetközi releváns irodalomban valaha is leírt esetszámnál tízszer nagyobb betegcsoporton szerzett tapasztalatot ismertet, így pedig megkerülhetetlen ajánlássá válik a pACC léziók terápiás alternatíváit fontolóra vevő érsebészek és intervencióos radiológusok számára. Tapasztalatunk szerint a pACC percutan transluminaris angioplasticája stent beültetéssel, vagy anélkül technikailag és neurológiailag kiemelkedő sikerrátájú, biztonságos beavatkozás, amely a műtéti megoldások alternatívájából az elsődlegesen választott terápiás opcióvá fejlődött az elmúlt évek során, míg a sebészi kezelés indikációs köre a percutan technikákkal átjárhatatlan szűkületek kezelésére korlátozódott. Természetesen az intézetünkben végzett egycentrumú, retrospektív tanulmány nem alkalmas guideline szintű evidencia alapú ajánlás definiálására, de esetszámából adódóan a releváns nemzetközi irodalom gyakran idézett elemévé vált. Az evidencia alapú, Cochrane adatbázisba is befoglalható tanulmány Level A evidenciát kell, hogy szolgáltatson, vagyis prospektív, multicentrikus, randomizált betegcsoportokat vizsgáló közlemény, vagy meta-analízis kell, hogy legyen. Egy ilyen tanulmány elkészítése a léziók kis esetszáma, a kezelés egységes indikációs körének hiányára tekintettel, az operatőrök személyes preferenciáit szem előtt tartó intervenció típusokra, inhomogén stent és neuroprotektív eszközhasználatra tekintettel alapos tervezést igénylő jövőbeni feladat lesz.

7.2. Az arteria anonyma intervenciókból levont következtetések

A négy, kizárólag AA intervenciók tapasztalatát bemutató publikációból a két legnagyobb esetszámú a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján készült, összesen 166 AA intervenció anyagát felölelve. Ezen retrospektív vizsgálatok a nemzetközi releváns irodalomban példa nélküli tapasztalatról tesznek tanúbizonyságot. Mindkét nagy esetszámú tanulmány Level B evidenciát nyújt és jól illusztrálja azt a nemzetközi irodalomban megosztott tapasztalatot, amely szerint a transfemorális arteria anonyma intervenciója stentbeültetéssel vagy a nélkül a sebészi beavatkozással összehasonlítva kevésbé invazív, jó siker rátájú, biztonságosabb, napjainkban elsődlegesen választott terapiás beavatkozás.

Eredményünk az intervenciók radiológusok és érsebészek döntéshozatalában nyújthat segítséget, és orientálja a belgyógyászokat, angiológusokat és háziorvosokat a betegutak megválasztásában, továbbá felhívja a figyelmet, hogy amíg az ACI és carotis bifurcatio stenosisok és occlusiók intervencióinak jól definiált, evidencia alapú indikációs köre van, addig az AA intervenciók javallatai nem tisztázottak, a pontos indikáció és a beteg számára a kockázat-haszon arány nagy esetszámú, multicentrikus tanulmányok nélkül nem leírható.

8. Összefoglalás

Az orvosi esküben foglalt „nil nocere” elve a XXI. század orvosa számára csak úgy teljesülhet, ha a gyógyító tevékenysége magában foglalja a tájékozottságra való törekvést. Napjainkban ez az orvos számára hozzáférhető, naprakész, releváns irodalom megismerésének célul kitűzését kell, hogy jelentse. Minden intervenciós radiológus és érsebész célja, hogy betegei kezelésében evidencia-alapú döntést hozhasson. A terápiás módszerek kiválasztásakor ez praktikusán azt jelenti, hogy az operatőrnek ismernie kell az adott betegség gyógyszeres vagy műtéti kezelés nélküli természetes lefolyását, gyógyszeres terápiájának indikációs körét és kimenetelét, illetve a sebészi és minimálisan invazív terápia kritériumait és kimenetelét közép és hosszú távon. Ideális esetben multicentrikus, randomizált tanulmány eredményeire támaszkodhatunk.

Az arteria anonyma és proximális carotis communis artéria szűkületek esetében a léziók kis esetszáma, a technikai háttér újszerűsége, az eszközök hozzáférhetőségében mutatkozó különbségek és az egyértelmű klinikai haszon bizonytalanságából kifolyólag nem készült ilyen iránymutatásul használható tanulmány. Doktori disszertációm és alapjául szolgáló cikkeink nem randomizált, egy centrumú nagy esetszámú tanulmányként használhatóak iránymutatásul. Eredményeinkből következtetésképpen levonható, hogy a proximalis supraaorticus érszakaszokon végzett percutan endovascularis intervenciók biztonságosak, technikailag kiemelkedő primer sikerrátával rendelkező beavatkozások, alacsony neurológiai kockázattal járnak, amelyek az elmúlt két évtizedben a nyílt műtéti kezelés igazi alternatívájává váltak és a legtöbb esetben elsődlegesen választandó terápiás eljárást jelentenek.

Jelen disszertációban és hozzá köthető munkáinkban bemutatott nagyszámú publikációk következtetéseiből is kitűnik, hogy bár irodalmi áttekintésünk a teljesség igényével készült, és ahol csak lehetséges, bizonyíték alapú kéziratokra kíván hivatkozni, az arteria anonyma és a proximalis arteria carotis communis szakaszok lézióiról szerzett tudásunk hézagokkal tarkított és az eddigi eredmények ahány kérdéskört megválaszolnak, legalább ugyanannyi kérdést vetnek fel, a jövő kutatóinak számtalan megválaszolandó kérdést szolgáltatva.

9. Summary

The interventional radiologist and surgeon should make themselves known with the disease's natural history, best medical therapy, the medial- and long-time outcomes of the minimally invasive procedures and surgical approaches. Best possible relevant documentation is referred as evidence-based literature, based on multicenter, randomised trials (level A evidences). For proximal common carotid artery and innominate artery lesions no such study is available. Therefore, no evidence based decision can be made on the treatment of these stenoses and occlusions.

In terms of scarce innominate artery and proximal common carotid artery lesions, relatively new techniques, unsure effectiveness and field of indication for minimal invasive, percutaneous interventions, designing a multicenter, randomised trial is still a cumbersome, future task.

The current thesis is based on the two largest, non-randomised, single-center studies, thus provide Level B evidence.

In conclusion, percutaneous, transluminal interventions, performed on proximal supraaortic arteries are safe, associated with excellent primary technical succes rate, and accompanied by low neurological complication rate and mortality. In the recent years they have become real therapeutical alternative for open surcial approaches. In most cases, percutaneous interventions are the primary treatment of choice, and surgical treatment has during the recent years been limited to tackle unsuccessful balloon catheter dilatation and balloon catheter dilatation with stent implantation.

Due to the lack of randomised, multicenter (Level A) studies, evidence based decision on treatment of proximal supraaortic vessels can not be made. A future Level A study should answer the most pressing question, how either technique of revascularisation compares with intensive contemporary medical therapy in effectiveness and in prevention of neurological deficits, particularly among asymptomatic patients.

Huge gaps in knowledge of innominate artery and proximal common carotid artery disease will be more difficult to address because of its relative infrequency compared with internal carotid artery stenosis and occlusion. This requires well designed registries that capture data about prevalence, pathophysiology, natural history and progonsis.

10. Irodalomjegyzék

1. Clair DG, Greenberg RK. (2000) Diagnosis and treatment of proximal carotid lesions. *Semin Vasc Surg*, 13:103-108.
2. Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, Lindell EP, Cox VS. (2006) Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27:1541-1542.
3. Ashrafian H. (2007) Anatomically specific clinical examination of the carotid arterial tree. *Anat Sci Int*, 82:16-23.
4. Manbachi A, Hoi Y, Wasserman BA, Lakatta EG, Steinman DA. (2011) On the shape of the common carotid artery with implications for blood velocity profiles. *Physiol Meas*, 32:1885-1897.
5. Szirmai I. (2001)*Neurológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó.
6. Fonyó A. (2004)*Az Orvosi Élettan Tankönyve*: Medicina Könyvkiadó.
7. Albayrak R, Degirmenci B, Acar M, Haktanir A, Colbay M, Yaman M. (2007) Doppler sonography evaluation of flow velocity and volume of the extracranial internal carotid and vertebral arteries in healthy adults. *J Clin Ultrasound*, 35:27-33.
8. CC Roberts NM, JF Seeger. External to Internal Carotid Artery Anastomotic Connections: Potential for Danger in Neurologic Interventional Procedures. . Paper presented at: RSNA 20002000.
9. Ronald A. Bergman P, Adel K. Afifi M, MS, Ryosuke Miyauchi M. (2006)*Illustrated Encyclopedia of Human Anatomic Variation: Opus II: Cardiovascular System: Arteries: Head, Neck, and Thorax*.

10. Herold Gs-RL-s-BSf. (2004)*Belgyógyászat orvosoknak-medikusoknak*: B+V Lap és Könyvkiadó.
11. Feigin VL. (2005) Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*, 365:2160-2161.
12. Landwehr P, Schulte O, Voshage G. (2001) Ultrasound examination of carotid and vertebral arteries. *Eur Radiol*, 11:1521-1534.
13. Insall RL, Lambert D, Chamberlain J, Proud G, Murthy LN, Loose HW. (1990) Percutaneous transluminal angioplasty of the innominate, subclavian, and axillary arteries. *Eur J Vasc Surg*, 4:591-595.
14. Filis KA, Arko FR, Johnson BL, Pipinos, II, Harris EJ, Olcott Ct, Zarins CK. (2002) Duplex ultrasound criteria for defining the severity of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*, 16:413-421.
15. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ, Jacobs AK, Smith SC, Jr. (2011) 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*, 42:e420-463.

16. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. (2010) Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 363:11-23.
17. Gaitini D, Soudack M. (2005) Diagnosing carotid stenosis by Doppler sonography: state of the art. *J Ultrasound Med*, 24:1127-1136.
18. O'Leary DH, Polak JF. (2002) Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 90:18L-21L.
19. Thiele BL, Jones AM, Hobson RW, Bandyk DF, Baker WH, Sumner DS, Rutherford RB. (1992) Standards in noninvasive cerebrovascular testing. Report from the Committee on Standards for Noninvasive Vascular Testing of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg*, 15:495-503.
20. Calliada F, Verga L, Pozza S, Bottinelli O, Campani R. (1999) Selection of patients for carotid endarterectomy: the role of ultrasound. *J Comput Assist Tomogr*, 23 Suppl 1:S75-81.
21. Paukovits TM, Haasz J, Molnar A, Szeberin Z, Nemes B, Varga D, Huttl K, Berczi V, Lerant G. (2008) Transfemoral endovascular treatment of proximal common carotid artery lesions: a single-center experience on 153 lesions. *J Vasc Surg*, 48:80-87.
22. Pan XM, Saloner D, Reilly LM, Bowersox JC, Murray SP, Anderson CM, Gooding GA, Rapp JH. (1995) Assessment of carotid artery stenosis by ultrasonography, conventional angiography, and magnetic resonance angiography: correlation with ex vivo measurement of plaque stenosis. *J Vasc Surg*, 21:82-88; discussion 88-89.

23. Harrison MJ, Marshall J. (1975) Indications for angiography and surgery in carotid artery disease. *Br Med J*, 1:616-618.
24. Davies KN, Humphrey PR. (1993) Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56:967-972.
25. Collaborators NASCET. (1991) Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. *Stroke*, 22:816-817.
26. AG O. (1999)*Diagnostic Cerebral Angiography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360:1903-1913.
28. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. (2004) Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 35:1024.
29. Group U-TS. (1988) United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296:316-320.
30. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, Saad MF, Shea S, Post W, Burke GL. (2006) Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens*, 19:1110-1117.

31. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. (2005) Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med*, 44:1232-1238.
32. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind MS, Sacco RL. (2007) The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr*, 2:24-29.
33. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S. (2007) Carotid atherosclerosis in normal-weight metabolic syndrome. *Intern Med*, 46:1771-1777.
34. Wallenfeldt K, Hulthe J, Fagerberg B. (2005) The metabolic syndrome in middle-aged men according to different definitions and related changes in carotid artery intima-media thickness (IMT) during 3 years of follow-up. *J Intern Med*, 258:28-37.
35. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. (1994) Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*, 120:458-462.
36. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. (1995) Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*, 274:155-160.
37. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. (1997) Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*, 337:516-522.
38. Group HPSC. (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360:7-22.

39. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, Heiss G. (1999) Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*, 22:1077-1083.
40. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogouslavsky J, Devuyst G. (2004) Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*, 62:1558-1562.
41. Laakso M. (1999) Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation*, 99:461-462.
42. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358:2545-2559.
43. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358:2560-2572.
44. Collaboration AT. (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 324:71-86.
45. Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. (2004) Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack

in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364:331-337.

46. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. (2006) Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 354:1706-1717.
47. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. (1996) European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 143:1-13.
48. Collaborators NASCET. (1991) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 325:445-453.
49. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. (2003) Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*, 34:514-523.
50. Michael D. Walker MJRM, MD; Murray Goldstein, DO; Patricia A. Grady, PhD; James F. Toole, MD; William H. Baker, MD; John E. Castaldo, MD; Lloyd E. Chambless, PhD; Wesley S. Moore, MD; James T. Robertson, MD; Byron Young, MD; Virginia J. Howard, MSPH; Suzanne Purvis; Dee Dee Vernon; Kelley Needham; Pam Beck; Victor J. Celani; Laura Sauerbeck, RN; Jeanine A. von Rajcs, RN; Donna Atkins, RN. (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*, 273:1421-1428.

51. Collaborators CAVATAS. (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*, 357:1729-1737.
52. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE. (2008) Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 358:1572-1579.
53. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stinglele R, Zeumer H, Hacke W. (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 368:1239-1247.
54. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lievre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X. (2006) Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*, 355:1660-1671.
55. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 363:1491-1502.
56. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr., Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ. (2007) ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

(ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol*, 49:126-170.

57. Kitta Y, Obata JE, Takano H, Nakamura T, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Mende A, Kobayashi T, Kugiyama K. (2008) Echolucent carotid plaques predict in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *Atherosclerosis*, 197:177-182.
58. Parodi JC, Schonholz C, Parodi FE, Sicard G, Ferreira LM. (2007) Initial 200 cases of carotid artery stenting using a reversal-of-flow cerebral protection device. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 48:117-124.
59. Hauth EA, Drescher R, Jansen C, Gissler HM, Schwarz M, Forsting M, Jaeger HJ, Mathias KD. (2006) Complications and follow-up after unprotected carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 29:511-518.
60. Cao P, De Rango P, Verzini F, Maselli A, Norgiolini L, Giordano G. (2006) Outcome of carotid stenting versus endarterectomy: a case-control study. *Stroke*, 37:1221-1226.
61. Lal BK, Hobson RW, 2nd. (2006) Management of carotid restenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 47:153-160.
62. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. (2010) Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 375:985-997.
63. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, Coogan S, Wintermark M. (2007) Subclinical embolization after carotid artery stenting:

new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg*, 45:867-872; discussion 872-864.

64. Hamood H, Makhoul N, Hassan A, Shefer A, Rosenschein U. (2005) Embolic protection: limitations of current technology and novel concepts. *Int J Cardiovasc Intervent*, 7:176-182.
65. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. (2005) Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*, 36:905-911.
66. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, Belkin M, Nguyen LL. (2008) Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 47:343-349.
67. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. (2007) Meta-analysis of randomized trials comparing carotid endarterectomy and endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 34:470-479.
68. Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, Guyatt GH, Hobson RW, 2nd, Erwin PJ, Montori VM. (2008) Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*, 48:487-493.
69. Meier P, Knapp G, Tamhane U, Chaturvedi S, Gurm HS. (2010) Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ*, 340:c467.
70. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. (2004) Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 351:1493-1501.

71. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touze E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Henon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G. (2008) Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 7:885-892.
72. Hobson RW, 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Brott TG, Ferguson RD, Popma JJ, Graham DL, Howard G. (2004) Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*, 40:1106-1111.
73. Hobson RW, 2nd, Howard VJ, Roubin GS, Ferguson RD, Brott TG, Howard G, Sheffet AJ, Roberts J, Hopkins LN, Moore WS. (2004) Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST. *J Vasc Surg*, 40:952-957.
74. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. (2008) Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*, 7:893-902.
75. Hobson RW, 2nd, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB. (1993) Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 328:221-227.
76. Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, Massop DW, Hopkins LN, Donohoe D, Cohen SA, Mauri L. (2007) Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study: thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 70:316-323.

77. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, Yadav J, Gomez C, Kuntz RE. (2001) Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation*, 103:532-537.
78. Zahn R, Ischinger T, Hochadel M, Zeymer U, Schmalz W, Treese N, Hauptmann KE, Seggewiss H, Janicke I, Haase H, Mudra H, Senges J. (2007) Carotid artery stenting in octogenarians: results from the ALKK Carotid Artery Stent (CAS) Registry. *Eur Heart J*, 28:370-375.
79. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. (2004) Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 363:915-924.
80. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, Cremonesi A, Fairman R, Walker G, Verta P, Popma J, Virmani R, Cohen DJ. (2006) Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHeR results. *J Vasc Surg*, 44:258-268.
81. Barnett HJ. (2004) Carotid endarterectomy. *Lancet*, 363:1486-1487.
82. Group TCCS. (1978) A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. . *N Engl J Med*, 299:53-59.
83. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, Simard D, Silver FL, Hachinski V, Clagett GP, Barnes R, Spence JD. (1999) Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*, 353:2179-2184.
84. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, Lynch TG, Pipinos, II. (2009) Cerebral protection devices reduce periprocedural

strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther*, 16:412-427.

85. Hacke W, Brown MM, Mas JL. (2006) Carotid endarterectomy versus stenting: an international perspective. *Stroke*, 37:344; author reply 344.
86. Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD, Wyatt CH, Khan MH, Khan MA, Fail PS, Chaisson GA, Keller VA, Vitrella DA, Allie SD, Allie AA, Mitran EV, Walker CM. (2004) Intraoperative innominate and common carotid intervention combined with carotid endarterectomy: a "true" endovascular surgical approach. *J Endovasc Ther*, 11:258-262.
87. Arko FR, Buckley CJ, Lee SD, Manning LG, Patterson DE. (2000) Combined carotid endarterectomy with transluminal angioplasty and primary stenting of the supra-aortic vessels. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 41:737-742.
88. Chio FL, Jr., Liu MW, Khan MA, Iyer SS, Roubin GS. (2003) Effectiveness of elective stenting of common carotid artery lesions in preventing stroke. *Am J Cardiol*, 92:1135-1137.
89. Levien LJ, Benn CA, Veller MG, Fritz VU. (1998) Retrograde balloon angioplasty of brachiocephalic or common carotid artery stenoses at the time of carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 15:521-527.
90. Macierewicz J, Armon MP, Cleveland TJ, Gaines PA, Beard JD. (2000) Carotid endarterectomy combined with proximal stenting for multilevel disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 20:572-575.
91. Motarjeme A. (1996) Percutaneous transluminal angioplasty of supra-aortic vessels. *J Endovasc Surg*, 3:171-181.

92. Payne DA, Hayes PD, Bolia A, Fishwick G, Bell PR, Naylor AR. (2006) Cerebral protection during open retrograde angioplasty/stenting of common carotid and innominate artery stenoses. *Br J Surg*, 93:187-190.
93. Peterson BG, Resnick SA, Morasch MD, Hassoun HT, Eskandari MK. (2006) Aortic arch vessel stenting: a single-center experience using cerebral protection. *Arch Surg*, 141:560-563; discussion 563-564.
94. Sullivan TM, Gray BH, Bacharach JM, Perl J, 2nd, Childs MB, Modzelewski L, Beven EG. (1998) Angioplasty and primary stenting of the subclavian, innominate, and common carotid arteries in 83 patients. *J Vasc Surg*, 28:1059-1065.
95. Queral LA, Criado FJ. (1996) The treatment of focal aortic arch branch lesions with Palmaz stents. *J Vasc Surg*, 23:368-375.
96. Dorros G, Lewin RF, Jamnadas P, Mathiak LM. (1990) Peripheral transluminal angioplasty of the subclavian and innominate arteries utilizing the brachial approach: acute outcome and follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 19:71-76.
97. K. H. (2000) Angiology of the brachial arteries. In: Zeitler E, ed. *Radiology of peripheral vascular diseases*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 607-615.
98. Modarai B, Ali T, Dourado R, Reidy JF, Taylor PR, Burnand KG. (2004) Comparison of extra-anatomic bypass grafting with angioplasty for atherosclerotic disease of the supra-aortic trunks. *Br J Surg*, 91:1453-1457.
99. Herring M. (1977) The subclavian steal syndrome: a review. *Am Surg*, 43:220-228.

100. Melliere D, Becquemin JP, Benyahia NE, Ecollan P, Fitoussi M. (1992) Atherosclerotic disease of the innominate artery: current management and results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 33:319-323.
101. Huttli K, Nemes B, Simonffy A, Entz L, Berczi V. (2002) Angioplasty of the innominate artery in 89 patients: experience over 19 years. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 25:109-114.
102. Paukovits TM, Lukacs L, Berczi V, Hirschberg K, Nemes B, Huttli K. (2010) Percutaneous endovascular treatment of innominate artery lesions: a single-centre experience on 77 lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 40:35-43.
103. van Hattum ES, de Vries JP, Lalezari F, van den Berg JC, Moll FL. (2007) Angioplasty with or without stent placement in the brachiocephalic artery: feasible and durable? A retrospective cohort study. *J Vasc Interv Radiol*, 18:1088-1093.
104. Mosso M, Baumgartner RW. (2000) [Transient ischemic attacks and prolonged reversible ischemic neurologic deficit. Diagnosis, differential diagnosis and treatment]. *Praxis (Bern 1994)*, 89:542-548.
105. Berguer R, Bauer RB. (1981) Vertebral artery reconstruction. A successful technique in selected patients. *Ann Surg*, 193:441-447.
106. Berguer R, Morasch MD, Kline RA. (1998) A review of 100 consecutive reconstructions of the distal vertebral artery for embolic and hemodynamic disease. *J Vasc Surg*, 27:852-859.
107. Berguer R, Morasch MD, Kline RA, Kazmers A, Friedland MS. (1999) Cervical reconstruction of the supra-aortic trunks: a 16-year experience. *J Vasc Surg*, 29:239-246; discussion 246-238.

108. Berguer R, Morasch MD, Kline RA. (1998) Transthoracic repair of innominate and common carotid artery disease: immediate and long-term outcome for 100 consecutive surgical reconstructions. *J Vasc Surg*, 27:34-41; discussion 42.
109. Bockenheimer ST, Reinhuber, F., Mohs. (1991) Intraarterielle thrombolyse hirnversorgender gefase. *Radiologie*, 31:210-215.
110. Patterson JR, Grabois M. (1986) Locked-in syndrome: a review of 139 cases. *Stroke*, 17:758-764.
111. Thompson JR, Simmons, C. R., Hasso, A. N. (1978) Occlusion of the intradural vertebrobasilar artery. *Neuroradiology*, 14:219–229.
112. Grego F, Frigatti P, Lepidi S, Bonvini S, Amista P, Deriu GP. (2003) Synchronous carotid endarterectomy and retrograde endovascular treatment of brachiocephalic or common carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 26:392-395.
113. Linni K, Aspalter M, Ugurluoglu A, Holzenbein T. (2011) Proximal common carotid artery lesions: endovascular and open repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 41:728-734.
114. Shah QA, Memon MZ, Tummala RP, Qureshi AI. (2009) Combined surgical and endovascular approach to treat symptomatic in-stent occlusion of the left common carotid artery origin. *J Neurosurg*, 110:935-938.
115. Miyakoshi A, Hatano T, Tsukahara T, Murakami M, Arai D, Yamaguchi S. (2012) Percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic stenosis of the subclavian or innominate artery: angiographic and clinical outcomes in 36 patients. *Neurosurg Rev*, 35:121-125; discussion 125-126.
116. Wholey MH, Jarmolowski CR, Wholey M, Eles GR. (2003) Carotid artery stent placement--ready for prime time? *J Vasc Interv Radiol*, 14:1-10.

117. Gonzales AM, MD G-PA, MD G-MJR, Mayol AM. (2002) Angioplasty and Stenting for Total Symptomatic Atherosclerotic Occlusion of the Subclavian or Innominate Arteries. *Cerebrovascular Diseases*, 13:107-113.
118. Korner M, Baumgartner I, Do DD, Mahler F, Schroth G. (1999) PTA of the subclavian and innominate arteries: long-term results. *Vasa*, 28:117-122.
119. Motarjeme A, Gordon GI. (1993) Percutaneous transluminal angioplasty of the brachiocephalic vessels: guidelines for therapy. *Int Angiol*, 12:260-269.
120. Muller-Hulsbeck S, Both M, Charalambous N, Schafer PJ, Heller M, Jahnke T. (2007) [Endovascular treatment of atherosclerotic arterial stenoses and occlusions of the supraaortic arteries: mid-term results from a single center analysis]. *Rontgenpraxis*, 56:119-128.
121. Nagata S, Kazekawa K, Matsubara S, Sugata S. (2006) Percutaneous reconstruction of the innominate bifurcation using the retrograde 'kissing stents' technique. *Neuroradiology*, 48:537-540.
122. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Pieniazek P, Musialek P, Kadzielski A, Zalewski J, Kozanecki A, Tracz W. (2006) Determinants of immediate and long-term results of subclavian and innominate artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*, 67:519-526.
123. Selby JB, Jr., Matsumoto AH, Tegtmeier CJ, Hartwell GD, Tribble CG, Daniel TM, Kron IL. (1993) Balloon angioplasty above the aortic arch: immediate and long-term results. *AJR Am J Roentgenol*, 160:631-635.
124. Zaytsev AY, Stoyda AY, Smirnov VE, Scherbyuk AN, Kondrashin SA, Artukchina EG, Kikevitch VA. (2006) Endovascular treatment of supra-aortic extracranial stenoses in patients with vertebrobasilar insufficiency symptoms. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 29:731-738.

- 125.** Mordasini P, Gralla J, Do DD, Schmidli J, Keseru B, Arnold M, Fischer U, Schroth G, Brekenfeld C. (2011) Percutaneous and open retrograde endovascular stenting of symptomatic high-grade innominate artery stenosis: technique and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32:1726-1731.
- 126.** Dayama A, Riesenman PJ, Cheek RA, Kasirajan K. (2012) Endovascular management of aortic arch vessel occlusion: successful revascularization of innominate and left subclavian arteries. *Vasc Endovascular Surg*, 46:273-276.

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1. A disszertációhoz tartozó tudományos közlemények

1. **Paukovits TM**, Haász J, Molnár A, Szeberin Z, Nemes B, Varga D, Hüttl K, Bérczi V, Léránt G. (2008)
Transfemoral endovascular treatment of proximal common carotid artery lesions: a single-center experience on 153 lesions.
J Vasc Surg, 48: (1) 80-87.

IF: 3,770. (2011)

2. **Paukovits TM**, Lukács L, Bérczi V, Hirschberg K, Nemes B, Hüttl K. (2010)
Percutaneous endovascular treatment of innominate artery lesions: a single-centre experience on 77 lesions.
Eur J Vasc Endovasc Surg, 40: (1) 35-43.

IF: 2,919. (2011)

3. **Paukovits TM**, Nemes B, Hüttl K, Bérczi V. (2011) Az arteria anonyma szűkületeinek minimálisan invazív, endovascularis terápiája sikeres és biztonságos. Orv Hetil, 152: (43) 1745-50

IF: 0,0 (2011)

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor:
6,689

11.2. A disszertációhoz nem tartozó tudományos közlemények

1. Kovács E, Becker D, Daróczy L, Gálfy I, Hüttl T, Laczkó Á, **Paukovits T**, Vargha P, Szabolcs Z. (2006)
Az intraaortikus ballonpumpa kezelés vascularis szövődményei nyílt szívműtéten átesett betegekben 1999-2004.
Magy Seb, 59: (2) 105-111.

IF: 0,0 (2011)

12. Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom kiemelkedően elkötelezett témavezetőimnek, Bérczi Viktor professzor úrnak, illetve Hüttl Kálmán professzor úrnak a nem mindig egyszerű és magától értetődő motiváció fenntartásáért és magas szintű szakmai támogatásért. Köszönetemet szeretném kifejezni kézirataim társszerzőinek, külön szeretetteljes emlékeimbe foglalva tragikus hirtelenséggel elhunyt szerzőtársamat, dr. Lukács Leventét. Köszönet és hála illeti az adatgyűjtés óriási feladata során készséggel és fáradhatatlanul segítségemre álló orvostanhallgatókat, a Semmelweis Egyetem könyvtárosait, titkárnőit és asszisztenseit. Köszönöm a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola programjának, amely államilag finanszírozott képzés keretein belül anyagilag lehetővé tette kutatásaim folytatását. Köszönöm Családom és Pamacs türelmét és a hosszú évek munkájához elengedhetetlen Tőlük kapott szerető figyelmességüket.