

A WILLIS-KÖR MORFOLÓGIAI VARIÁNSAINAK ÉS HEMODINAMIKÁJÁNAK GENETIKAI ÉS KÖRNYEZETI HÁTTERE

Doktori értekezés

Dr. Forgó Bianka

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Ph.D., med.habil.

Hivatalos bírálók: Dr. Horváthy Dénes, Ph.D.
Dr. Tóth Arnold, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Hüttl Kálmán, Ph.D., med. habil.

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Manning Sándor Péter, Ph.D.
Dr. Földes-Lénárd Zsuzsanna, Ph.D.

Budapest
2019

1. Bevezetés

A Willis-kör (Circle of Willis, CoW) az agyalapon elhelyezkedő, az agyi vérkeringés szempontjából kiemelt fontosságú artériás anasztomózis gyűrű, mely a cerebrális és kommunikáns artériákon keresztül biztosítja az adekvát agyi vérellátást. A nagy (cervikális és cerebrális) artériák okklúziója vagy sztenózis során az intakt CoW alternatív véráramlási utakat biztosít. A klasszikus CoW anatómia azonban ritkán figyelhető meg képalkotó és bonctermi vizsgálatok során, mivel az egészséges populáció jelentős részében a CoW variáns anatómiát mutat bizonyos artériás szegmenseinek hipopláziájával vagy hiányával. Ezen artériás variációk etiológiája nem tisztázott, kialakulásuk hátterében a vaszkulogenezishez köthető, sztochasztikus (pl. intrauterin), valamint etnikai és hemodinamikai befolyásoló faktorok valószínűsíthetők. A variáns vaszkuláris fenotípusok hátterében álló genetikai és környezeti tényezők szerepe azonban nem ismert.

A CoW által biztosított kollaterális keringés széles körű vizsgálatok tárgyát képezi, főleg az arteria carotis interna okklúziójában vagy sztenózisában szenvedő betegcsoportban. Az intakt agyi kollaterálisoknak különösen fontos szerepe van ebben a populációban, hiszen kompenzálhatják a nyaki artériákból érkező csökkent véráramlást. Irodalmi eredmények alapján a nem funkcionáló elülső és hátsó CoW kollaterálisok magasabb prevalenciát mutatnak az elülső agyi artériák ellátási területén kialakult sztrókban szenvedő betegekben összehasonlítva a tünetmentes arteria carotis interna sztenózisban vagy okklúzióban szenvedő betegpopulációval. A hipopláziás vagy hiányzó CoW szegmensek nagyobb sztrókrizikóval hozhatók összefüggésbe.

A digitális szubtrakciós angiográfia (DSA) a CoW képalkotásának gold standard modalitása. Az invazivitás, az ionizáló sugárzás és a kontrasztanyag használata azonban fontos limitációt jelentenek a DSA mindennapi diagnosztikai alkalmazásában. A non-invazív diagnosztikai módszerek közül

számos használatos a CoW-ot érintő mindennapi diagnosztikában. A komputer tomográfia angiográfia (CTA) segítségével ionizáló sugárzással és kontrasztanyag alkalmazásával képezhetők le az agyalapi erek, a mágneses rezonancia angiográfia (MRA) pedig kontrasztanyag adminisztrációjával vagy anélkül alkalmazható, ionizáló sugárterheléssel nem járó vizsgálómódszer. Ugyanakkor a CoW hemodinamikai paramétereinek megítélésére ezen módszerek nem alkalmasak. A csúcsszisztolés áramlási sebesség (PSV), a végdiasztolés áramlási sebesség (EDV), az átlagos áramlási sebesség (MFV), a pulzatilitás index (PI) és a rezisztencia index (RI) azonos idejű, „real-time” meghatározása csak transzkraniális szonográfiai módszerekkel lehetséges, úgy mint transzkraniális Dopplerrel (TCD) és transzkraniális szinkódolt duplexszel (TCCS).

2. Célkitűzések

Bár a CoW morfológiai variánsainak klinikai jelentősége intenzív kutatás tárgya, az azok kialakulását meghatározó faktorok nem ismertek. Számos sztochasztikus és egyéb, környezeti tényező játszhat szerepet azok létrejöttében, ezért a genetikai és környezeti háttér feltárása az utódok genetikai predispozíciójáról is információt adhat, valamint segíthet a befolyásolható környezeti faktorok megértésében is. Az ikervizsgálatok ideális kutatási modellt nyújtanak bármely fenotípus háttérében álló öröklődési tényezők, környezeti és random, sztochasztikus faktorok jelentőségének megbecslésére. Jelen vizsgálatban a választott fenotípus a variáns CoW anatómia és a CoW artériáinak áramlási paraméterei voltak, melyet részben magyar ikrekben MRA-val és TCD-vel, részben olasz ikrekben TCCS-sel vizsgálatunk. Mivel a CoW morfológiájának öröklődése nem szolgáltat információt az abban zajló hemodinamikai jelenségekről, ezért célunk az áramlási paraméterek öröklődésének vizsgálata is volt egészséges ikerpárokban. Ha a CoW variánsainak háttérében álló öröklődés magasnak bizonyul, akkor azok

létrejöttében genetikai faktorok szerepe gyanítható. Ha ezen eredményeket egyéb vizsgálatok is megerősítik, akkor a CoW variánsaira nézve pozitív családi anamnézis rizikófaktornak tekinthető. Ellenkezőleg, ha a környezeti faktorok dominanciáját sikerül kimutatni a CoW variánsok hátterében, akkor prevenciós módszerekkel lehetne befolyásolni azok létrejöttét, amennyiben sikerül identifikálni ezen releváns tényezőket. Célunk a CoW morfológiáját és hemodinamikáját meghatározó genetikai és környezeti tényezők szerepének feltárása volt MRA-val és transzkraniális szonográfiai módszerekkel fiatal, egészséges ikerpopulációk vizsgálatán keresztül.

3. Módszerek

3.1. Vizsgálati populációk

A CoW morfológiáját és hemodinamikáját és azok genetikai valamint környezeti hátterét két különböző populációban vizsgáltuk. Az első vizsgálati populáció a Magyar Ikerregiszter egészséges, önkéntes tagjaiból állt. 120 fő került bevonásra (60 ikerpár), amelyből 38 ikerpár monozigóta (MZ) és 22 ikerpár dizigóta (DZ) volt. Ezen ikrek MRA és TCD vizsgálatokon vettek részt. A másik vizsgált populáció 64 olasz ikerből (32 ikerpár) állt, melynek tagjai az Olasz Ikerregiszterből kerültek ki. Közülük 19 ikerpár MZ és 13 ikerpár DZ volt. Az olasz ikreken TCCS vizsgálatot végeztünk. A két vizsgálati populáció jellemzőit az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat. Az MRA-TCD és a TCCS vizsgálat ikerpopulációinak jellemzői

	MRA-TCD vizsgálat	TCCS vizsgálat
Alanyok száma	120	64
Monozigóták:dizigóták száma	76:44	38:26
Férfiak:nők száma	38:82	23:41
Életkor, év (medián±interkvartilis terjedelem)	52,0±20,8	43,0±23,0

3.2. Vizsgálati módszerek

3.2.1. MRA és TCD vizsgálat

A vizsgálatot a regionális etikai bizottságok engedélyével végeztük. Minden résztvevő magyar ikerpár beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálat során a Helsinki Nyilatkozat alapelveit követtük. Kérdőíveken részletes anamnézist és a rizikófaktorokra vonatkozó adatokat nyertünk minden résztvevőtől. Regisztráltuk a testsúlyt, a testmagasságot és az abból számított testtömeg-indexet (BMI). A dohányzásra, magas vérnyomás betegségre, a diabétesz mellituszra és a hiperkoleszterinémiára vonatkozó adatokat nyertünk.

A résztvevő ikrek 3 dimenziós Time of Flight mágneses rezonancia angiográfia (3D TOF MRA) vizsgálaton vettek részt, ha a vizsgálatnak nem állt fent kontraindikációja. Ellenjavalltnak az alábbi állapotokat tekintettük: terhesség vagy pozitív terhességi teszt, szoptatás, immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápia, beleértve a szisztémás szteroidok használatát a vizsgálatot megelőző 30 napon belül, kemoterápia egy éven belül, nagyobb sebészeti beavatkozás 2 hónapon belül, transzfúzió vagy vérkészítmény 2 hónapon belül. A pacemakerrel, implantálható kardioverter-defibrillátorral vagy egyéb beültetett készülékkel, mágneses fém idegertestekkel vagy implantátumokkal rendelkező egyéneknél, valamint a klausztofóbiában szenvedő vagy afáziás egyéneknél a vizsgálatot szintén ellenjavalltnak tekintettük. A kontraindikációval rendelkező egyéneket a vizsgálatból kizártuk.

A vizsgálatok részben a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórházban és Egyetemi Oktatókórházban, részben a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontban zajlottak. Az intrakraniális ereken TOF MRA-t végeztünk, mely egy kontrasztanyag használatát nem igénylő szekvencia. A TOF-MRA szeletképeken maximal intensity projection (MIP) rekonstrukciót végeztünk. A Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórházban és Egyetemi Oktatókórházban egy

Siemens Magnetom Verio 3 Teslás készüléken (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), míg a második vizsgálati helyszínen egy Philips Ingenia 3 Teslás készüléken folytak a vizsgálatok (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). A CoW vizsgálatát minden egyénben ugyanaz a kutató végezte az eredeti szeletképeken és az azokból készült MIP rekonstrukciókon.

3.2.1.1. MRA képek vizsgálata

A CoW minden artériáját elemeztük és azokat hipopláziás, nem hipopláziás vagy hiányzó kategóriákba soroltuk. Az erek átmérőjét az axiális TOF-MRA képeken mértük le. A nem vizualizálható érszegmenseket hiányzóként kategorizáltuk. A látható, de 0,8 mm-nél kisebb artériákat hipopláziásnak tekintettük. Az elülső és hátsó Willis-kört külön vizsgáltuk a CoW variánsokat tekintve.

3.2.1.2. Hemodinamikai vizsgálatok TCD-vel

A magyar ikreken egy 2 MHz-es transzducerrel transztemporális és transzforaminális ablakokon keresztül TCD vizsgálatot végeztünk (Multi-Dop T, Compumedics Germany GmbH, Singen, Germany). Az arteria cerebri media (ACM) M1 szegmensében, az arteria cerebri anterior (ACA) A1 szegmensében, az arteria cerebri posterior (ACP) P1 szegmensében és az arteria basilarisban (AB) mérhető MFV és PI értékeket regisztráltuk.

3.2.2. TCCS vizsgálat

A TCCS vizsgálatokra a Padovai Egyetem neuroszonológiai laborjában került sor olasz ikrek részvételével. Minden résztvevővel személyes interjú készült. A kizárási kritériumokat a terhesség, akut infekció, az anamnézisben idegsebészeti intervenció, és ikerpár diszgenézis képezték. A vizsgálat előtt, szóbeli tájékoztatást követően minden résztvevő beleegyező nyilatkozatot írt alá. A kutatás során a

Helsinki Nyilatkozat alapelveit követtük. Minden vizsgálati személytől teljes anamnézist nyertünk, valamint testsúlyukat és testmagasságukat, és az ezekből számolt BMI-t regisztráltuk. A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket (SBP, DBP) és az ezekből számolt pulzusnyomást (PP) és artériás középnyomást (MAP) is regisztráltuk.

3.2.2.1. A CoW hemodinamikájának mérése TCCS-sel

A TCCS vizsgálatokat minden alkalommal azonos személy végezte, azonos készüléken (Toshiba Aplio XG), 2-4 MHz-es transzducerrel (transzducer típusa: PLT-30BT). A transztemporális és transzforaminális ablakokon keresztül az ACM-ben, az ACA A1 szegmensében, az ACP P1, P2a és P2p szegmensében, az arteria vertebralis (AV) V4 szegmensében és az AB-ban regisztráltuk a PSV-t és az EDV-t, melyekből MFV és PI értékeket számoltunk. A CoW anatómiai variánsait detektáltuk.

3.3. Statisztikai analízis

Statisztikai számításainkhoz IBM SPSS Statistics for Windows, 23-as verziót (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) és Microsoft Excel 2016-os szoftvereket használtunk.

3.3.1. A folyamatos változók összehasonlítása MZ és DZ ikrek között, valamint a TCCS-sel regisztrált hemodinamikai paraméterek összehasonlítása a nemek között

A változókat olyan szempontból vizsgáltuk, hogy megfelelnek-e a kétmintás t-próba feltételeinek mind az MRA-TCD, mind a TCCS anyagban. Ha az adatok nem mutattak normális eloszlást mindkét csoportban, akkor megkíséreltük az adatok transzformációját. Ha a transzformált változók a hisztogram alapján normális eloszlást mutattak és a Shapiro-Wilk teszt eredménye az adott változóra nézve nem volt szignifikáns, akkor a szórások egyenlőségét Fisher-féle F-teszttel vizsgáltuk. Ha a szórások nem különböztek

szignifikánsan, akkor kétmintás t-próbát alkalmaztunk. Welch-tesztet alkalmaztunk akkor, ha ez utóbbi feltétel nem teljesült. Ha az adattranszformáció eredményeként nem normális eloszlású változókat kaptunk, akkor non-parametrikus Mann-Whitney U-tesztel vizsgáltuk a különbséget az MZ-DZ és a nő-férfi csoportok között.

3.3.2. Nominális változók

Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk az MZ és DZ csoportok közötti összehasonlításra a nemek megoszlását, a dohányzást, a diabétesz mellitust, magas vérnyomás betegséget és a hyperkoleszterinémiát illetően az MRA-TCD vizsgálatban, valamint a nemeket illetően a TCCS vizsgálatban.

3.3.3. A TCCS paraméterek korrelációja

A TCCS-sel nyert hemodinamikai változókat a korrall, BMI-vel, SBP-vel, DBP-vel, PP-vel és MAP-pal korreláltattuk. Ha mindkét korrelált változó normális eloszlású volt, akkor Pearson korrelációt alkalmaztunk, minden egyéb esetben Spearman korrelációs együtthatót számítottunk.

3.3.4. Öröklődés és konkordancia ráta

Ikervizsgálatokkal egy adott fenotípus variációjának a genetikai és környezeti alapja határozható meg. Az ikervizsgálatok azon a feltételezésen alapulnak, mely szerint az MZ ikerpárok genetikailag 100%-ban azonosak, míg a DZ ikerpárok a nem-iker testvérekhez hasonlóan 50%-ban hasonló genetikai állománnyal rendelkeznek. Az ikerpár tagjai közötti hasonlóság a konkordancia rátával becsülhető diszkrét változók esetén (melyek a jelen vizsgálatban a CoW variánsainak felelnek meg). A folyamatos változók esetében a nyers öröklődést határoztuk meg, mely a fenotípus háttérében lévő additív genetikai hatások becslésére alkalmas, amennyiben az alacsony esetszám miatt nincs lehetőség

komplexebb statisztikai analízisre az öröklődést illetően (ACE-modell). A nyers öröklődés az ikerpár tagjai közötti korrelációk MZ és DZ ikrekben való összehasonlításán alapszik.

Az MRA vizsgálatban az elülső és hátsó CoW morfológiára a konkordancia rátákat külön állapítottuk meg, míg a TCCS vizsgálat esetén a teljes CoW morfológiájára számítottuk azt ki. A konkordancia rátát az alábbi formulával számoltuk, ahol n az ikerpárok számát jelöli:

$$\frac{n \text{ konkordáns ikerpárok}}{n \text{ konkordáns ikerpárok} + n \text{ diszkordáns ikerpárok}}$$

A TCCS során nyert hemodinamikai paraméterek nyers öröklődését az MZ-DZ párokon belüli korrelációk alapján az alábbi képlettel számítottuk:

$$2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$$

3.3.5. Statisztikai analízis MZ diszkordáns ikrekben az MRA-TCD vizsgálatban

Az ikerpárokon belüli eltérést a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és TCD paraméterek tekintetében azokban az MZ ikrekben vizsgáltuk, akik a CoW variánsok jelenlétére diszkordánsak voltak. A TCD változók többségében párosított t-próbát alkalmaztunk (MRA-TCD vizsgálat). Néhány változó nem mutatott normális eloszlást adattranszformáció ellenére sem, ezekben az esetekben non-parametrikus Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát végeztünk. A nominális változókat az MZ diszkordáns ikerpárokon belül McNemar teszttel hasonlítottuk össze.

4. Eredmények

4.1. Klinikai jellemzők

4.1.1. MRA és TCD vizsgálat magyar ikrekben

Az életkor mediánja 49,5 év volt az MZ és 55,0 év volt a DZ csoportban. Az életkor, a nemek megoszlása és dohányzás tekintetében, valamint a diabétesz mellitusz és a magas vérnyomás betegség előfordulásában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, de szignifikáns különbséget találtunk a BMI ($p=0,01$) és a hiperkoleszterinémia ($p=0,01$) esetében.

4.1.2. TCCS vizsgálat olasz ikrekben

Az életkor mediánja 43,0 év volt mind az MZ, mind a DZ csoportban. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség az életkor, a nemek megoszlása, az SBP, a DBP, a PP és a MAP tekintetében, de a BMI esetében szignifikáns különbség adódott ($p=0,01$).

4.2. Az MRA és a TCD vizsgálat eredményei

4.2.1. A CoW variánsok prevalenciája

A leggyakrabban észlelt CoW morfológia az elülső körben a normális, klasszikus anatómia volt (45,0%), melyben nem volt hipopláziás vagy hiányzó artériás szegment. A második legmagasabb prevalenciát a hipopláziás arteria communicans anterior (ACoA) (25,8%) és a hiányzó ACoA (10,8%) esetében észleltük. A hátsó CoW-ban a bilaterálisan hiányzó arteria communicans posterior (PCoA) (22,5%) volt a legmagasabb prevalenciájú variáns. Normál morfológia volt megfigyelhető a hátsó CoW-ban az esetek 16,7%-ában, bilaterális PCoA hipoplázia az esetek 15,0%-ában és a PCoA egyoldali hipopláziája az esetek 11,7%-ában. Az egyoldali foetalis variáns összesen az esetek 10,9%-ában volt megfigyelhető. Az elülső és hátsó CoW variánsok tekintetében a MZ és DZ

csoporthoz között nem volt szignifikáns különbség egy kivételével: a bilaterálisan hipopláziás PCoA szignifikánsan magasabb előfordulást mutatott a DZ csoportban ($p=0,02$).

4.2.2. Konkordancia ráták az MRA vizsgálatban és a TCD vizsgálat eredményei

A konkordancia és diszkordancia rátákat az elülső és a hátsó CoW-ban a 2. táblázatban tüntettük fel. Az MZ konkordancia ráta mind az elülső, mind a hátsó CoW-ban alacsonyabbnak adódott a DZ konkordancia rátánál, jelezve a CoW variánsok háttérében álló környezeti faktorok dominanciáját. Az 1. és 2. ábra ugyanazon diszkordáns MZ ikerpár MRA felvételeit mutatja be.

2. táblázat. Konkordancia ráták az elülső és a hátsó CoW-ban.
CoW: Willis-kör, D: diszkordáns ikerpárok száma, DZ: dizigóta, K: konkordáns ikerpárok száma, MZ: monoizigóta.

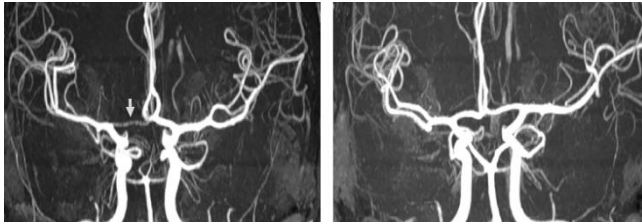
			Iker A		K/D	Konkordancia ráta K/(K+D)	
			Normál CoW	Variáns CoW			
Elülső CoW	Iker B	MZ	Normál CoW	11	13	6/21	0,22
			Variáns CoW	8	6		
	DZ	Normál CoW	7	3	7/8	0,47	
		Variáns CoW	5	7			
Hátsó CoW	Iker B	MZ	Normál CoW	2	4	25/11	0,69
			Variáns CoW	7	25		
	DZ	Normál CoW	2	1	17/3	0,85	
		Variáns CoW	2	17			

4.2.3. Kardiovaszkuláris rizikófaktorok és hemodinamikai paraméterek a CoW-ra diszkordáns MZ ikerpárokbán

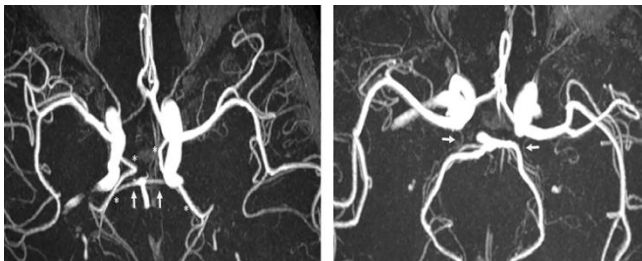
Az MZ ikerpárok közül 24 pár bizonyult az elülső vagy a hátsó a CoW morfológiájára diszkordánsnak. A dohányzás, a magas vérnyomás betegség és a hiperkoleszterinémia nem különbözött szignifikánsan a variáns CoW anatómiával rendelkező és azzal nem rendelkező ikrekben (3. táblázat). A CoW áramlási paraméterei, az MFV és a PI nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.

3. táblázat. Monozigóta, CoW-morfológiára diszkordáns ikrek: a kardiovaszkuláris rizikófaktorok összehasonlítása az ikerpár tagjai között. BMI: testtömeg index, CoW: Willis-kör, N/A: p-érték nem számolható.

	Klasszikus elülső vagy hátsó CoW	Variáns elülső vagy hátsó CoW	p-érték
BMI, kg/m ²	23,8±7,4	23,9±7,2	0,42
Dohányzás, n(%)	7(29,2)	5(20,8)	0,50
Diabétesz mellitusz, n(%)	0(0,0)	1(4,2)	N/A
Magas vérnyomás betegség, n(%)	4(16,7)	4(16,7)	1,00
Hyperkoleszterinémia, n(%)	1(4,2)	1(4,2)	1,00



1. ábra. Az elülső CoW morfológiájában fellelhető különbségek egy MZ ikerpárban. Az ikerpár egyik tagjában jobboldali ACA A1szegment hipoplázia (nyíl), míg az ikerpár másik tagjában klasszikus elülső CoW anatómia látható. ACA: arteria cerebri anterior, CoW: Willis-kör, MZ: monozigóta (Képek forrása: Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház).



2. ábra. A hátsó CoW morfológiájában fellelhető különbségek egy MZ ikerpárban. Az egyik iker bilaterálisan foetális konfigurációval rendelkezik (csillaggal jelölve a bal oldali képen). Az ACP P1 szegmensei egyik oldalon sem vizualizálhatók. A nyilak a bal oldali képen az arteria cerebellaris superiorokat jelölik. A másik ikerben egyik oldali PCoA sem vizualizálható. A jobb oldali képen a nyilak az arteria choroidea anteriorokat jelölik. ACP: arteria cerebri posterior, CoW: Willis-kör, MZ: monozigóta, PCoA: arteria communicans posterior (Képek forrása: Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház).

4.3. A TCCS vizsgálat eredményei

4.3.1. Hemodinamikai paraméterek az MZ és a DZ ikrekben

A jobb ACM PSV szignifikánsan különbözött az MZ és DZ csoport között ($p=0,04$), míg a többi CoW artériában mért PSV, MFV, EDV és PI értékek nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között.

4.3.2. Hemodinamikai paraméterek a nemmel összefüggésben

Szignifikáns különbséget találtunk a nők és a férfiak között a jobb ACA PI ($p=0,01$) és a jobb ($p=0,02$) és bal ($p=0,03$) AV PI tekintetében, ahol a nőkben magasabb értékeket mértünk. A többi érszegmens PSV, EDV, MFV és PI értékei nem különböztek szignifikánsan a két nem között.

4.3.3. Intrakraniális hemodinamikai paraméterek az életkorral, a BMI-vel és a vérnyomással összefüggésben

A PSV és az EDV értékek minden vizsgált artériában szignifikáns, inverz korrelációt mutattak az életkorral, kivéve az ACP esetében. Az MFV és az életkor összefüggésében hasonló eredmények adódtak, ahol csak a jobb ACA MFV és a jobb PCA MFV nem mutatott szignifikáns összefüggést. Az életkor és a PI közötti korreláció szignifikáns volt a jobb ACM ($p=0,03$), a jobb AV ($p=0,05$) és az AB ($p=0,03$) esetében. A BMI a vizsgált paraméterekkel szintén inverz korrelációt mutatott, ez számos CoW szegmens és paraméter esetén szignifikáns volt. Az SBP és a DBP szintén ellentétesen korrelált a CoW-ban mért paraméterekkel, kivéve az SBP és a PI közötti korrelációkat. A PP és a PSV, EDV és MFV értékek között inverz korreláció volt megfigyelhető, míg a PP és a PI egymással pozitív korrelációt mutatott. A mért áramlási sebességek és a számolt indexek a MAP-pal szintén ellentétesen korreláltak, ez az esetek többségében azonban nem volt szignifikáns.

4.3.4. Konkordancia ráták a TCCS vizsgálatban

A CoW variánsok konkordancia rátáit 17 MZ és 13 DZ ikerpárban vizsgáltuk, 2 ikerpár elégtelen akusztikus ablak miatti kizárása után. Klasszikus CoW anatómiát regisztráltunk az esetek többségében (77% az MZ és 92% a DZ csoportban). A detektálható variánsok közül a legtöbb egyénnél a hiányzó ACA fordult elő, ez azonban szignifikáns különbséget mutatott az MZ és a DZ csoport között ($p = 0,044$). A többi variáns a zigozítás tekintetében nem mutatott szignifikáns különbséget. A konkordancia ráták alapján nem volt kimutatható genetikai hatás a CoW variánsok hátterében sem az MZ (0,14), sem a DZ (0,00) csoportban. A konkordancia rátákat a 4. táblázatban tüntettük fel.

4. táblázat. Konkordancia ráták a TCCS-sel detektált CoW variációkra. CoW: Willis-kör, D: diszkordáns ikerpárok száma, DZ: dizigóta, K: konkordáns ikerpárok száma, MZ: monozigóta.

			Iker A		K/D	Konkordancia ráta K/(K+D)
			Normál CoW	Variáns CoW		
Iker B	MZ	Normál CoW	10	4	1/6	0,14
		Variáns CoW	2	1		
	DZ	Normál CoW	11	1	0/2	0,00
		Variáns CoW	1	0		

4.3.5. A CoW hemodinamikai változók nyers öröklődése

A legtöbb mért és számolt hemodinamikai változó esetében alacsony vagy mérsékelt nyers öröklődést találtunk. A legmagasabb nyers öröklődés értékek a bal ACP EDV (0,45), a jobb ACP PSV (0,52) és a bal ACA PI (0,56) esetében adódtak. A többi változó (bal ACA PSV, jobb és bal AV PSV, AB PSV, jobb ACM EDV, bal ACA EDV, jobb ACP EDV, bal ACA MFV, jobb ACP MFV, jobb és bal AV MFV, AB

MFV, jobb ACM PI és AB PI) esetében alacsony öröklődést találtunk (0,00-0,20). A változók egy részében a nyers öröklődés meghatározása nem volt lehetséges. A CoW hemodinamikai paraméterek nyers öröklődését az 5. és a 6. táblázatban tüntettük fel.

5. táblázat. A PSV és az EDV értékek MZ és DZ korrelációja, azok p-értéke és a változók nyers öröklődése. AB: arteria basilaris, ACA: arteria cerebri anterior, ACM: arteria cerebri média, ACP: arteria cerebri posterior, AV: arteria vertebralis, DZ: dizigóta, EDV: végdiasztolés áramlási sebesség, MZ: monozigóta, N/A: p-érték nem számolható, PSV: csúcshisztolés áramlási sebesség. A szignifikáns p-értékeket csillag jelöli.

	MZ		DZ		Nyers öröklődés
	korreláció	p-érték	korreláció	p-érték	
Jobb ACM PSV	0,77	0,05*	-0,01	0,97	N/A
Bal ACM PSV	0,94	0,02*	0,09	0,81	N/A
Jobb ACA PSV	0,49	0,26	-0,02	0,96	N/A
Bal ACA PSV	0,61	0,14	0,51	0,13	0,20
Jobb ACP PSV	0,56	0,20	0,30	0,40	0,52
Bal ACP PSV	0,86	0,01*	-0,35	0,32	N/A
Jobb AV PSV	0,10	0,83	0,26	0,48	0,00
Bal AV PSV	0,17	0,72	0,51	0,13	0,00
AB PSV	0,23	0,62	0,57	0,09	0,00
Jobb ACM EDV	0,60	0,15	0,60	0,15	0,00
Bal ACM EDV	0,97	<0,01*	-0,16	0,67	N/A
Jobb ACA EDV	0,51	0,24	0,07	0,86	N/A
Bal ACA EDV	0,63	0,13	0,53	0,11	0,20
Jobb ACP EDV	-0,22	0,64	0,29	0,42	0,00
Bal ACP EDV	0,95	<0,01*	0,35	0,33	0,45
Jobb AV EDV	0,49	0,27	<-0,01	0,99	N/A
Bal AV EDV	0,40	0,38	-0,21	0,56	N/A
AB EDV	-0,08	0,86	-0,18	0,62	N/A

6. táblázat. Az MFV és a PI értékek MZ és DZ korrelációja, azok p-értéke és a változók nyers öröklődése. AB: arteria basilaris, ACA: arteria cerebri anterior, ACM: artéria cerebri média, ACP: arteria cerebri posterior, AV: arteria vertebralis, DZ: dizigóta, MFV: átlagos áramlási sebesség, MZ: monozigóta, N/A: p-érték nem számolható, PI: pulzatilitás index. A szignifikáns p-értékeket csillag jelöli.

	MZ		DZ		Nyers öröklődés
	korreláció	p-érték	korreláció	p-érték	
Jobb ACM MFV	0,71	0,07	-0,23	0,52	N/A
Bal ACM MFV	0,98	<0,01*	-0,06	0,62	N/A
Jobb ACA MFV	0,50	0,25	0,04	0,92	N/A
Bal ACA MFV	0,60	0,15	0,52	0,13	0,16
Jobb ACP MFV	-0,15	0,75	0,45	0,41	0,00
Bal ACP MFV	0,91	<0,01*	0,03	0,93	N/A
Jobb AV MFV	0,21	0,65	0,17	0,64	0,08
Bal AV MFV	0,23	0,62	0,13	0,72	0,02
AB MFV	0,10	0,83	0,35	0,32	0,00
Jobb ACM PI	0,39	0,39	0,29	0,41	0,20
Bal ACM PI	0,42	0,34	-0,13	0,71	N/A
Jobb ACA PI	0,33	0,48	-0,03	0,93	N/A
Bal ACA PI	0,76	0,05*	0,48	0,16	0,56
Jobb ACP PI	0,46	0,30	-0,33	0,36	N/A
Bal ACP PI	0,67	0,10	-0,06	0,87	N/A
Jobb AV PI	0,44	0,32	-0,06	0,88	N/A
Bal AV PI	0,53	0,22	0,06	0,87	N/A
AB PI	-0,03	0,96	0,58	0,08	0,00

5. Következtetések

Jelen vizsgálatban elsőként vizsgáltuk a CoW variánsainak háttérében lévő genetikai és környezeti faktorokat MRA-val és TCCS-sel egy ikervizsgálat keretében. Eredményeink szerint a CoW anatómiai variánsait (melyek gyakran láthatók egészséges egyéneknél és irodalmi adatok alapján sztrók kialakulására hajlamosíthatnak) főleg környezeti és sztochasztikus tényezők határozzák meg. Az öröklődés pontos szerepét illetően ugyanakkor eredményeink nem engednek

meg biztos következtetéseket. A vizsgált CoW hemodinamikai paraméterek többsége alacsony vagy elhanyagolható öröklődést mutatott, jelezve a környezeti és sztochasztikus tényezők szerepét, de néhány TCCS-sel mért változóban mérsékelt öröklődést találtunk. Az elülső és hátsó CoW variánsok nem mutattak összefüggést a BMI-vel, a dohányzással, a magas vérnyomás betegséggel és a hiperkoleszterinémiával, valamint a TCD-vel mért paraméterek sem mutattak eltérést a CoW variánssal rendelkező csoportban. Mivel egyre több kutatási eredmény alátámasztja a CoW variánsok cerebrovaszkuláris isémiára hajlamosító tulajdonságát, ezért az azok hátterében álló tényezők meghatározása kiemelt fontosságú az esetleges prevenciók stratégiák megalkotása szempontjából. Eredményeink alapján a jövőben nagyobb ikerpopulációkon még részletesebb analízis és komplex öröklődés-meghatározás elvégzése lehetséges ACE-moddellel. További vizsgálatok szükségesek, melyek a CoW morfológiáját meghatározó epigenetikai és konkrét környezeti tényezők kutatását célozzák. Ha eredményeinket egyéb kutatások megerősítik, annak szerepe lehet a sztrók prevenciójában valamint a CoW variánssal rendelkező egyének felderítésében és kivizsgálásában.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Forgo B, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs DT, Szalontai L, Persely A, Hernyes A, Szily M, Littvay L, Medda E, Szabo A, Kozak LR, Rudas G, Sas A, Sepsi M, Kostyal L, Olah C. (2018) Are the Variants of the Circle of Willis Determined by Genetic or Environmental Factors? Results of a Twin Study and Review of the Literature. *Twin Res Hum Genet*, 21 (5): 384-393. (IF: 1,669)

Forgo B, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Littvay L, Fagnani C, Stazi MA, Meneghetti G, Medda E, Farina F, Baracchini C. (2018) Investigation of circle of Willis variants and hemodynamic parameters in twins using transcranial color-coded Doppler sonography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 34 (9): 1419-1427. **(IF: 2,036)**

6.2. Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Bikov A, Kolossváry M, Jermendy AL, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, **Forgó B**, Kovacs DT, Losonczy G, Kunos L, Voros S, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Comprehensive coronary plaque assessment in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*, 6:e12828. **(IF:3,433)**

Forgo B, Medda E, Hernyes A, Szalontai L, Tarnoki DL, Tarnoki AD. (2018) Carotid Artery Atherosclerosis: A Review on Heritability and Genetics. *Twin Res Hum Genet*, 21(5):333-346. **(IF: 1,669)**

Mihály Z, Banga P, Szatai L, Simonffy Á, Fontanini DM, Bélteki J, **Forgó B**, Szeberin Z. (2017) Tompa trauma okozta mellkasi aortasérülések endovascularis ellátása. [Endovascular treatment of blunt thoracic aortic injuries]. *Magy Seb*, 70(1):13-17.

Kunos L, Lazar Z, Martinovszky F, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs D, **Forgo B**, Horvath P, Losonczy G, Bikov A. (2017) Overnight Changes in Lung Function of Obese Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Lung*, 195(1):127-133. **(IF: 2,101)**

Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Kovács DT, **Forgó B**, Martinovszky F, Gáll O, Littvay L, Losonczy G, Kunos L, Bikov A. (2016) Az alvás alatti légzészavarok hátterében álló örökletes tényezők: egy ikervizsgálat tapasztalatai. *Med Thor*, 69(2): 87-95.

Kovács H, Fehérvári M, **Forgó B**, Gósi G, Oláh Z, Csobay-Novák C, Entz L, Szeberin Z. (2014) Electiv infrarenalis aortaaneurysma sebészi kezelésének korai és késői mortalitása és morbiditása. [Early and late mortality and morbidity after elective repair of infrarenal aortic aneurysm]. *Magy Seb*, 67(5):297-303.