

**Szent István Egyetem  
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola**

**A kontrasztanyag volumenterhelésének hatása  
a subarachnoideális tér nyomásviszonyaira  
myelographia során kutyákban**

PhD értekezés

dr. Arany-Tóth Attila

2012

Témavezető és témabizottsági tagok:

Dr. Németh Tibor, PhD  
tanszékvezető egyetemi docens  
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar  
Sebészeti és Szemészeti Tanszék és Klinika  
témavezető

Prof. Dr. Semjén Gábor PhD  
egyetemi tanár  
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar  
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék  
témabizottság tagja

Dr. Szikora István, PhD  
anesteziológus, radiológus, neuroradiológus főorvos  
Országos Idegtudományi Intézet  
témabizottság tagja

Készült 8 példányban. Ez a ..... számú példány.

.....  
dr. Arany-Tóth Attila

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. ÖSSZEFOGLALÁS</b> .....	7
<b>2. BEVEZETÉS</b> .....	9
<b>3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	10
<b>3.1. A myelographia</b> .....	10
3.1.1. Bevezető.....	10
3.1.2. A myelographia diagnosztikai értéke.....	11
3.1.3. A myelographia kivitelezése.....	11
3.1.4. A myelographia szövődményei.....	13
<b>3.2. Az intracraniális tér nyomás-térfogat változásainak patomechanizmusa</b> .....	14
<b>3.3. Az intracraniális nyomás mérése</b> .....	17
<b>4. KLINIKAI ELŐTANULMÁNYOK</b> .....	19
<b>5. ANYAG ÉS MÓDSZER</b> .....	23
<b>6. EREDMÉNYEK</b> .....	26
<b>6.1. Klinikai alapadatok</b> .....	26
<b>6.2. Subarachnoideális nyomásparaméterek</b> .....	27
6.2.1. Nyomásgörbe-analízis.....	32
<b>6.3. Keringési és légzési mutatók</b> .....	33
6.3.1. Artériás középnyomás.....	33
6.3.2. Cerebrális perfúziós nyomás.....	33
6.3.3. Szívverésszám.....	35
6.3.4. Légzésszám.....	35
6.3.5. ETCO <sub>2</sub> , SpO <sub>2</sub> .....	35
<b>7. MEGVITATÁS</b> .....	37
<b>7.1. A keringési, légzési és nyomásparaméterek változásai</b> .....	37
7.1.1. Subarachnoideális nyomás.....	37
7.1.2. Cerebrális perfúziós nyomás.....	38
7.1.3. A Cushing-trász tünetei.....	39
7.1.4. ETCO <sub>2</sub> .....	40

<b>7.2. A kontrasztdózis meghatározása.....</b>	<b>41</b>
7.2.1. A nyomás térfogat index.....	41
7.2.2. Várható vérnyomás.....	42
7.2.3. A kontrasztadagra vonatkozó ajánlások.....	43
7.2.4. Várható diagnosztikai érték.....	44
<b>7.3. További lehetőségek a nyomáscsökkentés terén.....</b>	<b>45</b>
7.3.1. A beadás sebessége.....	45
7.3.2. A testhelyzet.....	45
7.3.3. A liquor lebecsátása.....	46
<b>8. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK.....</b>	<b>47</b>
<b>9. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>48</b>
<b>10. A DOKTORI KUTATÁS EREDMÉNYEINEK KÖZLÉSEI.....</b>	<b>53</b>
<b>11. MELLÉKLETEK.....</b>	<b>55</b>
<b>12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>71</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

MAP	Mean Arterial Pressure, artériás középnyomás
CPP	Cerebral Perfusion Pressure, cerebrális perfúziós nyomás
SaP	Subarachnoid Pressure, subarachnoideális nyomás
ICP	Intracranial Pressure, intracraniális nyomás
DAP	Diastolic Arterial Pressure, diasztolés artériás nyomás
SAP	Systolic Arterial Pressure, szisztolés artériás nyomás
ETCO <sub>2</sub>	End Tidal CO <sub>2</sub> , kilégzési CO <sub>2</sub> szint
SpO <sub>2</sub>	Parciális oxigénszaturáció
PVI	Pressure-Volume Index, nyomás-térfogat index
PaCO <sub>2</sub>	Parciális szén-dioxid-szaturáció
CBF	Cerebral Blood Flow, agyi véráramlás
CVR	Cerebrovascular Resistance, cerebrovasculáris ellenállás
mFS	modified Frankel Scale, módosított Frankel-féle skála
ASA	American Society of Anesthesiologists
SD	Standard Deviation, szórás



# 1. ÖSSZEFOGLALÁS

A myelographia kutyák kompresszív gerincbetegségeinek klinikai diagnosztikájában világszerte általánosan alkalmazott módszer. Megítélését kedvezőtlenül befolyásolja invazív jellege és a vizsgálat után időnként előforduló idegrendszeri tünetek. A mellékhatásokat ezidáig a jódos kontrasztanyagok neurotoxicus hatásának tudták be. Feltételezésünk szerint a neurológiai szövődmények kialakulásában a kontrasztanyagok kémiai hatásán túl más tényezők is közrejátszhatnak. Vizsgálatainkban ezek közül elsősorban a intracraniális volumenterhelés létét szerettük volna igazolni. Emellett tisztázni szerettük volna az anesztézia lehetséges szerepét a myelographia szövődményeinek kialakulásában.

Vizsgálatainkat 45, myelographiára beutalt kutyán végeztük. Izoflurán anesztéziában 0,3 ml/kg iohexolt fecskendeztünk be 4,2 ml/perc sebességgel a cisterna magnába, eközben direkt módon mértük a nyomást a cisternában egy bevezetett tűhöz kapcsolt nyomásmérő segítségével. Rögzítettük a vérnyomást, légzés- és szívverésszámot, az  $ETCO_2$  és  $SpO_2$  paramétereket, valamint kiszámítottuk a cerebrális perfúziós nyomás trend értékeit a beadás előtt, alatt és után. Kiszámítottuk az egyes állatok koponyaűri nyomás-térfogat indexét (PVI).

A kontrasztbeadás hatására a nyugalmi subarachnoideális nyomás (SaP) átlagos értéke 9 Hgmm-ről 70 Hgmm-re, az artériás középnyomás (MAP) 72 Hgmm-ről 97 Hgmm-re, a cerebrális perfúziós nyomás (CPP) pedig 64 Hgmm-ről 14 Hgmm-re változott. Mind a SaP, mind a CPP változásának mértéke kifejezettebb volt nagyobb tömegű, ill. testhosszú állatokban. Kilenc állatban alakult ki a fokozott intracraniális nyomás jeleként a bradycardia, apnoe és hypertenzió jellegzetes klinikai tünetegyüttese (Cushing triász), 21 kutyában volt jelen a három tünet legalább egyike. A tünetek előfordulása is gyakoribb volt a nagyobb testű kutyákban ill. azokban az esetekben, ahol magasabb SaP és alacsonyabb CPP értékeket mértünk. A fenti eredményekből arra következtettünk, hogy a nemzetközi gyakorlatban elfogadott és rutinszerűen használt 0,3 ml/kg kontrasztadag - különösen nagytestű kutyákban - kifejezett, esetenként szélsőségesen magas subarachnoideális nyomásemelkedést okoz, amely feltételezhetően rontja az agyi vérkeringést.

A beadott kontrasztterfogat alapján számított nyomás-térfogat index átlagos értéke 6,6 ml volt. A PVI érték kifejezett korrelációt mutatott a testtömeggel ( $r=0,94$ ), amely összefüggés lehetőséget adott az intracraniális tér nyomás-térfogat jellemzőinek megbecsülésére a testtömeg ismeretében. A PVI-ből kiszámítható, hogy adott tömegű egyedben milyen térfogatú kontrasztanyag nem emeli az intracraniális nyomást egy teoretikus érték fölé. Az így kalkulált, testtömegre vonatkoztatott adag nagytestű kutyákban alacsonyabb, mint kistestűekben, ami magyarázza, hogy azonos adagok használata esetén miért a nagytestű állatokban alakultak ki magas nyo-

másértékek és tünetek. Vizsgálataink alapján a kontrasztanyag mennyiségére vonatkozó általános ajánlást állítottunk össze, amely az eddigi nemzetközi ajánlásokkal szemben figyelembe veszi kutyák liquorterének nyomás-térfogat sajátosságait. A tapasztalt keringési és légzőszervi tünetek felhívják a figyelmet arra, hogy a bradycardia, az apnoe illetve a szisztémás vérnyomás-emelkedés monitorizálása értékes segítséget nyújthat a fenyegető cerebrális ischaemia korai felismerése szempontjából.

Az artériás középnyomás átlaga elmaradt az anesztézia során kívánatos értéktől, feltételezhetően az izoflurán hypotenzív hatása miatt. A szisztémás vérnyomás csökkenése ily módon - a cerebrális perfúziós nyomás csökkentése révén - hozzájárulhat az agyi keringés romlásához. Az állatokban mért mérsékelt hypercapnia a koponyaűri nyomás fokozása révén szintén ronthatja a perfúziós nyomást. E két adat felhívja a figyelmet arra, hogy a megfigyelt tünetek és nyomásváltozások fényében a myelographia aneszteziológiai szempontból különleges megközelítést kíván. Az altatási körülmények optimalizálása - így más, kevésbé hypotenzív hatású anesztetikumok használata és mechanikus lélegeztetés alkalmazása - további fontos elem lehet a myelographiát követő neurológiai komplikációk kivédésének.



## 2. BEVEZETÉS

A myelographia a subarachnoideális tér pozitív kontrasztos röntgenvizsgálata. A háromdimenziós technikák megjelenése előtt évtizedekig egyedüli képalkotó lehetőségként alkalmazták kisállatok kompresszív gerincbetegségeinek diagnosztikájában. Az újabb módszerek kétségtelen előnyeivel - a keresztmetszeti ábrázolás információtartalmával és a vizsgálat noninvazív jellegével - nem versenyezhet, azonban meggyőző diagnosztikai eredményessége, általános elérhetősége és költséghatékonysága miatt az állatorvosi vonalon még várhatóan sokáig meghatározó módszer marad az akut kompresszív gerincbetegségek kórhatározásában. A myelographiával szemben megfogalmazott kritikák nagy része a módszer invazív jellegével áll összefüggésben. Általánosan elfogadott, hogy az eljárás után esetenként fellépő tonico-clo-nusos görcsroham, az elhúzódó ébredés és a központi idegrendszer depressziója, továbbá a meglévő neurológiai tünetek átmeneti romlása feltehetően a kontrasztinjekció eredménye. Ezen belül elsősorban a kontrasztanyag neurotoxikus tulajdonságait teszik felelőssé a következményekért. A klinikánkon az utóbbi évtizedben végzett kb. kétezer myelographia kapcsán magunk is tapasztaltunk hasonló jelenségeket. A szövődmények látszólag rendszertelen jelentkezése különböző testi és klinikai paramétereket mutató állatokban felvetette annak lehetőségét, hogy a kontrasztanyag toxikus hatásán túl más tényezők is hozzájárulhatnak a mellékhatások kialakulásához. Ezek közül elsősorban a kontrasztanyag által kialakított subarachnoideális nyomásfokozódás és a myelographia során alkalmazott anesztézia esetleges hiányosságai kerültek a figyelem középpontjába. A hazai és nemzetközi állatorvosi irodalomban a fenti két témakörre vonatkozó adat egyáltalán nem volt fellelhető, így PhD képzésem keretében ez irányban kezdtük meg a saját vizsgálatok előkészítését.

## 3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 3.1. A myelographia

#### 3.1.1. Bevezető

A gerincvelőt körülvevő folyadékter kontrasztos röntgenvizsgálata a vízdékony, ionos jód-tartalmú szerves kontrasztanyagok kifejlesztésével indult a humán medicinában a 1930-as években (Funquist, 1975). A kezdeti látványos diagnosztikai eredményeket gyakran beárnyékolta a beavatkozás után fellépő súlyos mellékhatások (görcsök, meningitis), így a továbblépést csak újabb, kevésbé neurotoxikus vegyületeket kifejlesztésétől lehetett remélni. Az 1970-es években az alacsony ozmolalitású, nem ionos, vízdékony szerves jódvegyületek kifejlesztésével a szövödmények gyakorisága már elfogadható szint alá volt szorítható. Első képviselőjük a metrizamid volt, amelyet embergyógyászatba történő bevezetése után néhány évvel már az állatorvoslásban is alkalmazni kezdtek myelographiához (Funquist, 1975; Adams & Stowater, 1981). Használata után, az ébredés fázisában viszonylag gyakran léptek fel görcsök, amelyeknek aránya még így is jóval alacsonyabb volt, mint más, korábban használt kontrasztanyagok (pl. Na-methiodal) esetében. A mellékhatásokat a vegyület chemo- és neurotoxikus hatásának tulajdonították, amely tulajdonságokat mind in vivo megfigyelésekkel, mind in vitro kísérletekkel bizonyítottak (Stowater & Kneller, 1979). A 80-as években további gyógyszerészeti fejlesztések eredményeként megjelent újabb szerves nem ionos jódvegyületek (iohexol, iopamidol, iomeron stb.) bár még szintén enyhén hiperozmotikusak voltak, neurotoxikus hatásuk, s így klinikai mellékhatásaik is jóval enyhébbnek bizonyultak (Holland, 1993). A manapság leggyakrabban használt kontrasztanyagok is ebből a vegyületcsoportból kerülnek ki. Az izoozmotikus kontrasztanyagok (pl. iodixanol) kifejlesztése - a várakozások ellenére - állatorvosi téren nem jelentett lényeges áttörést; a többszörös ár mellé nem társult érdemi klinikai előny. Az egyre jobb minőségű kontrasztanyagok ellenére a myelographia klinikai népszerűsége a humán területen nem tartott sokáig. A kevésbé invazív és magasabb információtartalmú keresztmetszeti képalkotó eljárások - elsősorban a mágneses rezonancia-vizsgálat - elterjedésével a myelographia mára a ritkán, különleges esetekben végrehajtott beavatkozások csoportjába került. Az állatorvoslásban az igen költséges 3D modalitások bevezetése lényegesen lassabban zajlik és elérhetőségük korántsem nevezhető általánosnak még a világ fejlettebb országaiban sem. Hazánkban, a dolgozat írásának évében mindössze egy MRI vizsgálóhely elérhető állatorvosi célból, az is csak heti 1 alkalommal, ami az akut esetek ellátása szempontjából nem elegendő. Így, az akut kompresszív gerincbetegségek diagnosztikai megközelítésében a myelographia továbbra is a legfontosabb eszköz marad, előreláthatan még jelentős ideig.

### 3.1.2. A myelographia diagnosztikai értéke

A myelographia elterjedtségét az állatorvosi vonalon a fentiekén túl az is magyarázza, hogy diagnosztikai értéke a leggyakrabban előforduló kompresszió típus, az extraduralis gerincvelő-kompresszió felderítésében nem sokkal marad el a keresztmetszeti képalkotó eredményektől. Egy 182 kutyán végzett vizsgálatban a myelographia ill. a natív CT relatív szenzitivitása a porckorongsérv helyére nézve 83,6% ill. 81,8% volt (Israel et al., 2009). Egy másik tanulmány (Parry et al., 2010) megállapította, hogy végső klinikai kimenetel szempontjából nincs különbség azon betegcsoportok között, akiknél az akut porckorongsérv diagnosztikájához myelographiát vagy MRI-t használtak. A CT-myelographia szenzitivitása Dennison (2010) vizsgálataiban megelőzte mind a natív CT, mind a hagyományos myelographia eredményeit. A ma elfogadott szakmai álláspont szerint a myelographia az első számú választandó módszer a porckorongsérv-diagnosztikában, ha MRI vagy CT nem áll rendelkezésre (Robertson & Thrall, 2011).

### 3.1.3. A myelographia kivitelezése

A myelographiára általában előzetes neurológiai vizsgálat után kerül sor, amelynek célja többek között a gerincvelő-érváltozás helyének meghatározása. A myelographia általános anesztéziában zajlik, amelynek célja, hogy biztosítsa a páciens mozdulatlanságát a szúrás során, az izomzat tónusának kikapcsolásával segítse a gerinc pozicionálását és mérsékelje a beavatkozás során fellépő fájdalmat. A lokalizációnak megfelelő gerincszakaszról készült natív felvételek után kerül sor a szúrásra. Az általánosan elfogadott állatorvosi gyakorlat szerint a kontrasztanyag bejuttatásának helye lehet a cerebellomedullaris cisterna, amely az atlanto-occipitalis rés punctiojával érhető el, ill. a lumbalis subarachnoideális tér az L4-5, L5-6 csigolyaközökben.

Cisternális (atlanto-occipitalis) punctio esetén a kontrasztanyag - mivel sűrűsége lényegesen nagyobb a liquornál - a gravitáció segítségével juttatható el a caudalis gerincszakaszra a test első felének megemelésével. A felvételek a cervicalis régióról 2-3 perc, a thoracolumbalis régióról kb. 10 perc után készülnek, ventrodorsalis, 45 fokos rotált és laterolateralis beállításban. Az *atlanto-occipitalis* punctio előnye, hogy a liquor tér tágassága miatt a tű pontos helyeződése könnyebben biztosítható, továbbá anatómiai sajátosságok miatt (ezen a gerincszakaszon nincs epidurális tér) az epidurális kontrasztszivárgás, mint diagnosztikailag zavaró szövődmény - nem fordul elő. További előny, hogy laboratóriumi vizsgálatra megfelelő mennyiségű liquor vehető. A módszer hátránya, hogy a helytelen technika esetén fennáll a nyúltvelő sérülésének kockázata. Emellett a subarachnoideális tér kontraszttelődése a nyomás alatt álló területeken (pl. ödémás gerincvelőszakasz) gyakran elégtelen, ami nem teszi lehetővé az érváltozás pontos lokalizációját.

A *lumbalis punctio* során a spatium interarcualen keresztül vezetett tű hegyét a gerinccsatorna aljáig tolva, majd kissé visszahúzva a kontrasztanyag a liquortérbe juttatható. A lumbalis tájékon végzett punctiot több körülmény is nehezítheti. A szűrési ablak nagyon kicsi, ezért a csigolyaközi rés megtalálása gyakran nehézkes, különösen kövér állatban, ahol a zsírréteg vastagsága miatt a processus spinosusok, mint anatómiai iránypontok nem tapinthatók. Ugyancsak zavaró lehet a csigolyaív peremén kialakult, a nyílást szűkítő csontos növedék. Kutyában a lumbalis subarachnoideális tér igen vékony, így gyakori, hogy a tű lumene félig az epiduralis térbe vagy a gerincvelőbe ér. Emiatt nem ritka a kontrasztanyag epiduralis térbe jutása, amely szélsőséges esetben diagnosztikai szempontból akár értékelhetetlenné is teheti a felvételt. Érdemi mennyiségű liquor ürülése még nagyobb testű kutyában is ritkaság. Meglepő módon a gerincvelő átszűrása ezen a ponton általában nem okoz maradandó klinikai tüneteket, noha a szövettani értelemben vett károsodás kimutatható (Kishimoto et. al., 2004).

A myelographiához használt kontrasztanyag mennyisége - irodalmi ajánlásoktól függően - atlanto-occipitalis punctio esetén 0,3-0,6 ml/kg ha hátágyéki, 0,2-0,3 ml/kg ha nyaki lézió gyanúja áll fenn. A lumbalis punctio alkalmazásakor alacsonyabb dózisok (0,2-0,3 ml/kg) alkalmazása terjedt el (1. táblázat).

1. táblázat: Az irodalmi ajánlásokban található myelographiához javasolt kontrasztanyag-dózisok.

<b>szerző</b>	<b>adag</b>
Widmer & Thrall, 2007	teljes gerinc 0,45 ml/kg gerincszakasz 0,3 ml/kg
Kealy & McAlister, 2005	Általában: cisternális punctio, cervicalis elváltozás 0,3 ml/kg, lumbalis elváltozás 0,45 ml/kg. Azonban:      0-5 kg      max 2 ml 5-15 kg      max 3 ml 5-35 kg      max 5 ml 45 kg<      max 9 ml
Allan & Wood, 1988	0,25 ml/kg
Burk & Feeney, 2003	nyaki elváltozás: 0,3 ml/kg hátágyéki elváltozás: 0,5 ml/kg
van Bree et al., 1991	0,3 ml/kg
Kirberger, 2006	ált. adag: 0,3 ml/kg, teljes gerinc: 0,45 ml/kg
Widmer et al., 1992	0,3-0,45 ml/kg
Lewis & Hosgood, 1992	0,3-0,5 ml/kg
Roberts & Selcer, 1993	0,3-0,45 ml/kg
Barone et al., 2002	0,09-1,07 ml/kg
da Costa et al., 2011	max. 8 ml

A beadás sebességére vonatkozóan kevés számszerű ajánlás található, amelyek adatok 2-10 ml/perc tartományba esnek (Allan & Wood, 1988; Cox & Jakovlecich, 1988).

Klinikánkon az elmúlt évtizedben a hagyományok és az irodalmi ajánlások alapján a vélhetően nyaki lokalizációjú elváltozás esetén 0,3 ml/kg, míg hátgyéki elváltozás gyanúja esetén 0,5 ml/kg mennyiségű, 300 mg I/ml Qmnipace 300® kontrasztanyagot használtunk.

#### 3.1.4. A myelographia szövődményei

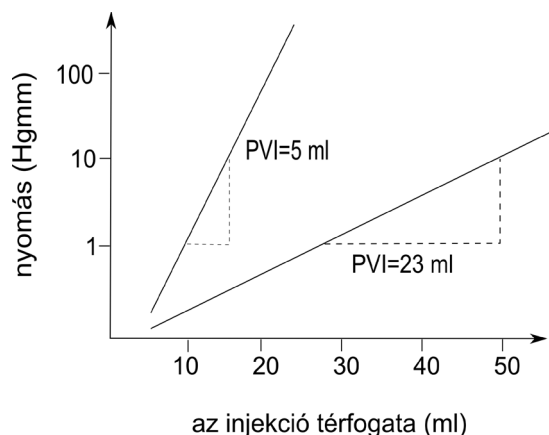
A nyúltvelő megszúrása és következményes vérzése az itt helyeződő légző és keringési központok károsodását okozhatja, ami súlyos esetben a légzés leállításához is vezethet. Zavart liquorkeringés (pl. intracraniális vagy medullaris terimék jelenléte) esetén a hirtelen kialakuló nyomáskülönbség agyi beékelődés kialakulását okozhatja. A fenti szövődmények gyakorlott vizsgáló és gondos előzetes vizsgálat esetén meglehetősen ritkán fordulnak elő. Kistestű állatokban a szűkös anatómiai viszonyok miatt a hibás punctio esélye nagyobb.

A vizsgálat után, az ébredési szakban időnként clonusos görcsrohamok alakulnak ki egyes állatoknál. A tünetek a néhány izomcsoportra kiterjedő finom remegéstől a több percig tartó, teljes testet érintő epileptiform rohamokig terjedhetnek. A görcsroham oldódása után nem ritka az öntudatlan úszó-kúszó mozgás sem. Egyes esetekben a gyorsan metabolizálódó ill. ürülő narkotikumok ellenére az ébredési fázis elhúzódhat, az állat még órákig aluszékony, tompult lehet (Lewis & Hosgood, 1992). A mellékhatások gyakrabban fordulnak elő nagytestű kutyákban, abban az esetben, ha a kontrasztanyag cervicalis punctioval lett bejuttatva, valamint ha a myelographiát követő anesztézia időtartama rövid. Nagyobb adag kontraszt gyakrabban vált ki mellékhatásokat, mint a kisebb térfogatok (Lewis & Hosgood, 1992; Baron et al., 2002). Az irodalmi adatok alapján a görcsök előfordulási gyakorisága 1-21,4% között van második generációs jódegyületek használata esetén is (Allan & Wood, 1988; Lewis & Hosgood, 1992; Widmer et al., 1992; Baron et al., 2002; da Costa et al., 2011). A fenti szövődményeket a legtöbb szerző a jódos kontrasztanyagok kemotoxicus tulajdonságának számlájára írja (Holland, 1993; Carlisle, 1995; Romesburg & Ragozzino, 2009).

### 3.2. Az intracraniális tér nyomás-térfogat változásainak patomechanizmusa

Az intracraniális nyomás a Monro-Kellie szabály értelmében a koponyaűrben lévő 3 kompartment: az agyszövet, a liquor és az agyi erekben lévő vér térfogatától függ (Kosteljanetz, 1987). Az nyomás élettani szinten tartása érdekében az egyik kompartment növekedése csak valamely másik csökkenése mellett történhet. Mivel az agyszövet csak minimálisan összenyomható, a liquortér nyomásemelkedése az agyi vértérfogat csökkenését váltja ki részben a vénás rendszerben lévő vér kiszorulásával, részben az artériák átmérőjének szűkítésével (Bagley, 1996). A kompenzációs mechanizmus másik eleme, hogy a gerincvelő körülvevő vénás plexusokból kiszorul a vér, ezáltal nő a rendelkezésre álló cranio-spinalis folyadékter nagysága.

A 60-es évektől kezdődően Lundberg (1960) nyomán számos humán kísérlet foglalkozott a volumenterhelés hatására bekövetkező koponyaűri nyomásváltozással (Langfitt, 1969; Miller, 1972; Marmarou, 1973; Löfgren et al., 1973; Marmarou et al., 1978). A vizsgálatok eredményeként megalkotott fizikai modellben az intracraniális tér egy elasztikus falú kamraként képzelhető el. Volumenterhelés (pl. tumor, hydrocephalus, haematoma vagy akár kontrasztanyag) hatására a nyomás kezdetben csak kis fokban emelkedik, de ha a térfogatterhelés folytatódik, a kompenzációs mechanizmusok kimerülésével az ICP hirtelen emelkedni kezd. A nyomás és a térfogat viszonya koordináta-rendszerben ábrázolva exponenciális görbéként jeleníthető meg. A nyomás Y tengelyét logaritmikus skálára ( $\log_{10}$ ) cserélve a görbe egyenessé alakítható, amelynek meredeksége az intracraniális volumenkapacitással arányos. Meredekebb egyenes kisebb, laposabb egyenes nagyobb volumenfelvevő képességet (kompliancia) jelent. A meredekség jellemzésére a gyakorlatban a nyomás-térfogat index (pressure-volume index, PVI) használatos (Marmarou, 1973), amely megmutatja, hogy milyen folyadékmennyiség intraventricularis injekciója hatására emelkedik a nyomás az eredeti érték tízszeresére (1. ábra).



1. ábra: Az intracraniális nyomás-térfogat összefüggés megjelenítése szemilogaritmikus rendszerben. Az illusztráló ábrán két különböző egyed eltérő értékei láthatók.

A nyomás-térfogat index kiszámítása az alábbi képlet alapján történik:

$$PVI \text{ (ml)} = \frac{\Delta V \text{ (ml)}}{\log_{10} \frac{P_{\max} \text{ (Hgmm)}}{P_0 \text{ (Hgmm)}}}$$

*PVI - nyomás-térfogat index*

*V - beadott folyadék térfogata*

*P<sub>0</sub> - nyugalmi intracranialis nyomás*

*P<sub>max</sub> - a beadás végén kialakult legmagasabb intracranialis nyomás*

Egészséges felnőtt emberben a PVI átlagosan 25 ml körül van. Minél kisebb a rendelkezésre álló volumentarték, annál kisebb a kompliancia érték. Kóros körülmények között (pl. térszűkítő folyamatok jelenléte esetén) előfordulhat, hogy a koponyaűri nyomás még normál tartományban van, de a kompliancia már jelentősen csökkent. A kompliancia érték megmutatja, hogy adott nyomásértéken 1 Hgmm nyomásemelkedést hány ml térfogat hozzáadásával érhetünk el. Kiszámításához az alábbi képlet használható:

$$C \left( \frac{\text{ml}}{\text{Hgmm}} \right) = \frac{0,4343 \times PVI \text{ (ml)}}{P \text{ (Hgmm)}}$$

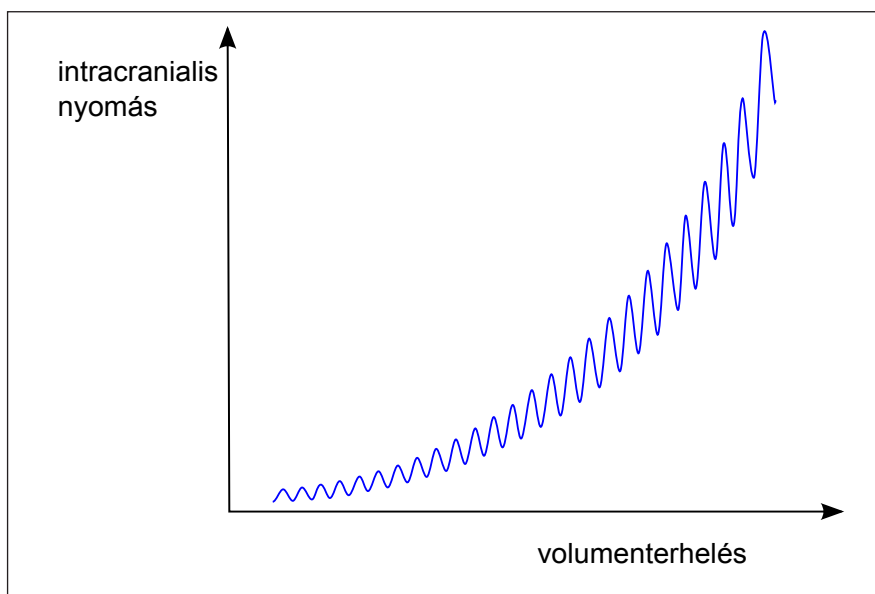
*C - kompliancia*

*PVI - nyomás-térfogat index*

*P - aktuális intracranialis nyomás*

A kompliancia reciprokát, azaz a tágulékonyság hiányát („merevséget”) a szakirodalom az elaszticitás (elastance) kifejezéssel illeti. Az elaszticitás az a Hgmm-ben kifejezett nyomásemelkedés, amelyet 1 ml folyadék beadása okoz az intracranialis térben.

A liquor tér nyomás-térfogat görbéje egyszeri volumenbeadáskövetően az alábbiak szerint alakul (2. ábra):



2. ábra: A liquor tér volumenterhelés hatására bekövetkező nyomásváltozásának vázlatos megjelenítése. A nyomás exponenciális jelleggel nő, miközben az artériás pulzushullámok amplitúdója is egyre nagyobbá válik.

A beadás alatt a nyomás exponenciális növekedése mellett megfigyelhető, hogy az egyes pulzushullámok amplitúdója megnő. A növekedés mértéke fordítottan arányos a rendszer rendelkezésre álló complianciájával. A pulzushullám-amplitúdó nagyságát számos szerző a nyomás-térfogat viszonyok karakterisztikus jelzőszámának tekinti (Löfgren & Zwetnow, 1973; Czosnyka, 2000). Az intracraniális pulzushullám-analízis előnye, hogy a méréséhez nincs szükség tesztinjekcióra.

Az injekció után a nyomás hasonló exponenciális jelleggel, bár általában lassabb ütemben visszatér az alapértékhez.

Kutyák intracraniális nyomás-térfogat viszonyairól meglehetősen kevés adat áll rendelkezésre, azok is főként kísérleti állatokon végzett vizsgálatokból származnak.

Aliquortérbe juttatott folyadék megnöveli a subarachnoideális nyomást, amely nagyobb mennyiségek esetén az agyi vérkeringés romlásához vezethet. Az agy vérkeringésének fenntartásához minimum 50-60 Hgmm perfúziós nyomás szükséges. A cerebrális perfúziós nyomás (cerebral perfusion pressure, CPP) a szisztémás artériás rendszer és a koponyaűr között fennálló nyomáskülönbség. Központi szerepe van az agyi véráramlás (cerebral blood flow, CBF) szabályozásában. A CPP a szisztémás artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP) és az intracraniális nyomás különbségeként számítható ki:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Az intracraniális és cisternális subarachnoideális nyomás értéke és változása normál koponyaűri anatómia esetén nagy fokban korrelál egymással (Löfgren & Zwetnow, 1973; Ivan & Choo 1982). Az intracraniális nyomás értéke egészséges, altatott, oldalfekvésben levő kutyákban 5-12 Hgmm között mozog (Simpson & Reed 1987; Bagley 1996). Az intracraniális nyomás emelkedése csökkenti az agyi perfúziós nyomást, amelyet a szervezet a szisztémás vérnyomás reflexes emelésével próbál kompenzálni (Cushing reflex), (Cushing, 1901; Heymans, 1928). Normál perfúziós nyomást feltételezve az agyban áramló vér mennyisége a cerebrális artériák átmérőjétől, ill. az ebből adódó ellenállástól függ:

$$\text{CBF} = \text{MAP} / \text{CVR}$$

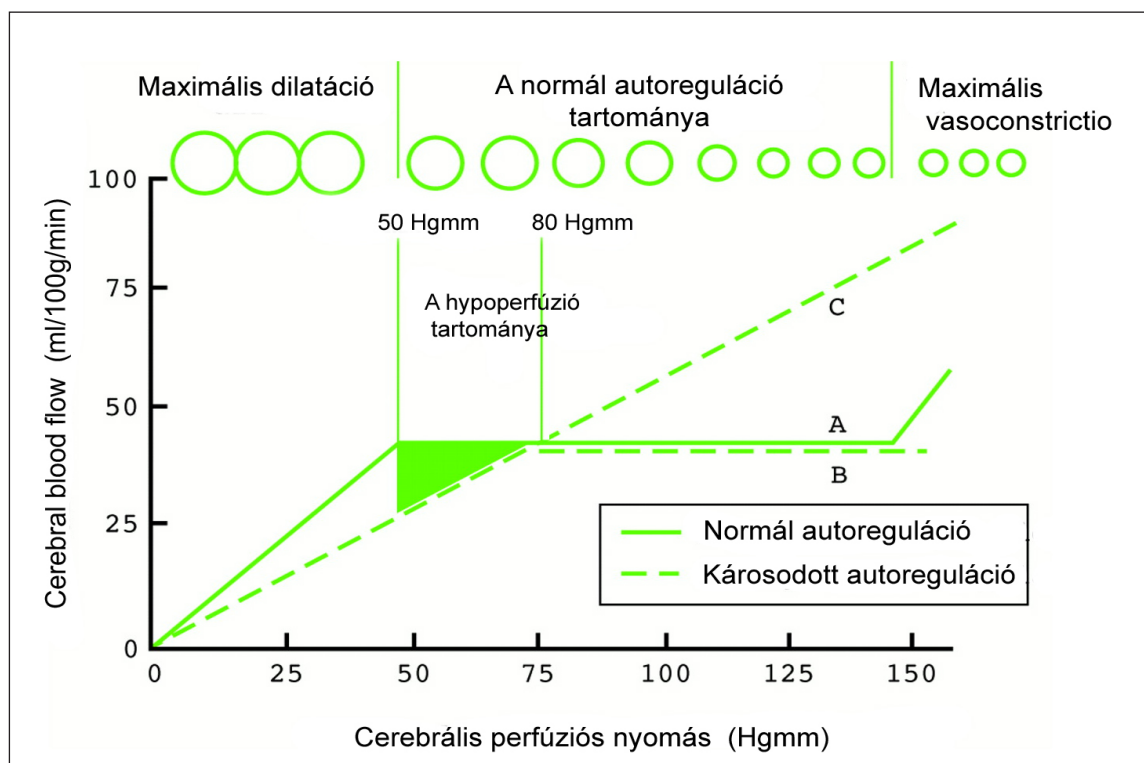
$$\text{CVR} = \text{cerebrovascular resistance}$$

Az erek tágasságát meghatározó myogén tónus elsősorban az agy metabolikus igényéhez alkalmazkodik. Szabályozásában vascularis és kémiai autoregulációs mechanizmusok játszanak közre, amelyek közül kiemelten fontos a szén-dioxid szerepe (Bagley, 1996).

A vérnyomás növekedése az agyi artériák vasoconstrictióját váltja ki, míg a vérnyomás csökkenése cerebrális vasodilatációt okoz, így az agyon átáramló vérmennyiség a szisztémás vérnyomás széles határai között konstans maradhat. Amennyiben a MAP értéke 50 Hgmm alá, vagy 150 Hgmm felé kerül, az agyi erek nem képesek tovább tágulni, ill. szűkülni, így a szélsőértékeken túl az agyi véráramlás egyenesen arányos a szisztémás vérnyomással.



Ez egyúttal azt is jelenti, hogy kb. 50-60 Hgmm artériás középnyomás alatt az agyszövet perfúziója hiányos lehet, még akkor is, ha az intracraniális nyomás normális (Dunn, 2002) (3. ábra).



3. ábra: Az agyi keringés és a perfúziós nyomás összefüggése (Dunn, 2002 nyomán)

Az anesztézia számos ponton lehet hatással az agy vérellátására. Befolyásolhatja a szisztémás artériás középnyomást, a vér szén-dioxid szintjét, a testhőmérsékletet, valamint az anesztikumok direkt hatása révén az agyi erek autoregulációra való képességét. A myelographia során kialakuló emelkedett koponyaűri nyomás, valamint az alkalmazott anesztézia együttes hatása sajátos hemodinamikai helyzetet teremt, amelyről csak elvétve található irodalmi adat (Praestholm & Moller, 1977; Gray et. al., 1987; Nishimori et al., 2005).

### 3.3. Az intracraniális nyomás mérése

Az intracraniális nyomás mérésére a humán medicinában több módszer is használatos. A nyomásérzékelőhöz kapcsolt intraventricularis drain a mai napig a legelfogadottabb módszernek számít. Hasonlóan megbízhatóak az intraventricularis száloptikás és mikroszenzoros mérőeszközök is. Az intraparenchymális, subarachnoideális, subdurális és epidurális technikákat kevésbé tartják pontosnak (Brain Trauma Foundation, 2007). Az állatorvosi klinikumban

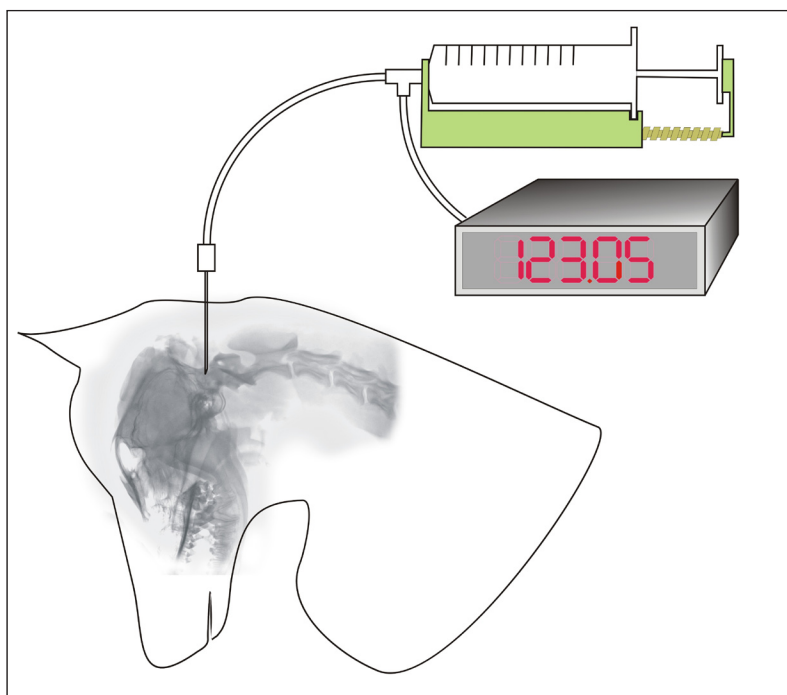
az intracraniális nyomás mérése nem rutinszerű. Ez részben a magas költségekkel, a speciális személyi és tárgyi feltételekkel magyarázható, részben azzal, hogy tartós intracraniális monitoring tudatánál lévő állatban nehezen megvalósítható (Bagley, 1996). A cerebellomedulláris cisterna nyomásának mérése reális alternatíva a rövid időtartamú mérésekhez. Egységes folyadékterek minden pontján a nyomás megegyező, ami egybevág számos klinikai kísérlet eredményével, alátámasztván, hogy a cisternális és intracraniális folyadéktér nyomásviszonyai lényegében megegyeznek (Löfgren et al, 1973; Löfgren & Zwetnow, 1973, Ivan & Choo, 1982). Ezek alapján a cisternális nyomás mérése gyors, egyszerű és megbízható módszernek tekinthető, amely pontos adatot szolgáltat az intracraniális liquortér nyomásviszonyairól, feltételezván, hogy egyidejű kóros intracraniális térszűkítő folyamat (azaz a liquorkeringés akadályozottsága) nem áll fenn a vizsgált állatokban.

#### 4. KLINIKAI ELŐTANULMÁNYOK

Mivel a subarachnoideális nyomás mérését klinikai betegeken kívántuk megvalósítani, lényeges szempont volt, hogy a méréssel egybekötött röntgenvizsgálat a megszokott diagnosztikai eljáráshoz képest ne veszélyeztesse sem a betegek egészségét, sem a diagnosztikai munka eredményességét.

Az első elgondolás alapján abból indultunk ki, hogy a rutin cisternális beadáshoz használt tű alkalmas lehet a nyomás egyidejű rögzítésére. Mivel a folyadékterekben azonos szintjén a nyomás mindenhol állandó, kézenfekvőnek tűnt az infúziós vezetékben lévő nyomás mérése (indirekt vagy egyutas módszer).

A vizsgálatokat tíz, a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar Sebészeti Klinika Radiológiai Osztályára myelographia céljából beküldött kutyán végeztük. Az állatokat a vizsgálathoz diazepam (0,5 mg/kg) és butorphanol (0,1 mg/kg) keverékével premedikáltuk, majd a narkózist 4 mg/kg propofollal indukáltuk. A narkózis fenntartása izoflurán-oxigén gázkeverék inhalációjával történt. Kontrasztanyagként iomeprol (Iomeron®) 300 mg/ml-es koncentrációjú oldatát használtuk 0,38-0,54 ml/kg adagban. A beadás 20, ill. 22G átmérőjű spinal tűvel történt, amely flexibilis összekötővel csatlakozott a kontrasztot tartalmazó fecskendőhöz. A beadás állandó sebességét (250 ml/óra=4,2 ml/perc) infúziós pumpával biztosítottuk. A rendszerhez háromutas csatlakozó segítségével Druck PTX/PMP 1400 Series (GE, London, UK) típusú digitális nyomásmérőt csatlakoztattunk (4. ábra).

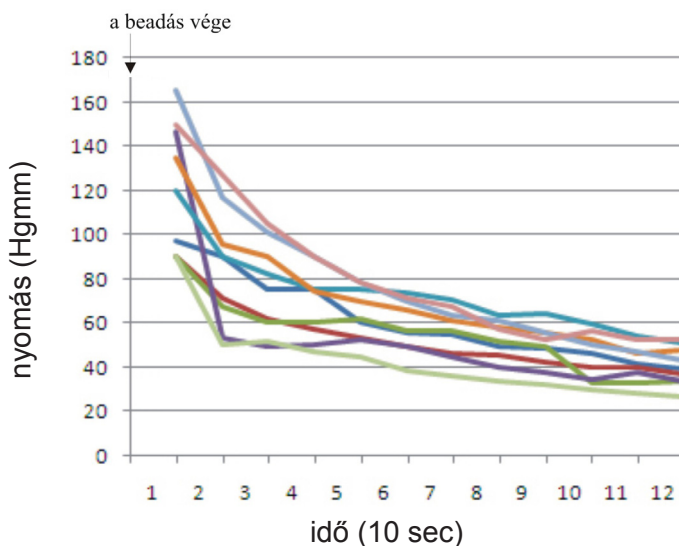


4. ábra: A liquornyomás mérésének indirekt (egyutas) kísérlet elrendezése. A nyomás mérése ugyanazon tűn keresztül történik, mint a kontrasztanyag bejuttatása.

Várható volt, hogy a kontrasztanyag nagy viszkozitása és a szűk keresztmetszetű tű ellenállása a beadás szakában átmenetileg hamisan magas értékeket eredményez. A jelenség pontos mértékének meghatározásához előzetesen in vitro vizsgálatokat végeztünk. Megegyező kísérleti elrendezésben, a liquorteret zárt, folyadékot és levegőt tartalmazó üvegpalackkal helyettesítve azt találtuk, hogy a vezetékrendszerben és a tűn kívüli folyadéktérben a nyomás gradiens kb. 1,5 - 2 másodperc alatt csökken nullára, azaz a beadást követő 3. másodperc után már biztosan a cisternában uralkodó valós nyomás mérhető. A mérési módszer változó cisternális nyomás mellett nem lett tesztelve, de feltételeztük, hogy a csőrendszerben fennálló nyomás csökkenése lényegesen gyorsabb, mint a liquortéré, ezért az értékek megközelítő pontossággal alkalmasak céljainkra, azaz a nyomás nagyságrendjének megítélésére.

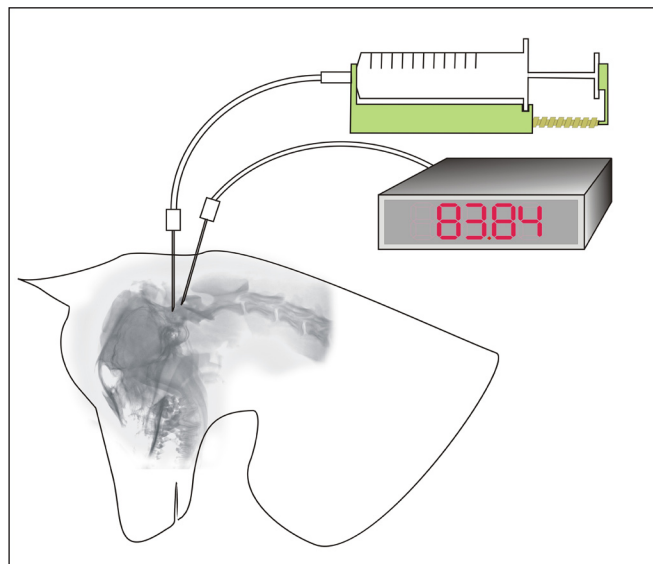
A nyomásmérő és a szűrés pontja egy horizontális szinten helyezkedett. A punctio után közvetlenül ( $T_0$ ), majd az injektálás alatt és annak vége után 2-4 percen keresztül 10-15 másodperces időközökben leolvastuk és feljegyeztük a kijelzett nyomásértékeket.

A kontrasztanyag beadása előtti  $T_0$  időpontban a nyomás 2-15 Hgmm közé esett. Az infúziós pumpa beindítása után a vezetékrendszerben mért nyomás néhány másodpercen belül elérte a nyomásmérő műszer felső határértékét (234 Hgmm), és tartósan e felett maradt. Az injekció befejeztével a nyomás gyorsan csökkent, a 10. másodpercben végzett első leolvasás  $130 \pm 42$  (90-165) Hgmm közötti értékeket mutatott. Az ezt követő percekben a nyomás exponenciális jelleggel tovább csökkent. A 120. másodpercre általában 30-45 Hgmm közötti tartományban mozgott (5. ábra).



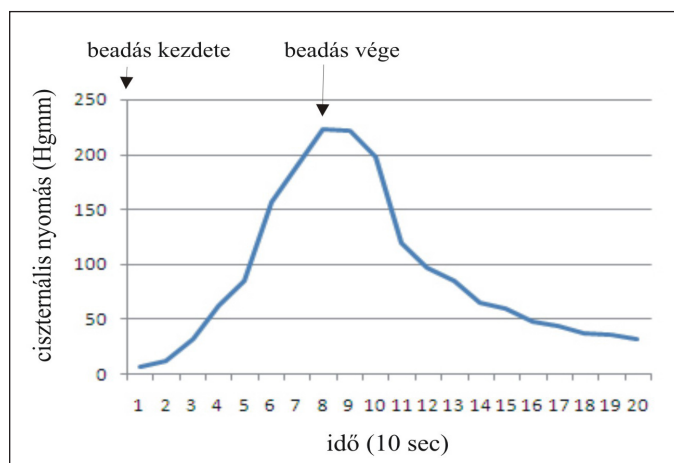
5. ábra: A 10 kutyá subarachnoideális nyomásértékei a kontrasztbeadást követő 10-120. másodpercben, az indirekt módszerrel mérve.

Az indirekt (egyutas) mérési módszer fő hátránya a validálás hiánya. Ehhez a vezetékrendszerben és a cisternában végzett egyidejű mérés jelenthette volna a megoldást, de 2 nyomásmérő műszer hiányában erre nem került sor. Ehelyett egy esetben direkt (kétutas) módszerrel mértük a nyomást a ciszternában, egy közvetlenül bevezetett második tű segítségével (6. ábra).



6. ábra: A liquornyomás mérésének direkt (kétutas) kísérlet elrendezése

A kapott nyomásgörbe jellege és értékei jól illeszkednek az indirekt méréssel kapott nyomásértékekhez (7. ábra).



7. ábra: Direkt (kétutas) módszerrel mért subarachnoideális nyomás. A görbe beadás utáni szakaszának lefutása hasonlóság mutat az indirekt módszerrel kapott görbékhez.

A vizsgálatokból az alábbi következtetéseket vontuk le:

1. A cisternális nyomás mérése az infúziós vezetékrendszerhez csatlakoztatott nyomásmérővel járható megoldásnak bizonyult, anélkül, hogy fokozná a betegek terhelését. A módszer azonban nem ad pontos adatokat a beadás alatti subarachnoideális nyomásviszonyokról. Ennek céljából a direkt (kétutas) nyomásmérés valószínűleg nem elkerülhető.
2. A mért maximális nyomásértékek gyakran szélsőségesen magas tartományban helyeződtek, amely alapján a fokozott intracraniális nyomás gyanúja igazolódni látszik.
3. A nyomásgörbe lefutása alapján a beadás utáni második perc végén a nyomás látványosan közelít az alapértékhez, bár azt még nem éri el. Így a 2 perces mérési intervallum a beadás után várhatóan elegendő hosszúságú lesz a nyomásváltozás megítéléséhez.
4. Az egyes egyedekben tapasztalt jelentősen eltérő  $P_{10s}$  értékek felvetik a nyomásértékek és más klinikai adatok (fajta, testtömeg, testhossz, elváltozás lokalizációja, életkor stb.) összefüggésének lehetőségét, mint további vizsgálandó kérdéseket.
5. Jelen vizsgálatnak - a betegek postmyelographiás utókövetésének hiánya miatt - nem volt célja tisztázni a rohamok jelentkezése és a mért nyomásértékek közötti összefüggést.

A klinikai előtanulmányok eredménye alapján úgy ítéltük meg, hogy van létjogosultsága további vizsgálatok lefolytatásának nagyobb beteganyagban.

## 5. ANYAG ÉS MÓDSZER

A saját vizsgálatok a klinikai előtanulmányok tapasztalatai és az irodalmi kutatások alapján kerültek összeállításra. Az egyetem Etikai és Állatvédelmi Szabályzatával összhangban a beavatkozások a tulajdonos felvilágosítása és beleegyezése mellett történtek.

Vizsgálatainkat a klinika Radiológiai Osztályára myelographia céljából beutalt kutyákon végeztük. 43 állat esetében minden mérést el tudtunk végezni. Két kutyánál a keringési és légzési paraméterek rögzítése hiányos volt, így ezeket csak a vizsgálat bizonyos részeiben használtuk fel (PVI számítás). A vizsgálatba nem kerültek be az 5 kg alatti állatok, mert az anatómiai terek szűkös volta miatt kockázatosnak ítéltük a méréssel járó beavatkozást, továbbá azon esetek sem, ahol a myelographia lumbalpunkcióból történt. Kizártuk továbbá azokat az egyedeket, amelyeknél technikai problémák miatt a mérés nem volt zavartalan, ahol később más diagnosztikai módszerekkel intracraniális térszűkítő kórfolyamat került bizonyításra (pl. agydaganat), valamint ahol a vér laborvizsgálatával súlyos szervi megbetegedés volt igazolható. A myelographia után a betegek utókövetése, s így az esetleges görcsök megfigyelése nem volt minden esetben megvalósítható, így ezt tükröző, statisztikai feldolgozásra alkalmas adatbázis nem jött létre.

Feljegyeztük az állatok alapadatait (életkor, tömeg, testhossz, ivar), ASA státuszát, valamint azt, hogy a későbbi myelographia igazolt-e kompresszív elváltozást, és ha igen, milyen lokalizációban (C1-4, C5-T2, T3-L3, L4-S). Az állatok neurológiai tüneteit a módosított Frankel-féle skála (mFS) (Levine et al., 2009) alapján soroltuk be 0-5 fokozatba (2. táblázat).

2. táblázat: A módosított Frankel-féle skála

Fokozat	Tünet
0	Paraplegia, kiesett mély fájdalomérzet
1	Paraplegia, kiesett felületés fájdalomérzet
2	Paraplegia, megtartott felületés fájdalomérzet
3	Paraparesis, nem járóképes
4	Paraparesis, járóképes
5	Normál járás, paraspinalis hyperaesthesia

A beavatkozást fizikális vizsgálat és vérvizsgálat előzte meg. A betegeken az anesztéziát butorphanol (0,1 mg/kg) és diazepam (0,25 mg/kg) iv. premedikáció után propofollal (3-5 mg/kg) indukáltuk, majd izoflurán/oxigén keverékkel tartottuk fenn, spontán légzés mellett. Az izoflurán kilégzési koncentrációját 2-3%-ra állítottuk be a szűrés alatt, majd 1-2%-ra a szűrést követően. Az anesztézia mélységének meghatározása a pulzusszám, a légzésszám az izomtónus és a

pupilla valamint szemhéjreflex alapján történt. Az állatok 10 ml/kg adagban Ringer-laktát oldatot kaptak folyamatos cseppinfúzió formájában. Az a. dorsalis pedis-be preparálás útján 22G-s artériás kanült helyeztünk invazív vérnyomásmérés céljából. A natív felvételek elkészülte után az occipitalis régiót sterilen előkészítettük. A nyomásmérő műszert a mérés előtt és után vízoszlop ellenében kalibráltuk, majd 22G 3 ½" spinal tűt vezettünk a cisterna magnába. Innen 0,5-1 ml liquort bocsátottunk le laboratóriumi feldolgozás céljából, majd a tűre digitális nyomásmérő szenzor (Druck PTX/PMP 1400, GE®, London, UK) fiziológiás sóoldattal feltöltött összekötő csövét csatlakoztattuk. A szenzor magasságát a szúrás előtt a punctio helyéhez viszonyítva 0 Hgmm értékre állítottuk be. Ezután egy második tű beszúrásával 0,3 ml/ttkg testmeleg iohexol kontrasztanyagot (Omnipaque®, 300 mg/ml, GE Healthcare, London, UK) fecskendeztünk 250 ml/óra (~4,2 ml/perc) sebességgel a cisternába, perfuzor segítségével. A cisternális nyomás értékeit szoftveresen 10 s<sup>-1</sup> gyakorisággal rögzítettük a beadás előtti 2 percben, az injekció alatt, valamint az azt követő 2 percben. Hosszabb méréssel nem kívántuk veszélyeztetni sem az állatok egészségét, sem a diagnosztikai eljárás sikerét, ezért 120 sec után a mérést megszakítottuk. A szisztolés és diasztolés artériás vérnyomás, a vér SpO<sub>2</sub> és ETCO<sub>2</sub> értékeit, a szívverésszámot, a légzésszámot, az EKG görbét és az állat hőmérsékletét aldatási monitor (InnoCare-T, Innomed Medical Rt., Buda-pest) segítségével mértük és rögzítettük.

A vizsgálatok során a következő mért, ill. számított paramétereket definiáltuk:

### **MAP**

Az artériás középnyomást a  $MAP \approx DAP + SAP/3$  képlettel számoltuk ki.

### **MAP<sub>0</sub>**

A kontrasztinjekciót megelőző percben mért artériás középnyomás, mint nyugalmi érték.

### **MAP<sub>max</sub>**

A beadást követő legmagasabb artériás középnyomás értéke.

### **SaP<sub>0</sub>**

A liquortérben uralkodó nyugalmi nyomás, a beadás előtt 2 percig mért nyomásértékek átlaga.

### **SaP<sub>max</sub>**

A kontrasztinjekció beadását követő legmagasabb subarachnoideális nyomásérték.



## CPP

A MAP és SaP különbségeként kiszámolt cerebrális perfúziós nyomás. Mivel a MAP értékek csak percenkénti átlagérték formájában álltak rendelkezésre, a CPP értékek is csak hasonló gyakorisággal voltak kalkulálhatók a beadás előtt 2 percig, a beadás alatt, valamint a beadás után 2 percig.

## CPP<sub>0</sub>

A beadás előtti nyugalmi perfúziós nyomás.

## CPP<sub>min</sub>

A kontrasztinjekció alatti kialakult legalacsonyabb CPP értéke.

## ETCO<sub>2</sub>

Az ETCO<sub>2</sub> percenként mért trend értékéből minden egyedre vonatkozóan kiszámoltuk az átlagot a teljes altatás időtartamára, majd az egyedek átlagából a teljes csoport átlagát.

## PVI

A kapott adatokból az egyes állatok nyomás-térfogat indexét az alábbi képlet segítségével számoltuk ki (Marmarou, 1973).

$$PVI (ml) = \frac{\Delta V (ml)}{\log_{10} \frac{SaP_{max} (Hgmm)}{SaP_0 (Hgmm)}}$$

## Tachy-/ bradycardia

A nyugalmi szívverésszámhoz képest +/- 20%-os eltérést tekintettük szignifikáns emelkedésnek ill. csökkenésnek.

A tűk eltávolítása után a myelographia a megszokott módon folytatódott tovább. A betegeken a méréssel összefüggésbe hozható szövődmény sem a vizsgálat alatt, sem utána nem mutatkozott. A beavatkozás a tulajdonosok tájékoztatása és beleegyezése mellett történt.

### *Statisztikai módszerek*

A mért nyomásértékek és a klinikai paraméterek viszonyát Pearson féle korreláció alapján vizsgáltuk. A SaP, a MAP és a CPP alapértéke és a változás utáni értéke közötti különbségek vizsgálatára páros mintájú bootstrap tesztet végeztünk 95%-os bootstrap BCa fiducia intervallum mellett (Efron & Tibshirani, 1993). Meghatároztuk a testtömeg-PVI viszonyra illeszthető regressziós egyenletet. A kompresszió PVI-re kifejtett hatását kovariancia analízissel (ANCOVA teszt) vizsgáltuk. A testtömeg, a CPP<sub>min</sub>, SaP<sub>max</sub>, valamint a Cushing-triász (apnoe, hipertenzió, bradycardia) jeleinek száma közötti összefüggést Spearman féle korrelációval elemeztük.

A szignifikanciaszintet minden esetben  $P=0,05$ -re állítottuk be. A statisztikai feldolgozáshoz a Statistica 9® programot (StatSoft, Inc. Tulsa, USA) és az R 2.12.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) programot ill. annak boot csomagját (Davison & Hinkley, 1997) használtuk.

## 6. EREDMÉNYEK

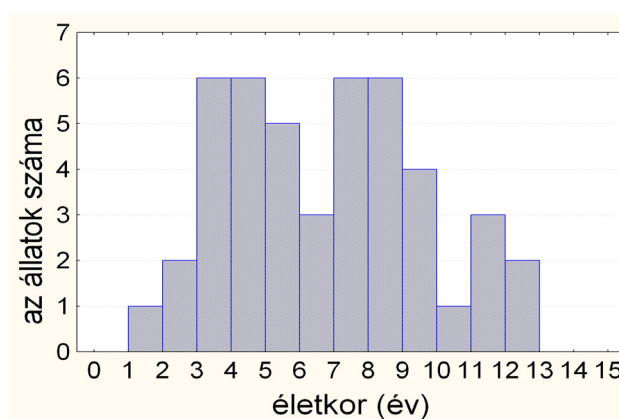
### 6.1. Klinikai alapadatok

45 kutya (13 nőstény, 32 kan) felelt meg a kísérleti feltételeknek. A fajtamegoszlást a 3. táblázat foglalja össze:

3. táblázat: A vizsgált egyedek fajtamegoszlása

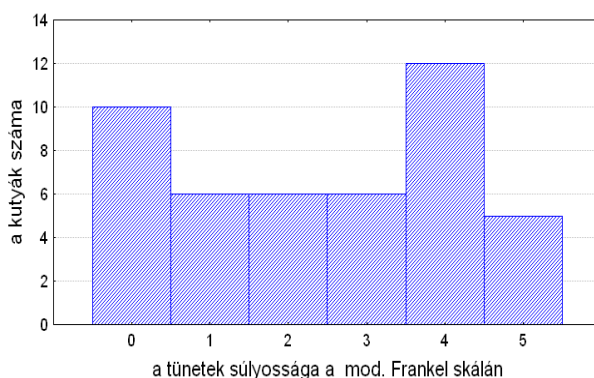
fajtaszám	fajta	darab
1	keverék	7
2	tacskó	6
3	német juhász	4
4	beagle	4
5	uszkár	3
6	spaniel	3
7	francia bulldog	2
8	pekingi palotakutya	2
9	labrador retriever	2
10	staffordshire terrier	1
11	shi-tzu	1
12	rottweiler	1
13	jack russel terrier	1
14	ír farkas	1
15	howawart	1
16	dobermann	1
17	cane corso	1
18	basset hound	1
19	argentin dog	1
20	akita	1
21	bichon havanese	1

Az állatok átlagos testtömege  $19,1 \pm 13,6$  (6-56) kg, gerinchosszuk  $57,8 \pm 14,6$  (37-91) cm volt. Az életkori megoszlást a 8. ábra mutatja.



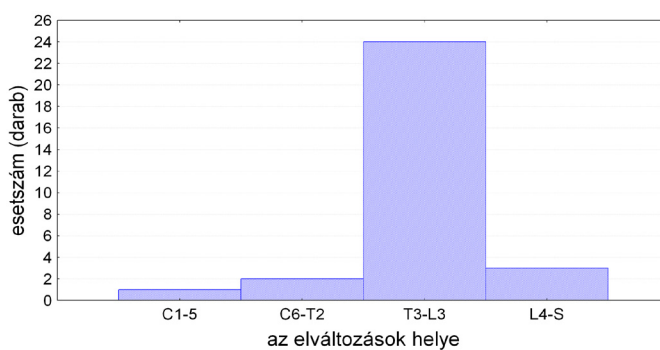
8. ábra: A vizsgált egyedek életkori megoszlása.

Az állatok ASA státusza a következő volt: II:21 eb, III:15 eb, IV:9 eb. A neurológiai tünetek súlyosságát a 9. ábra mutatja.



9. ábra: A vizsgált egyedek neurológiai tüneteinek súlyossága.

A myelographia alapján megállapított kompresszió helyeződése a 10. ábrán látható megoszlást mutatta.



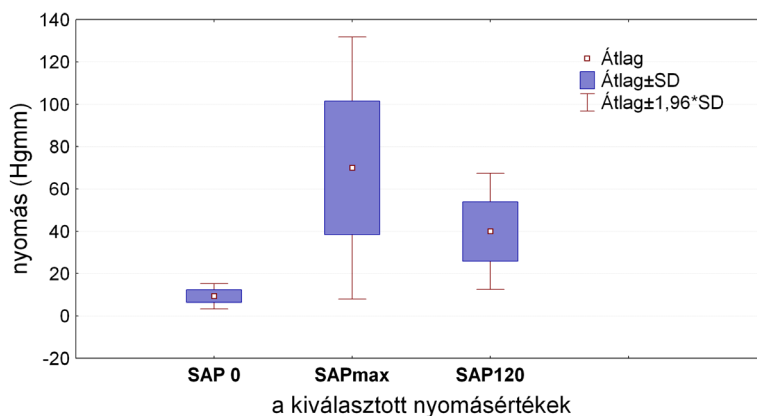
10. ábra: A kompresszív elváltozások lokalizációja. (C-cervicalis, T-thoracalis, L-lumbalis, S-sacralis csigolya)

## 6.2. Subarachnoideális nyomásparaméterek

A subarachnoideális nyomás és a nyomás-térfogat index értékeit a 4. táblázat foglalja össze és a 11. ábra demonstrálja.

4. táblázat: A subarachnoideális nyomás és a nyomás-térfogat index értékei a 45 vizsgált kutyában.

Paraméter	Átlag ( $\pm$ SD)	Terjedelem
SaP <sub>0</sub>	9 ( $\pm$ 3) Hgmm	3-16 Hgmm
SaP <sub>max</sub>	70 ( $\pm$ 32) Hgmm	24-146 Hgmm
SaP <sub>120</sub>	40 ( $\pm$ 14) Hgmm	19-72 Hgmm
PVI	6,6 ( $\pm$ 3,9) ml	2,3-19,0 ml



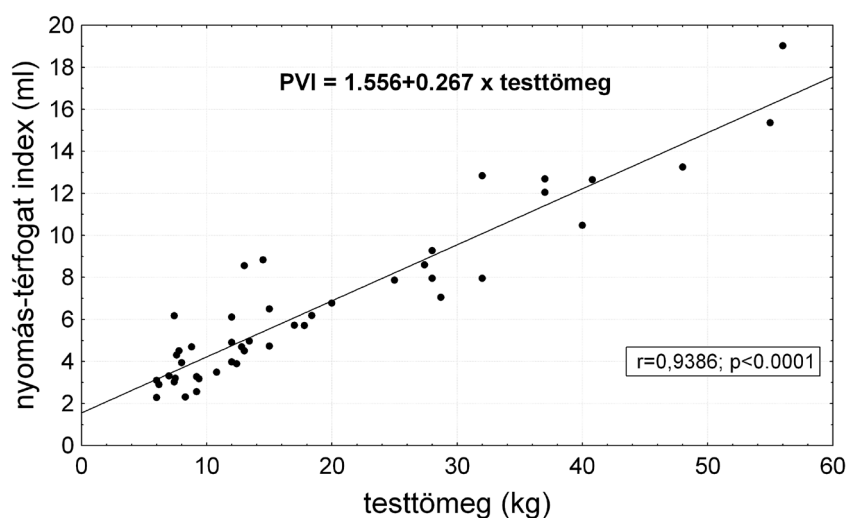
11. ábra: A subarachnoideális nyomás a beavatkozás különböző időpontjaiban.

A testi paraméterek és a nyomásértékek viszonyát az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat: A testi paraméterek és a nyomásmutatók korrelációja (r).

	SaP <sub>0</sub>	SaP <sub>max</sub>	SaP <sub>120</sub>	PVI
testtömeg	0,43	0,75	0,53	0,94
testhossz	0,36	0,71	0,46	0,87

A szakirodalommal való összehasonlítás miatt vizsgáltuk a 14-28 kg közötti testtömegtartományban a testtömeg és a PVI érték korrelációját, ami  $r=0,56$  volt. Az életkor, a kompresszió helyeződése, a neurológiai tünetek súlyossága valamint az ivar nem mutatott korrelációt a mért paraméterek egyikével sem ( $r=-0,39-0,38$ ). Ugyanakkor kiemelkedő korreláció ( $r=0,94$ ) mutatkozott a testtömeg és a PVI között (12. ábra).



12. ábra: A testtömeg és a nyomás-térfogat index összefüggése.

Az így kapott regressziós egyenlet ( $PVI = 1,556 + 0,267 \times \text{tkg}$ ) segítségével a nyomás-térfogat index a kutyák testtömegéből nagy pontossággal megjósolható. A PVI ismeretében pedig kiszámítható, hogy az adott tömegű állatban milyen mennyiségű folyadék beadására emelkedik a subarachnoideális nyomás egy teoretikus értékre.

*Példa:*

*Hány ml kontrasztanyag emeli a SaP-ot 40 Hgmm-re egy 30 kg-os kutyában?*

*A jósolt PVI érték a testtömeg és a regressziós egyenlet alapján=8,48 ml. 10 Hgmm nyugalmi nyomást feltételezve:*

$$PVI \text{ (ml)} = \frac{\Delta V}{\log_{10} \frac{SaP_{\max}(\text{Hgmm})}{SaP_0(\text{Hgmm})}} \qquad 8,48 \text{ ml} = \frac{\Delta V}{\log_{10} \frac{40 \text{ Hgmm}}{10 \text{ Hgmm}}}$$

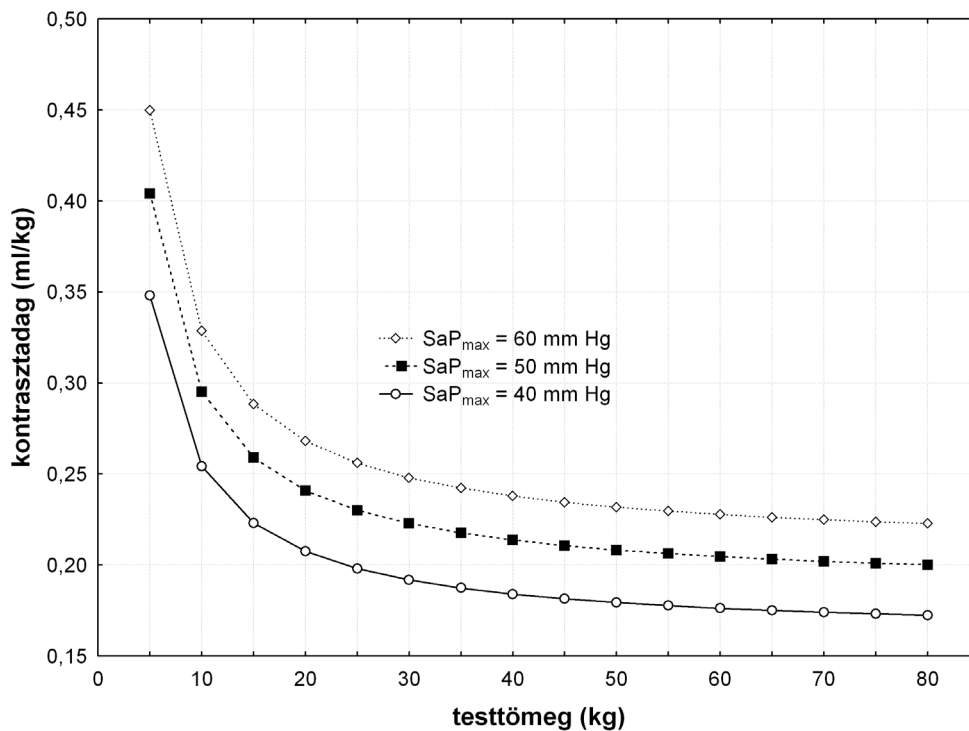
*Az egyenlet rendezése után a  $\Delta V$  kiszámítható, ami megadja a beadandó kontrasztanyag térfogatát (5,1 ml).*

A fenti összefüggés alapján a gyakorlat számára egyszerűsített táblázat állítható össze (6. táblázat). A  $SaP_{\max}$  értékek a regressziós egyenlettel a testtömegeből kerültek kiszámításra.

*6. táblázat: A különböző kritikus nyomásértékek (40, 50, 60 Hgmm) eléréséhez szükséges kontrasztmennyiség a testtömeg függvényében.*

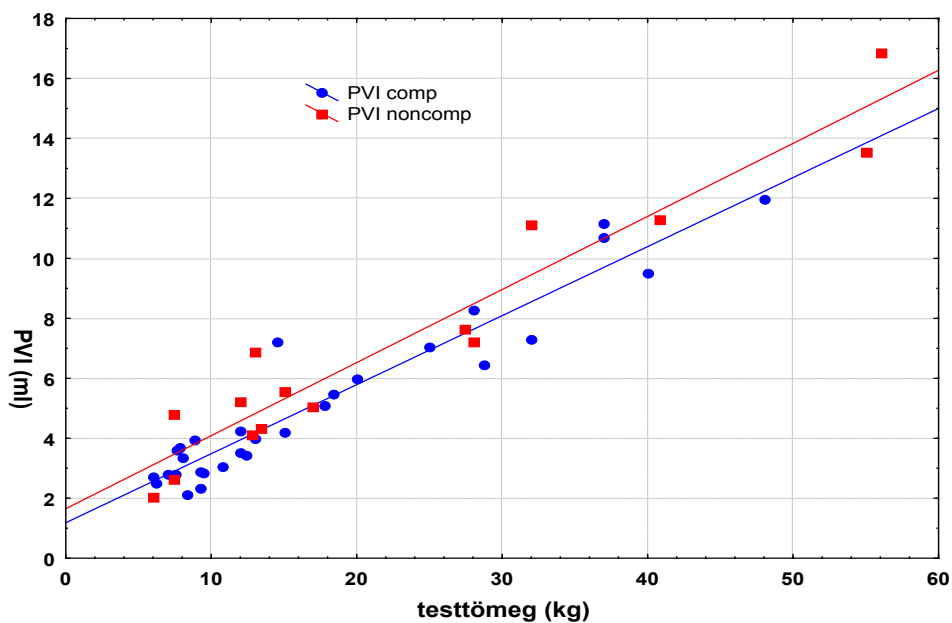
testtömeg (kg)	PVI (ml)	$SaP_{\max} = 40 \text{ Hgmm}$		$SaP_{\max} = 50 \text{ Hgmm}$		$SaP_{\max} = 60 \text{ Hgmm}$	
		(ml)	(ml/kg)	(ml)	(ml/kg)	(ml)	(ml/kg)
5	2,89	1,74	0,35	2,02	0,40	2,25	0,45
10	4,22	2,54	0,25	2,95	0,30	3,29	0,33
15	5,56	3,35	0,22	3,88	0,26	4,32	0,29
20	6,89	4,15	0,21	4,82	0,24	5,36	0,27
25	8,22	4,95	0,20	5,75	0,23	6,40	0,26
30	9,56	5,75	0,19	6,68	0,22	7,44	0,25
35	10,89	6,56	0,19	7,61	0,22	8,47	0,24
40	12,22	7,36	0,18	8,54	0,21	9,51	0,24
45	13,56	8,16	0,18	9,48	0,21	10,55	0,23
50	14,89	8,97	0,18	10,41	0,21	11,59	0,23
55	16,23	9,77	0,18	11,34	0,21	12,63	0,23
60	17,56	10,57	0,18	12,27	0,20	13,66	0,23
65	18,89	11,37	0,17	13,20	0,20	14,70	0,23
70	20,23	12,18	0,17	14,14	0,20	15,74	0,22
75	21,56	12,98	0,17	15,07	0,20	16,78	0,22
80	22,89	13,78	0,17	16,00	0,20	17,81	0,22

A különböző nyomásértékekhez tartozó kontrasztadagok és a testtömeg viszonyát a 13. ábra mutatja.



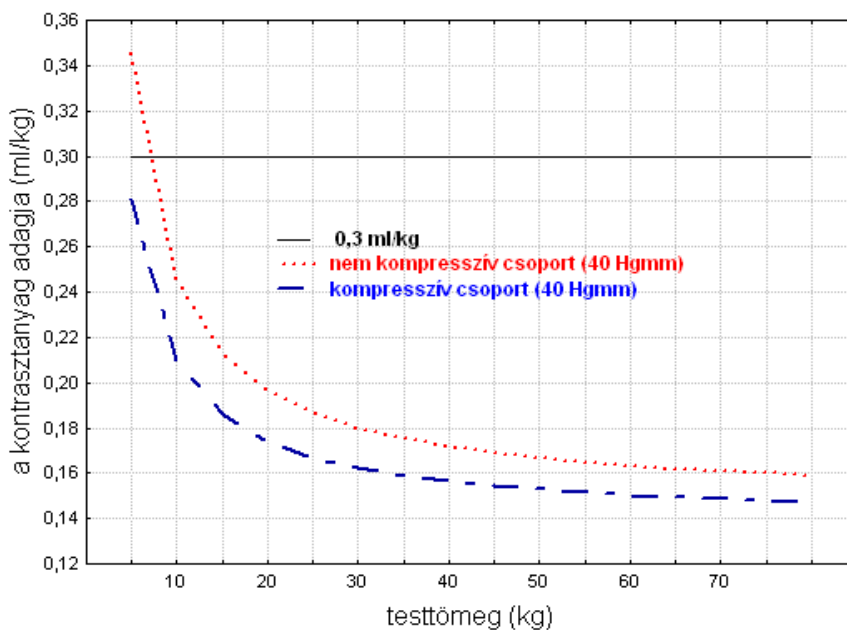
13. ábra: A meghatározott nyomásértékek eléréséhez szükséges kontraszt-mennyiség a különböző testtömegű állatokban.

A kompresszív gerincfolyamatot mutató egyedek PVI értéke ( $5,1 \pm 2,8$  ml) szignifikánsan alacsonyabb volt ( $P = 0,0204$ ), mint a negatív myelographiával bíró egyedeké ( $7,2 \pm 4,2$  ml) (14. ábra).



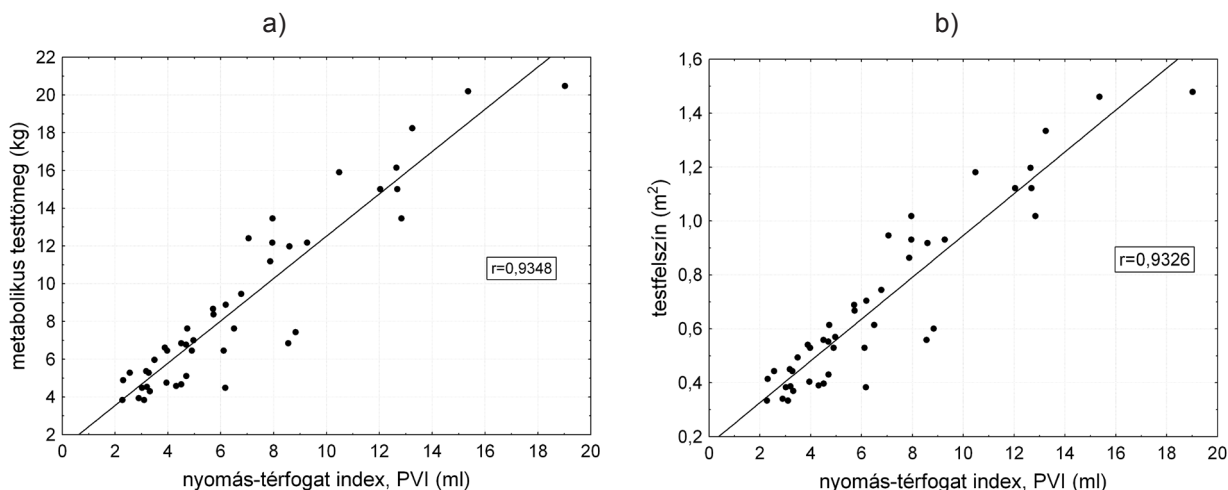
14. ábra: PVI értékek a kompresszív és nem kompresszív myelogrammal rendelkező egyedekben.

A kompresszív és nem kompresszív csoport PVI értékei alapján kiszámítottuk és összehasonlítottuk a két csoportban a 40 Hgmm-es nyomás eléréséhez szükséges kontrasztadagokat (15. ábra).



15. ábra: A 40 Hgmm-es subarachnoideális nyomás eléréséhez szükséges kontrasztadagok a kompresszív és nem kompresszív csoportban.

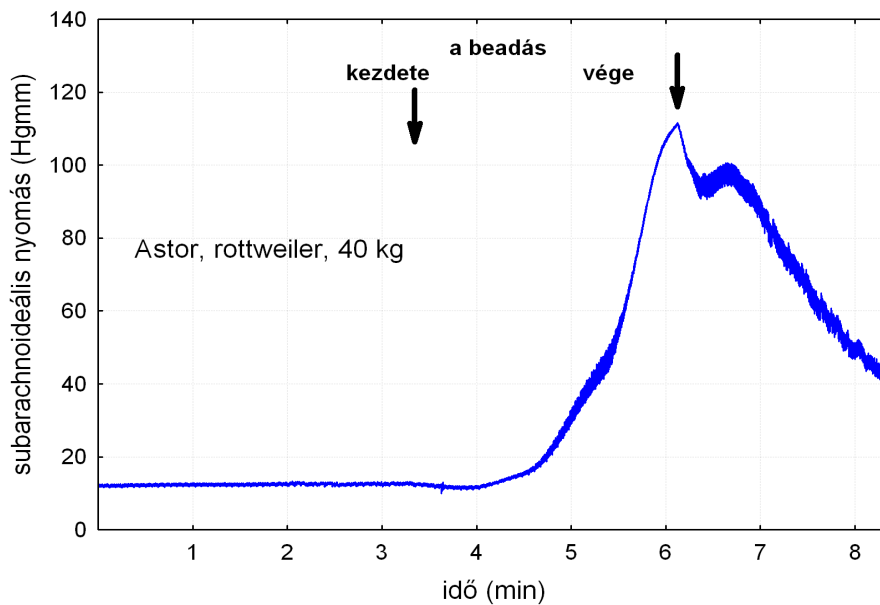
A PVI-testtömeg korreláció mellett a PVI metabolikus testtömeggel és testfelszínnel alkotott viszonyát is megvizsgáltuk (16./a,b ábra). A korreláció a PVI-metabolikus testtömeg viszonylatban  $r=0,933$ -nak, míg a PVI-testfelszín között  $r=0,935$ -nek adódott.



16./a,b ábra: A PVI korrelációja a metabolikus testtömeggel és a testfelszínnel.

### 6.2.1. Nyomásgörbe-analízis

A kontrasztinjekció előtt a nyomásgörbe alapvetően egyenletes lefutású volt, rajta a pulzushullámok, illetve sok esetben a légzés okozta nyomásingadozás is látható volt. Az injekció kezdete után hamarosan a nyomás emelkedni kezdett, majd általában a beadás végén mutatta a legmagasabb értéket. Ezzel párhuzamosan a pulzushullámok amplitúdója is rendszerint növekedett. Néhány esetben az első nyomáscsúcsot kb. 1 percen belül követte egy második, olykor még magasabb nyomáshullám. A beadás utáni percekben a subarachnoideális nyomás általában látványosan csökkenni kezdett. Két perc elteltével a  $SaP_{120}$  értéke a  $SaP_{max}$ -nak  $62\pm 19$  (31-105)%-a volt. A 17. ábra egy beadás alatti jellegzetes nyomásgörbét mutat be.



17. ábra: Egy 40 kg-os rottweiler subarachnoideális nyomásgörbéje.



### 6.3. Keringési és légzési mutatók

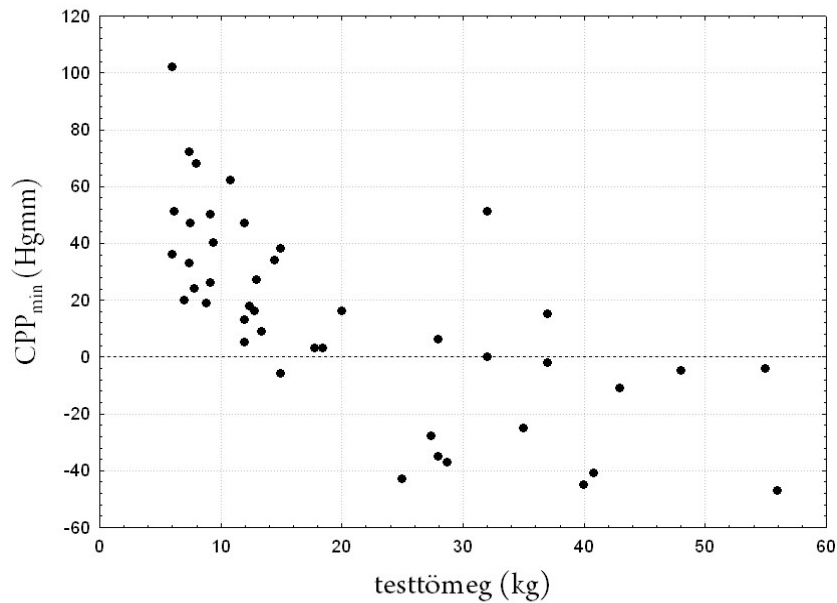
Az aneszteziológiai őrző monitor két kutya keringési és légzési adatait hiányosan rögzítette, így ezeket az állatokat kivettük a vizsgálat további részéből.

#### 6.3.1. Artériás középnyomás

Az artériás középnyomás átlaga  $72 \pm 20$  (34-122) Hgmm volt. Az izoflurán koncentrációjának vagy a test helyzetének változtatása, illetve esetleges fájdalmas beavatkozások miatt az artériás nyomásgörbe rendkívül változatos lefutást mutatott. Harminc állatban (70%) a vérnyomás a kontrasztbeadás közben kezdett emelkedni, és az azt követő 60-120 másodpercben elérte a csúcstértéket. Ezután gyorsan csökkent és visszatért az kiindulási érték közelébe. Az artériás nyomáshullám hossza általában 5-10 perc volt. Tizenhárom kutyában (30%) a vérnyomás nem változott a kontrasztbeadás alatt vagy után. Az artériás középnyomás átlagos emelkedése  $25 \pm 23$  (-8-73) Hgmm ( $P < 0,0001$ , 95% CI: 18,4; 31,9), a csúcstérteke ( $MAP_{max}$ )  $97 \pm 25$  (43-162) Hgmm volt.

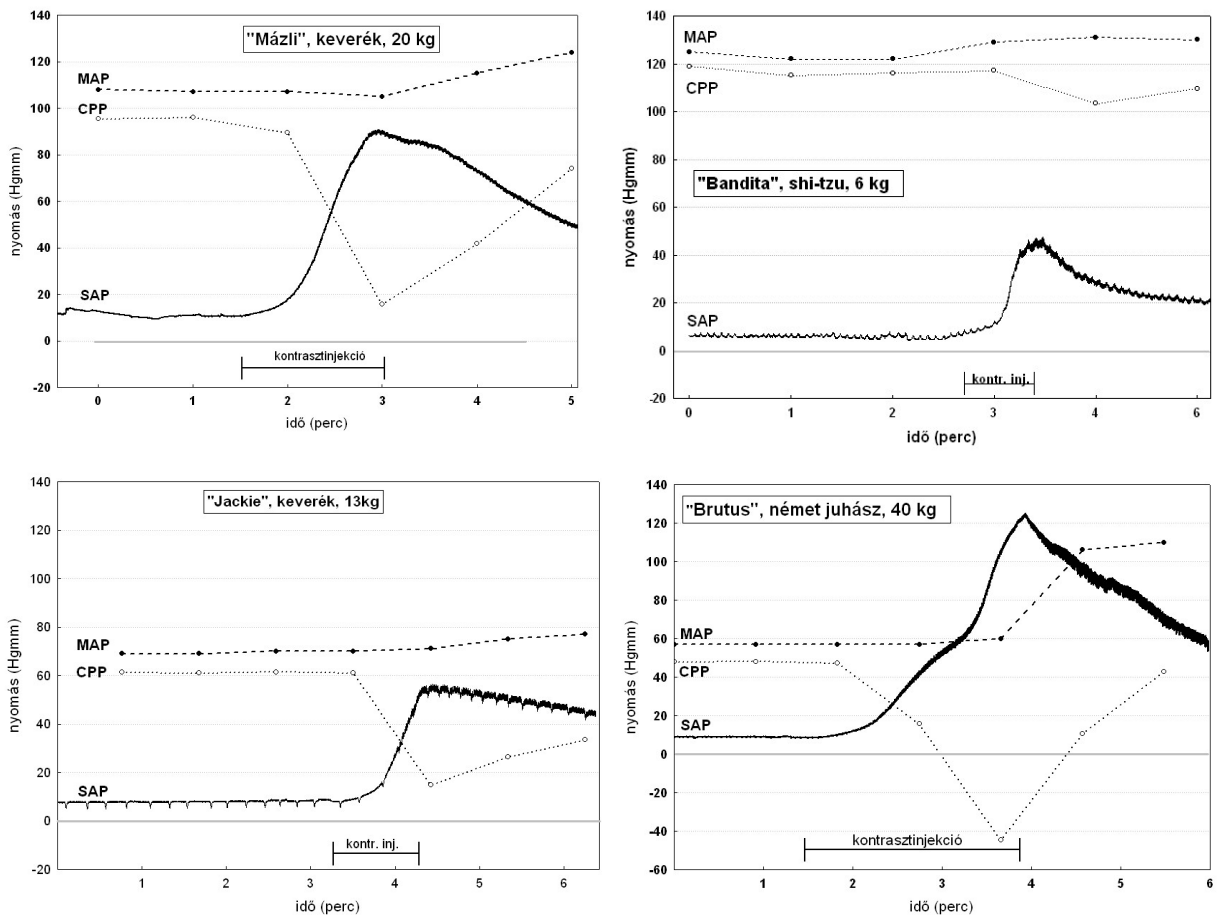
#### 6.3.2. Cerebrális perfúziós nyomás

A kontrasztinjekció előtti számított cerebrális perfúziós nyomás  $64 \pm 20$  (25-115) Hgmm volt. A 43-ból 11 kutya (26%) esetében a CPP 50 Hgmm alatti értéket mutatott. A kontrasztbeadás végére a CPP átlagosan  $14 \pm 34$  Hgmm (-47-102)-re csökkent. A perfúziós nyomás átlagos csökkenése  $50 \pm 28$  (-30-108) Hgmm volt a beadás során ( $P < 0,0001$ , 95% CI: 41,6; 58,1). Hat kutyában (14 %) a cerebrális hypoperfúzió (CPP < 50 Hgmm) kontrasztbeadás teljes időtartamára (kb. 5-8 perc) kiterjedt. Tizennyolc állatban (42%) a hypoperfúzió meghatározható ideig tartott  $147 \pm 110$  (10-480) sec. Kilenc kutyában (21%) a CPP már a beadás kezdetén alacsonyabb volt, mint 50 Hgmm, de az injekció végén visszatért a normál tartományba. Öt kutyában (12%) a CPP 50 Hgmm felett volt a beadás kezdetén, majd lecsökkent ez alá és nem is tért vissza az azt követő 2 perben. Öt kutyában (12%) a CPP egyáltalán nem csökkent 50 Hgmm alá a teljes mérési periódus alatt. A  $CPP_{min}$  és a testtömeg negatív korrelációban állt egymással ( $r = -0,77$ ;  $P < 0,0001$ ) (18. ábra).



18. ábra: A beadás során mért legalacsonyabb perfúziós nyomásérték és a testtömeg összefüggése.

A vérnyomás, a subarachnoideális nyomás és a perfúziós nyomás alakulásának néhány jellegzetes példáját a 19. ábra mutatja. Az összes mérés nyomásgrafikonja az 1. sz. mellékletben található.



19. ábra: Négy jellegzetes példa a MAP, CPP és SaP alakulására.

### 6.3.3. Szívverésszám

Hús állat (28%) esetében a szívverésszám a kontrasztbeadás alatt jelentősen lecsökkent. Ezen kutyák közül néhánynál a bradycardia elején egy 5-30 másodpercig tartó enyhe tachycardia jelentkezett (20-40% emelkedés az alapértékhez képest), majd a szívverésszám rapid módon csökkent, gyakran 40-60/perc értékre. A bradycardia általában 3-10 percig tartott. Nyolc kutya esetében az enyhe tachycardiát nem követte bradycardia. Huszonhárom kutya esetében a szívverésszám nem változott jelentősen a kontrasztbeadás kapcsán.

### 6.3.4. Légzésszám

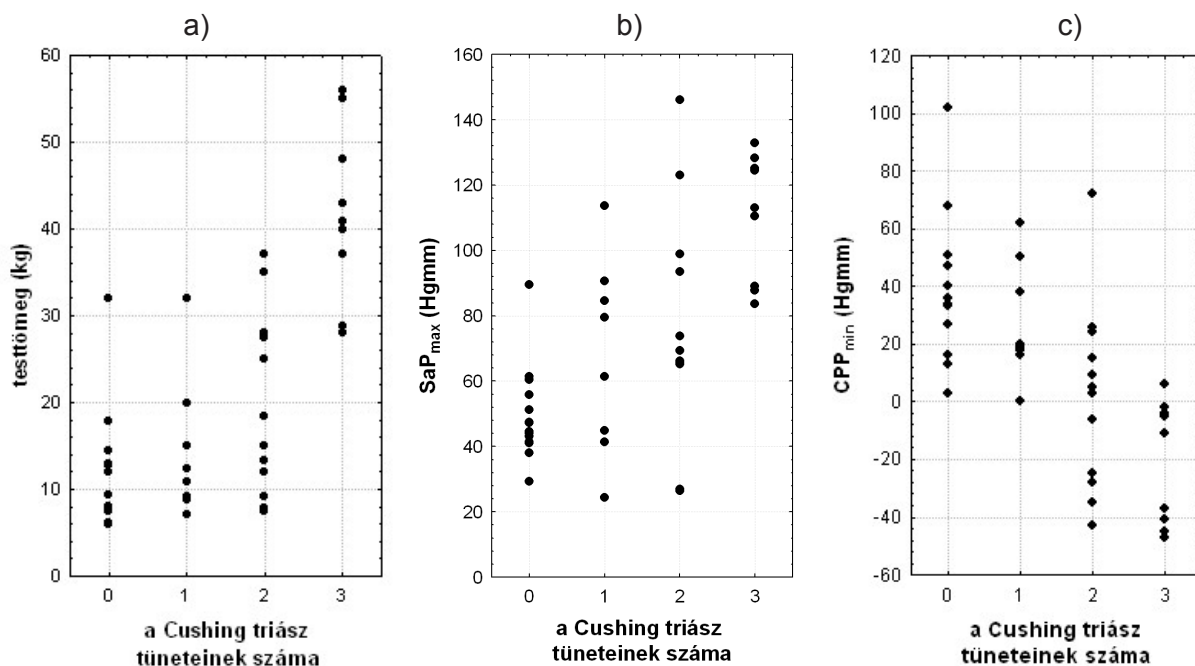
A légzésszám általában az anesztézia mélységét követte. Hús kutyában (28%) a kontrasztbeadás alatt 30-120 másodpercig tartó apnoe alakult ki.

### 6.3.5. ETCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>

Az ETCO<sub>2</sub> átlagos értéke a teljes anesztézia során az összes vizsgált egyedre vonatkoztatva 47±9 (26-68) Hgmm volt. Az oxigénszaturáció egyetlen állatban sem csökkent 90% alá az al-tatás során.

Kilenc kutya esetében alakultak ki a Cushing-triász (Cushing, 1901) tipikus tünetei (apnoea, hypertenzió és bradycardia). Hús kutya mutatta a tünetek legalább egyikét, 14 kutya pedig ezek egyikét sem (7. táblázat).

Pozitív korrelációt mutatkozott ha a testtömeget ( $r=0,67$ ;  $P<0,0001$ ), ill. a  $SaP_{max}$  ( $r=0,65$ ;  $P<0,0001$ ) értéket a Cushing triász tüneteinek (bradycardia, hypertensio, apnoe) számával vetettük össze (20./a,b ábra). A  $CPP_{min}$  és a Cushing triász tüneteinek száma negatív korre-lációt mutattak ( $r= -0,73$ ,  $P<0,0001$ ) (20./c ábra).



20./a,b,c ábra: Mért paraméterek összefüggése a Cushing triász tüneteinek számával.

7. táblázat: Keringési, légzési tünetek és nyomásmutatók alakulása a megfigyelt egyedekben.

testtömeg (kg)	SaP <sub>max</sub> (Hgmm)	CPP <sub>min</sub> (Hgmm)	apnoe	hypertensio	bradycardia	tachycardia
6	47	102				
6	44	36				
6	38	51				
7	24	20		+		
7	27	72		+		+
7	51	33				
8	41	47				
8	26	24		+		+
8	29	68				
9	45	19		+		
9	62	50		+		
9	66	26		+		+
9	61	40				
11	85	62		+		
12	61	13				
12	65	5		+		+
12	48	47				+
12	41	18		+		
13	56	16				
13	43	27				
13	65	9		+	+	
15	45	34				
15	66	-6		+		+
15	80	38		+		
18	90	3				
18	69	3	+	+		
20	91	16		+		
25	123	-43		+	+	
27	74	-28	+	+		
28	146	-35		+	+	
28	88	6	+	+	+	
29	113	-37	+	+	+	
32	41	51				
32	114	0		+		
35	99	-25	+	+		+
37	94	15		+		+
37	89	-2	+	+	+	
40	125	-45	+	+	+	
41	111	-41	+	+	+	
43	133	-11	+	+	+	
48	125	-5	+	+	+	
55	84	-4	+	+	+	
56	128	-47	+	+	+	

12 29 12 8

## 7. MEGVITATÁS

### 7.1. A keringési, légzési és nyomásparaméterek változása

Vizsgálataink egyik fő célja annak tisztázása volt, hogy létrejön-e a myelographia során a liquortérben olyan fokú nyomásemelkedés, amely az agy vérellátását kimutathatóan befolyásolja. Feltételezéseink szerint a myelographia alatt a koponyaűrben nyomásfokozódás alakul ki, amely ronthatja az agyi keringést, s így akár hozzájárulhat a beavatkozást gyakran követő neurológiai tünetek súlyosbodásához. A nyomásfokozódás és a postmyelographiás neurológiai komplikációk összefüggésének tanulmányozása nem volt célja munkánknak.

#### 7.1.1. Subarachnoideális nyomás

Az általunk vizsgált altatott kutyák nyugalmi liquornyomása a myelographia előtt nem mutatott eltérést az irodalomban található (Novak et al., 1974; Simpson & Reed 1987; Bagley 1996) fiziológias értékekhez képest. A vizsgált testi paraméterek és a szúrás előtti subarachnoideális nyomás között nem volt kimutatható statisztikai összefüggés.

A beadás után kialakult legmagasabb cisternális nyomásértékek a 45-ből 27 esetben 60 Hgmm fölé estek, 8 esetben pedig meghaladták a 100 Hgmm-es értéket. Húsz esetben a nyomás 120 sec után is 40 Hgmm felett volt.

Az egyik leglényegesebb kérdés, hogy mennyire számít kifejezettnek a nyomás ilyen mértékű emelkedése. Állatorvosi területen az erre vonatkozó irodalm meglehetősen szegényes. Emberekben ismert, hogy a liquornyomás átmeneti megemelkedése élettani jelenségek (pl. tüsszentés, köhögés és más Valsalva manőverek) kapcsán akár a 40-50 Hgmm-t is elérheti, de csak néhány másodperces időtartamra. A myelographia során kialakult jelenséggel sok hasonlóságot mutat az emberi koponyasérülések patofiziológiája. Ezekben a betegekben az intracraniális nyomás emelkedése a cerebrális perfúziós nyomás csökkenése révén az agyi vérellátás acut romlásához vezethet. A koponyasérülések terápiás megközelítésében mind az intracraniális nyomásra, mind a perfúziós nyomásra - mint diagnosztikai mutatóra - „alapozott” kezelési stratégiák mellett felsorakoztathatók érvek és ellenérvek (Umamaheswara, 2007). Általánosan elfogadott, hogy 20-25 Hgmm-es koponyaűri nyomás felett meg kell kezdeni a kezelést (Brain Trauma Foundation, 2007), amely lehet gyógyszeres és/vagy sebészi (pl. nyitott kamrai drenázs). Akár az intracraniális nyomás emelkedése, akár a szisztémás vérnyomás csökkenése, de különösen e kettő kombinációja a perfúziós nyomás jelentős csökkenéséhez vezethet (Plöchl et al., 1988).

A fenti adatok alapján megállapítható, hogy az általunk mért subarachnoideális nyomásértékek rendkívül magasak, s így a vizsgált állatokban a kontrasztanyag általános ajánlásokban szereplő adagja sok egyedben kifejezett intracraniális nyomásemelkedést okozott.

### 7.1.2. Cerebrális perfúziós nyomás

A cerebrális perfúziós nyomást meghatározó egyik fő paraméter a vérnyomás. Vizsgálatainkban a kontrasztinjekció előtti átlagosan 72 Hgmm-es artériás középnyomás mérsékelt hypotenziót tükrözött (Haskins 2007). Az állatok altatásához használt izoflurán dózisfüggő hypotenzív hatása jól ismert jelenség kutyákban (Klide, 1976; Steffey & Howland, 1977; Brahim & Thut, 1984; Jones & Snowdon, 1986). Tapasztalataink szerint a kutyák egy része 1-1.5% ET<sub>iso</sub> koncentráció mellett az intrathecalis injekció végső szakaszában motoros aktivitást mutat. Ez elsősorban a fej ventroflexiójában jelentkezik és a gerincvelő iatrogén sérülésének kockázatát hordozza magában. A jelenség megelőzésére osztályunkon magasabb (2-3%) ET<sub>iso</sub> koncentráció alkalmazása terjedt el a szúrás előtti és alatti periódusban. Ez magyarázhatja az állatokban az alacsony vérnyomásértékeket.

A cerebrális perfúziós nyomás átlagos számított értéke (64 Hgmm) *a beadás előtt* a normál tartomány alsó határához esett közel, azonban a 43-ból 9 kutyánál csupán 50-60 Hgmm közötti, 11-nél pedig 50 Hgmm alatti CPP értéket volt mérhető. Ebben a 20 állatban a nyugalmi subarachnoideális nyomás a normál tartományban helyeződött (5-14 Hgmm), jelezvén, hogy az alacsony CPP érték oka az alacsony vérnyomás volt.

A 0,3 ml/ttkg mennyiségű *kontrasztanyag beadása* a cerebrális perfúziós nyomás jelentős csökkenését okozta. Tizenhárom egyedben (30%) az injekció végén mért értékekből számított legalacsonyabb CPP érték negatív nyomástartományban helyeződött, ami súlyosan agyi keringési zavart valószínűsít.

*A beadás utáni* szakaszban a subarachnoideális nyomás csökkenésével párhuzamosan a perfúziós nyomás gyorsan emelkedett. Egyes állatokban a SaP csökkenése gyors volt, másokban kissé lassabban zajlott. A beadást követő 120 másodpercben a subarachnoideális nyomás átlagosan 60±19%-kal esett vissza. A CPP növekedésének másik oka az egyedek jó részében az artériás vérnyomás megemelkedése. A fokozott intracraniális nyomás hatására kialakuló szisztémás hipertenzió egy fiziológias válaszreakció (Cushing reflex), amelynek célja a megfelelő agyi perfúzió helyreállítása.

A cerebrális perfúziós nyomással kapcsolatban is megfogalmazódik a kérdés, hogy mi az a tolerálható legkisebb érték, amelyet az agy még kimutatható károsodás nélkül elvisel. Traumás agysérült emberekben ez kiemelt jelentőségű, mivel a primer traumából származó sérüléshez gyakran társul következményes keringési zavarból (agyödéma→nyomásfokozódás→keringési zavar) eredő károsodás is. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján úgy tűnik, hogy a kritikus CCP küszöbérték 60 Hgmm körül van felnőtt emberekben (Fessler & Diaz, 1993; Steiner & Andrews 2006; Brain Trauma Foundation 2007; Umamaheswara 2007).

Az elérhető szakirodalomban nem található adat arról, hogy kutyákban - mint klinikai betegekben - milyen következményei lehetnek a cerebrális perfúzió átmeneti csökkenésének. Kísér-

leti nyulakban Barzo és munkatársai (1991) vizsgálták az agyi véráramlást cisternális folyadékinjekció mellett és azt találták, hogy SaP= 40 Hgmm alatt mind az agyi véráramlás, mind az intracraniális térfogat jelentősen csökkent. Egy másik, kutyákon végzett kísérletben (Häggendal et al., 1970) azt találták, hogy az agyi véráramlás stabil volt, amíg a perfúziós nyomás nem csökkent 30-50 Hgmm alá. Kjällquist és munkatársai (1969) az agyi vénás pO<sub>2</sub> és pH jelentős csökkenését valamint a PaCO<sub>2</sub>, laktát és piruvát emelkedését állapították meg kísérleti kutyákban, ha a CPP-t három percig 30-40 Hgmm között tartották subarachnoideális volumenterhelés módszerével. A CPP helyreállítását követően az állatokban reaktív cerebrális hyperaemia alakult ki, amelyet a szerzők reperfúziós agykárosodás jeleként értelmeztek.

Feltételezhető, hogy az általunk megfigyelt kutyák irodalmi adatokhoz képest lényegesen rosszabb CPP értékei, keringési és légzési mutatói sokkal súlyosabb cerebrális keringési zavart takarnak. Annak bizonyítása, hogy a myelographia utáni neurológiai komplikációk és a tranziens agyi ischemia között egyértelmű összefüggés lenne, meghaladta vizsgálatunk kereteit. Ennek fő oka a betegek hiányos utókövetése volt (pl. a rohamok súlyossága, tartama, valamint egyéb körülmények, így az altatás hossza, utólagos műtéti beavatkozás ténye stb. nem kerültek dokumentálásra).

### 7.1.3. A Cushing-triász tünetei

Cushing 1901-ben írta le, hogy fokozott intracraniális nyomás hatására apnoe, bradycardia és szisztémás vérnyomás-emelkedés alakul ki (Cushing, 1901). A koponyaűri nyomás akut növekedését követő hemodinamikai jelenségek leírását állatkísérletek segítségével később Heymans (1928) tovább finomította. Azt találta, hogy a bradycardiát gyakran átmeneti tachycardia vezet be. Az általunk megfigyelt 43 kutyából 9 mutatta a Cushing-triász kifejezett klinikai tüneteit (apnoe, bradycardia, hipertenzió). Ezekben az állatokban az átmeneti tachycardia gyakran megfigyelhető volt. Kalmar és mtsai (2005) egy vizsgálatban azt találták, hogy emberek végrehajtott neuroendoszkópos beavatkozások során, ahol az folyamatos lavage esetenként váratlanul megemelte a koponyaűri nyomást, minden esetben, amikor a CPP 15 Hgmm alá csökkent, tachycardia és hipertenzió alakult ki. Ha a perfúziós nyomás 15-30 Hgmm között volt, akkor a fenti tünetek csak az esetek egy részében fordultak elő, ha 30 Hgmm felett, akkor szinte egyáltalán nem. Bradycardia csak igen ritkán alakult ki vizsgálataik során. A fentiek alapján, az általunk néhányszor megfigyelt enyhe tachycardia és enyhe hipertenzió kombinációja (bradycardia megjelenése nélkül) az intracraniális nyomásfokozódást követő *korai hemodinamikai reakciónak* feleltethető meg. Sajnálatos módon az általunk használt őrző monitor nem rendelkezett folyamatos adatrögzítési lehetőséggel, a percenkénti trend adatok viszont csak sokkal durvább időbeli felbontásban jelezték az iniciális tachycardiát. A beavatkozások során szerzett tapasztalataink alapján azonban az volt a benyomásunk, hogy ez a jelenség - ha enyhébb formában is - de sokkal gyakrabban megfigyelhető volt, mint amit a rögzített adatok tükröztek. Azokban az esetekben, ahol a koponyaűri nyomás csak mérsékelten emelkedett,

az artériás vérnyomás emelkedése sem volt kifejezett, s a tachycardia sem fordult át bradycardiába. A szívverésszám gyors csökkenése egy élettani szabályzó mechanizmus része, amely akkor aktiválódik, ha a CPP és a CBF - különösen az agytörzsi régióban - jelentősen csökken (Wan et al., 2008). A bradycardia saját vizsgálatainkban gyakrabban fordult elő, mint a Kalmar által megfigyelt esetekben, ami jól magyarázható az általunk mért kifejezetten alacsony perfúziós nyomással és magas SaP értékekkel.

A légzési és keringési mutatók romlása megfigyeléseink alapján a nagytestű fajtákban volt a legkifejezettebb, ami egybevág azzal, hogy ezekben az állatokban a relatíve nagy mennyiségű kontrasztanyag beadása jellemzően nagyobb mértékű subarachnoideális nyomásemelkedést és következményes perfúziócsökkenést okozott.

#### 7.1.4. ETCO<sub>2</sub>

A szén-dioxid lényeges faktor az agyi keringés autoregulációja szempontjából. A CO<sub>2</sub> szint emelkedése cerebrális vasodilatatiohoz vezet, amely emeli az agyba jutó vér mennyiségét, s így az intracraniális nyomást is. A modern neuroanestézia alapelvei szerint mérsékelt hypocapnia (PaCO<sub>2</sub> = 28-35 Hgmm) biztosítása az altatás során lényeges eleme az intracraniális hipertenzió megelőzésének (Cornic, 1992). Bár a legtöbb inhalációs narkotikum már alacsony koncentrációban is gátolja a hypocapnia vasoconstrictív hatását (Shores, 1985), az izoflurán különleges e tekintetben: használata esetén az agyi véráramlás 1 MAC (1,4% ET<sub>iso</sub>) koncentrációig érzékeny marad a CO<sub>2</sub> szint változásaira (Cucchiara et al., 1974; McPherson & Traystman, 1988; McPherson et al., 1989). Így, mivel az agyi keringés autoregulációja nem gátolt, a hyperventillációval létrehozott mérsékelt hypocapnia a CBF redukálása révén csökkentheti az intracraniális nyomást. Az izofluránnak emellett további kedvező hatása, hogy az agy elektromos aktivitását már alacsony koncentrációban is minimalizálja, mivel hatékonyabban csökkenti az agy metabolikus tevékenységét, mint sok, korábban használt inhalációs anesztetikum (Newberg et al., 1984; Artu, 1986). Ugyanakkor az izoflurán légzésdepresszív hatása a neurológia betegekben általában lélegeztetést tesz szükségessé.

Vizsgálatainkban az ETCO<sub>2</sub> átlagos értéke a fent megfogalmazott, optimális értékhez képest enyhén emelkedett volt (47±9 Hgmm), amely azt sugallja, hogy a normo/hypocapnia megőrzése szempontjából a beavatkozás során a lélegeztetés kontrollja nagyobb hangsúlyt érdemelt volna. Emellett, az agyi erek autoregulációjának megőrzése szempontjából az izoflurán alacsony szinten tartása is kívánatos lehet.



## 7.2. A kontrasztdózis meghatározása

Vizsgálataink másik fő célja az volt, hogy a kapott adatokat felhasználva ajánlást tegyünk a kontrasztadagok módosítására úgy, hogy az intracraniális nyomást jelentős emelkedése a myelographia során elkerülhető legyen.

Számításaink során azt tartottuk szem előtt, hogy a cerebrális perfúziós nyomás a kontraszt-injekció végén se essen a kívánatos 60 Hgmm alá. Ideális esetben ennek kontrollja egyedileg megvalósítható az artériás középnyomás és az intracraniális nyomás egyidejű mérésével. Mivel az állatorvosi gyakorlatban e két paraméter rutinszerű monitorizálása nem megoldott az altatás alatt, ésszerűnek tűnt egy olyan prediktív megközelítés, amely az ismert - részben irodalmi, részben vizsgálatainkból származó - adatokra épül. Így a *várható PVI indexből* és a *várható átlagos vérnyomásból* kiszámítható az a kontraszttérfogat, amely várhatóan nem emeli az intracraniális nyomást egy teoretikus szint fölé.

### 7.2.1. A nyomás-térfogat index

A volumenterhelés hatására kialakult nyomásemelkedés az intracraniális alkotók összenyomhatóságának (kompliancia) a függvénye. A központi idegrendszer volumenfelvevő kapacitása jól jellemezhető a nyomás-térfogat indexszel. Kutyák nyomás-térfogat indexét klinikai viszonyok között ez idáig nem vizsgálták. Gyermekekben a PVI érték becslése testi paraméterek alapján leírt módszer, ahol a kalkuláció a gerinchossz és a koponya körméret alapján történik (Shapiro et al., 1980; Shapiro & Marmarou, 1982). A gerinchossz a mi vizsgálatainkban kevésbé megbízható paraméternek bizonyult a PVI becslése szempontjából, mint a testtömeg ( $r=0,87$  ill.  $0,94$ ), a koponyaparaméterek vizsgálata pedig a jelentős fajtabeli variabilitás miatt pedig nem tűnt gyakorlatiasnak. A testtömeg azonban méréseink alapján szoros korrelációt mutatott a nyomás-térfogat indexszel, ami ezáltal a PVI előrejelzése szempontjából megbízható értéknek tűnt. Az irodalomban csak egy hasonló témájú adatot találtunk (Löfgren et al., 1973). Löfgren vizsgálataiban - noha számszerű statisztikai adatokat nem közölt - nem talált korrelációt a testtömeg és a nyomás-térfogat görbe egyes paraméterei között a kísérleti kutyákban. A különbséget magyarázhatja, hogy az általa vizsgált kutyák viszonylag szűk testtömeg-tartományba (14-28 kg) estek, szemben a jelen vizsgálat egyedeivel (6-56 kg). Saját vizsgálatainkban, a hasonló tömegű (14-28 kg) egyedekre nézve a PVI és testtömeg közötti korreláció ugyancsak alacsony ( $r=0,56$ -ot) volt.

A testtömegeből matematiai úton származtatott mutatók (testfelszín ill. metabolikus testtömeg) és a PVI korrelációja nem mutatott eltérést a testtömeggel való korrelációhoz képest.

Kutyákban a gerincvelői compartment adja a teljes craniospinalis folyadékter komplianciájának 70%-át (Löfgren & Zwetnow, 1975), azaz feltehető, hogy ha spinalis liquortér ezen „puffer” hatása egy kompresszív folyamat miatt kiesik, akkor megváltozik a kompliancia. Vizsgálatainkban ez igazolódott: a kompresszív gerincvelő-elválkozás jelenléte statisztikailag szignifikáns

hatással volt a PVI értékekre. Ez azt jelenti, hogy azoknál az egyedeknél, ahol a myelographia kompresszív folyamatot igazolt, azonos adag hatására a nyomás magasabbra emelkedett, ezek az állatok tehát kevesebb kontrasztanyagot igényelnének. Noha a jelenség statisztikailag kimutatható, gyakorlati vonatkozása több szempontból is kérdéses, amely a következőkkel magyarázható.

A kompresszió helye és súlyossága feltételezhetően egyaránt befolyásolja a PVI értéket. Az egyenlőtlen csoportlétszám miatt az elválkozás lokalizációja szerint kialakított csoportokat nem lehetett összehasonlítani, így a *kompresszió helyeződésének* PVI-re kifejtett hatását nem tudtuk vizsgálni. A *kompresszió súlyosságának* hatását ugyancsak nem vizsgáltuk. Ennek oka, hogy a kompresszió mértékét, azaz a liquorkeringés zavarát a myelographia alapján nem lehet felmérni és osztályozni. Az irodalomban csak kevés adat található arról, hogy a fenti két parameter milyen módon hathat a komplianciára. Egy tanulmányban (Löfgren, 1975) kutyák gerinccsatornájában a C1 csigolya magasságában felfújható ballonkatéterrel teljesen elzárták a liquorkeringést, ami a komplianciát 70%-kal csökkentette. Ennek megfelelő kórélettani állapot klinikai körülmények között ritkán adódik. Úgy gondoljuk, hogy a myelographiára küldött betegek PVI értéke általában közelebb van a nem kompresszív csoport értékeihez, mint a fenti "komplett C1" csoportéhoz. Ezt a feltételezést alátámasztja az a megfigyelésünk, amely szerint mind a PVI értékek, mind a számolt kontrasztadagok csak igen kis mértékben térnek el a kompresszív és nem kompresszív csoport között (lsd. 14-15. ábra). A kontrasztadagokban például csak 0,02 ml/kg a két csoport között az eltérés egy 30 kg-os kutya esetében, amely különbség figyelmen kívül hagyása csupán további 6 Hgmm nyomásemelkedést okozna a kompresszív egyedek liquorterében. Mindemellett a myelographiára kerülő egyedekről a vizsgálat előtt természetesen nem is tudható, hogy lesz-e bennük kompresszió, így az sem mondható meg, hogy normál, vagy csökkentett mennyiségű kontrasztanyagot igényelnek. A fenti okok miatt dózisajánlásunk kialakításában nem tettünk különbséget kompresszív és nem kompresszív csoportok között, az adagokat vegyes betegcsoportra kalkuláltuk.

### 7.2.2. Várható vérnyomás

Izoflurán anesztéziában a kutyák artériás középnyomása - 1,3% belélegzett gázkoncentráció mellett - átlagosan 90-100 Hgmm közé esik (Brahim & Thut, 1984; Cucchiara et al., 1974), számításainkban ebből indultunk ki. Adatainkból kitűnik, hogy az általunk mért átlagos vérnyomás a vizsgált populációban ennél alacsonyabb ( $72 \pm 20$  Hgmm) volt. Mivel ez az ideális 80-120 Hgmm tartományon (Haskins 2007) kívül esik, a saját eredményeinket az aneszteziológia hiányosságaként értékeltük, s így az optimális kontrasztadagokat célzó kalkulációinkat nem saját értékeinkre alapoztuk.

### 7.2.3. A kontrasztadagra vonatkozó ajánlás kialakítása

A fenti adatokból kiindulva számításainkat  $SaP_{max} = 40$  Hgmm, mint tolerálható maximális elméleti nyomás-küszöbértékre végeztünk el. Az összehasonlítás kedvéért az adatokat megvizsgáltuk  $SaP_{max} = 50$  és  $60$  Hgmm értékekre is.

Összegezve: a

$$PVI (ml) = \frac{\Delta V (ml)}{\log_{10} \frac{SaP_{max} (Hgmm)}{SaP_0 (Hgmm)}}$$

egyenletben a

- PVI megjósolható a testtömegből,
- a  $SaP_0$ -t 10 Hgmm-nek vettük,
- a  $SaP_{max}$  a  $CPP = MAP - SaP$  képletből kiszámítható, mivel a MAP és a CPP ideális értékét a korábbi elvek alapján meghatároztuk.

A fenti változók ismeretében a  $\Delta V$ , azaz a beadandó kontraszt térfogata kiszámítható.

A  $SaP_{max} = 40$  Hgmm-re kalkulált kontrasztterfogat érték testtömegtől függően 0,17-0,35 ml/kg tartományba esett. Az 50 ill. 60 Hgmm-re számított térfogatértékek nem térnek el jelentősen ettől (lásd 6. táblázat), ami azt igazolja, hogy az intracraniális kompliancia ebben a nyomástartományban már nagyon beszűkült, és minimális kontraszt-többlet is az intracraniális nyomás nagyfokú emelkedését okozza. Az irodalmi ajánlások gyakran ennél nagyobb mennyiségű kontrasztanyag alkalmazását javasolják, a testtömegtől függetlenül, konstans ml/kg arány szerint (Lewis & Hosgood, 1992; Roberts & Selcer, 1992; Widmer et al., 1992; Widmer & Thrall, 2007).

A 13. ábrán szereplő grafiknról az is leolvasható, hogy számításaink alapján a nagytestű kutyák relatíve kisebb adagot igényelnek. Ez magyarázhatja, hogy nagytestű állatokban gyakrabban alakult ki kifejezett nyomásemelkedés a standard 0,3 ml/kg dózis használata esetén. Egyes irodalmi források akár 0,5-0,6 ml/kg adagú kontraszt használatát is említik, ami főként nagytestű kutyákban igen kifejezett nyomásemelkedést valószínűsít a liquortérben. Az irodalomban nem találtunk adatot arra nézve, hogy az adagokat mi alapján határozták meg, így feltételezhető, hogy a kellő diagnosztikai érték (megfelelő kontrasztintenzitás) biztos elérése volt a fő szempont, és nem vették figyelembe a volumenterhelés okozta kockázatot.

Egy tanulmány a közelmúltban a myelographia utáni görcsrohamok előfordulási arányát vizsgálta 503 kutyában (da Costa et al., 2011). Úgy találták, hogy a kontrasztanyag össztérfogata sokkal fontosabb rizikófaktor volt, mint a jóddoldat koncentrációja vagy a testtömegegre vonatkoztatott relatív adag. Javaslatuk alapján a kontrasztanyag össztérfogata nem lépheti túl a 8 ml-t. Egy másik tanulmányban (Wheeler & Davis, 1985), ahol 300-350 mg/ml koncentrációjú

jódoldatból a beadott legnagyobb adag 8 ml volt, 68 kutyából egyben sem alakultak ki postmyelographiás görcsök. Munkájukban az állatok testtömegére vonatkozó konkrét adatok nem találhatóak. A fenti megfigyelések egybevágóak a mi eredményeinkkel, hiszen a nagyobb adagok a nagytestű állatokhoz kapcsolhatók. Számításaink szerint 8 ml térfogatú kontrasztanyag 45 kg testtömegig még biztonságosan használható (ez 0,18 ml/ttkg adagnak felel meg).

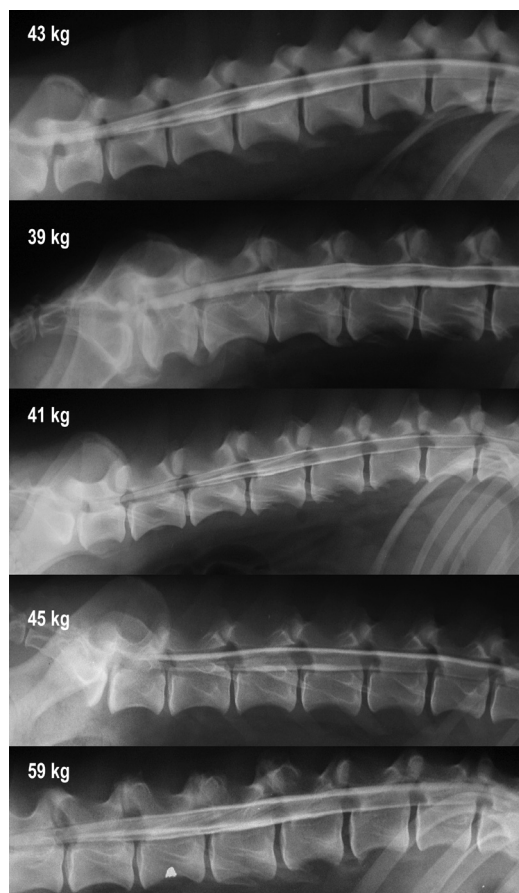
A vizsgált populáció relatíve alacsony egyedszáma nem tette lehetővé csoportok létrehozását különböző tulajdonságok (pl. az elváltozás típusa, helyeződése) alapján, amely tényezők szintén hatással lehetnek a PVI értékre. Így például nem zárható ki, hogy eltérően hat a kompliance-re egy felső nyaki vagy egy hátsó lumbalis kompresszió. Ugyancsak szempontként merülhet fel a kompresszió foka, amelynek egyébként is nehezen kategorizálható paraméter.

A testtömeg és a PVI érték közti szoros korreláció ellenére bizonyos egyedekben váratlanul eltérő PVI értékek adódhatnak. Így a kísérletek eredményeként kialakított ajánlás csak iránymutató. Az általunk vizsgált aneszteziológiai paraméterek (elsősorban a Cushing triász tüneteinek) monitorizálása myelographia közben azonban hasznos segítséget nyújthat a fenyegető intracranialis nyomásfokozódás felismerésében, ezért mindenképpen ajánlott.

#### 7.2.4. Várható diagnosztikai érték

A PVI alapján kalkulált - az általános ajánlásokhoz képest gyakran kisebb mennyiségű - adagok alkalmazása esetén felmerül, hogy a subarachnoideális tér esetleges gyengébb kontrasztelődése nem rontja-e a vizsgálat diagnosztikai értékét. E kérdés megválaszolása túlmutat a vizsgálat eredeti célján, de a témával kapcsolatban néhány gondolat ide kívánkozik.

Az atlanto-occipitalis punctio általában nyaki kompressziók kimutatása során használatos, ahol eleve alacsonyabb kontraszt dózis alkalmazása javasolt. Tapasztalataink alapján azonban nem csak a nyaki gerincszakasz feltöltéséhez elegendő a meghatározott adag. Vizsgálataink után a PVI alapján számolt adagokat kezdtük el használni klinikánkon. Két év alatt 32 negatív eredményű cisternális myelographia készült. Ezek közül 21 esetben volt szükséges a gerinc teljes hosszának vizsgálata. Mind a 21 kutya nagy testtömegű volt ( $30 \pm 11$  kg), így az új javaslatok alapján a korábban megszokott adagoknak csaknem felét kapták. Valamennyi esetben a teljes



1.kép: A csökkentett dózissal készült negatív eredményű myelographiák.

liquortér kontrasztfestődése kifejezett és intenzív volt (1. kép), amely alapján valószínűnek tűnik, hogy a PVI alapján számított korábbinál kisebb dózisok is megfelelő diagnosztikai értéket biztosítanak. A diagnosztikai megbízhatóság igazolására azonban további kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek ebben a dózistartományban.

### 7.3. További lehetőségek a a nyomáscsökkentés terén

#### 7.3.1. A beadás sebességének csökkentése

A beadás sebességére vonatkozó, szórványosan fellelhető irodalmi adatok ugyancsak nem rendelkeznek dokumentált vizsgálati háttérrel, így valószínűleg egyedi megfigyeléseken, tapasztalaton alapulnak. A liquortérben fennálló pillanatnyi nyomás egy dinamikusan változó paraméter, amely a be- és kiáramlás különbségéből adódik. Élettani helyzetben a liquor szekréciója és abszorpciója egyensúlyban van, ami az ICP és a liquortérfogat állandóságát biztosítja. Az abszorpció a liquortér nyomása és a dura sinusaiban fennálló vénás nyomás közötti gradiens és az abszorpció ellenállás hányadosa:

$$\text{Abs} = \frac{P_{\text{CSF}} - P_{\text{SINUS}}}{\text{Res}_{\text{ABS}}}$$

A liquor termelődése aktív folyamat, amelynek mértéke viszonylag széles tartományban független az intracraniális nyomástól (Tiptold, 2003; de Lahunta & Glas, 2009). Kísérletesen igazolt tény, hogy a kismértékű, de folyamatos volumenterhelés mellett (steady-state infusion) a nyomás a fiziológiásnál magasabb értékekre áll be, amelynek értéke az infúzió sebességével változtatható. Egy korábbi vizsgálatban (Löfgren et al., 1973) közepes testű kutyákban 0,5 ml/perc sebességű cisternális injectio vezetett 40 Hgmm-es steady state nyomáshoz, míg 2,5 ml/perc mellett ugyanez az érték 100 Hgmm volt. Az állatorvosi klinikai gyakorlatban szokásos beadási sebesség nehezen megbecsülhető, mert általában kézzel és nem perfuzorral történik, de valószínűleg jóval ezen tartomány fölé esik. A számadatok ismeretében megfontolandó, hogy a kontrasztanyag lassabb tempóban kerüljön beadásra.

#### 7.3.2. A testhelyzet megválasztása

A döntött testhelyzetben (anti-Trendelenburg pozícióban) történő kontrasztbeadás elősegítheti a jóddat azonnali caudalis irányú áramlását, ami a vizsgálati szakasz intenzívebb festődése mellett csökkentheti az intracraniális térbe jutott kontrasztanyag mennyiségét, s így a neurotoxicus mellékhatásokat. Emellett a hidrosztatikus nyomás csökkenése is mérsékli az intracraniális nyomást.

### 7.3.3. A liquor lebocsátása

A myelographa során kialakuló túlnyomás csökkentése szempontjából ésszerű megoldásnak tűnik a liquor lebocsátása kontrasztbeadás előtt, amely igazoltan csökkenti a nyomást a liquortérben. Erre vonatkozó konkrét ajánlások nem találhatók az irodalomban. Az eljárással kapcsolatos ellenérzések leginkább az agyi beékelődés kialakulásán, mint gyakran emlegetett komplikáción alapulnak. Az állatorvosi irodalomban nem találtunk adatot a liquorvételt követő beékelődés előfordulási gyakoriságáról. Ez a jelenség emberekben a lumbal punctiót követő ritka, de súlyos szövődmény. Hátterében általában meglévő agyi térszűkítő folyamatot vagy encephalitis következtében kialakult, emelkedett intracraniális nyomást feltételeznek (Dewey, 2008; Shlamovitz & Shlah, 2011). Emiatt fontos, hogy bizonytalan neurológiai tünetek esetén a fenti elváltozások jelenlétéről kiegészítő képalkotó vizsgálatok segítségével előzetesen információt nyerjünk (de Lahunta & Glas, 2009). Műszeres mérési lehetőség hiányában az emelkedett nyomás tényéről és mértékéről már a punctio alatt is adatokat nyerhetünk a liquor-ürülés sebessége alapján (Ellis et al., 1992). A spontán csepegés átlagos cseppszáma normál nyomás és 22G 3,5' tű használatával 10-30 csepp/perc, ami nagy kutyákban, több ml liquor eltávolítása esetén (20 csepp $\approx$ 1 ml) percekig tarthat. Feltehető, hogy a liquor aspirálása a spontán csepegtetéshez képest jelentősebb nyomásgradienst hoz létre az intra- és extracraniális liquorterek között, ezért alkalmazása még egészséges koponyaúri viszonyok mellett is megfontolandó. A cisternális liquoraspiratio, mint nyomáscsökkentő eljárás biztonságos és gyakorlatias klinikai irányelveinek kidolgozása további vizsgálatokat igényel.

## 8. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Nemzetközi szinten először gyűjtöttünk klinikai adatokat kutyák subarachnoideális nyomásáról és anesztézia paramétereiről atlanto-occipitalis myelographia során.
2. Megállapítottuk, hogy a kontrasztanyag általános adagjának (0,3 ml/kg) használatával a vizsgált állatok egy részében kifejezett subarachnoideális nyomásfokozódás és a cerebrális perfúziós nyomás jelentős csökkenése jön létre, amely változások mértéke nagy fokban korrelál a testmérettel.
3. Meghatároztuk spinális tüneteket mutató kutyák PVI indexét 5-56 testtömeg-tartományban. Ennek segítségével bizonyítottuk, hogy nagytestű kutyáknak relatíve azonos volumenű kontrasztanyag abszolút értékben nagyobb subarachnoideális nyomásemelkedést okoz, s így indokolt az általánosan elfogadott kontrasztadagok módosítása.
4. Kidolgoztunk a gyakorlat számára egy olyan dózistáblázatot, amely a testtömegre és az elérendő maximális subarachnoideális nyomásra épül.
5. Megállapítottuk, hogy a subarachnoideális nyomáselkéséhez az intracraniális nyomásfokozódás klasszikus klinikai tünetei (bradycardia, apnoe, hypertenzio) gyakran társulnak, s így a kontrasztbeadás során monitorizálásuk hasznos segítséget adhat a nyomásfokozódás korai felismeréséhez.
6. Méréseinkkel bizonyítottuk, hogy a myelographia aneszteziológiai szempontból különleges megközelítést kíván, amelynek során kifejezett hangsúlyt kell fektetni az agyi vérkeringés megóvására. Ennek fő pillére a cerebrális perfúzió megtartására a szisztémás vérnyomás fenntartása révén.

## 9. IRODALOMJEGYZÉK

- Adams W.M., Stowater J.L. (1981): Complications of metrizamide myelography in the dog: a summary of 107 clinical case histories. *Vet Radiol Ultrasound* 22 (1) 27-34
- Allan G.S, Wood A.K.W. (1988): Iohexol myelography in the dog. *Vet Radiol Ultrasound* 29 (2) 78-82
- Artu A.A. (1986): Cerebral metabolism and EEG during combination of hypocapnia and isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 65 602-608
- Bagley R.S. (1996): Intracranial pressure in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 18 605-621
- Barone G., Ziemer L.S., Shofer F.S., Steinberg S.A. (2002): Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases (1998). *J Am Vet Med Assoc* 220 1499-1502
- Barzo P., Doczi T., Csete K., Buza Z., Bodosi M. (1991): Measurements of regional cerebral blood flow and blood flow velocity in experimental intracranial hypertension: infusion via the cisterna magna in rabbits. *Neurosurgery* 28 821-825
- Brahim J.S., Thut P.D. (1984): Hemodynamic changes in dogs during isoflurane anesthesia. *Anesth Prog* 31 207–212
- Brain Trauma Foundation (2007): Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, *J Neurotraum* 27 Suppl.1
- Burk R.L., Feeney D.A. (2003): The spine. In: Burk RL, Feeney DA, ed. *Small Animal Radiology and Ultrasound*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders 662-663
- Carlisle C.H., Pass M.A., Lowndes H.E., Reuhl K.R. (1995): Toxicity of the radiographic contrast media iopamidol, iohexol and metrizamide to cell cultures. *Vet Radiol Ultrasound* 36 207-211
- Cornic J.L. (1992): Anesthetic management of patients with neurologic abnormalities. *Comp Cont Edu Pract* 14 163-172
- Cox F.H., Jakovlevich S. (1988): The use of iopamidol for myelography in dogs: a study of twenty-seven cases. *J Small Anim Pract* 27 (3) 159-165
- Cucchiara R.F., Theye R.A., Michenfelder J.D. (1974): Effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* 40 571-574
- Cushing H. (1901): Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 12 290–292
- Czosnyka M. (2000): Monitoring intracranial pressure In: Matta BF, ed. *Textbook of Neuroanesthesia and Critical Care*. Cambridge, University Press 101-111



- da Costa R.C., Parent J.M., Dobson H. (2011): Incidence of and risk factors for seizures after myelography performed with iohexol in dogs: 503 cases (2002-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 238 (10) 1296-300
- Davison A.C., Hinkley D.V. (1997): *Bootstrap methods and their application.* University Press, Cambridge
- de Lahunta A., Glas E.N. (2009): *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.* 3rd ed. St. Louis; Elsevier Saunders. 63-64
- Dennison S.E., Drees R., Rylander H., Yandell B.S., Milovancev M., Pettigrew R. Schwarz T. (2010): Evaluation of different computed tomography techniques and myelography for the diagnosis of acute canine myelopathy. *Vet Radiol Ultrasound* 51 (3) 254–258
- Dewey C.W. (2008): *A Practical Guide to Feline and Canine Neurology.* 2nd ed. Ames; Blackwell Wiley 76
- Dunn L.T. (2002): Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73 (suppl 1) 23-27
- Efron B., Tibshirani R. (1993): *An introduction to the bootstrap.* Chapman & Hall. London
- Fessler R.D., Diaz F.G. (1993): The management of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure after severe head injury. *Annals of Emergency Medicine* 22 (6) 998-1003
- Funquist B. (1975): Myelographic localization of spinal cord compression in dogs. *Acta Vet Scand,* 16 269-287
- Gray P.R., Indrieri R.J., Lippert A.C. (1987): Influence of anesthetic regimen on the frequency of seizures after cervical myelography in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 190 527-30
- Häggendal E., Löfgren J., Nillson N.J. et al. (1970): Effects of varied cerebrospinal fluid pressure on cerebral blood flow in dogs. *Acta Pysiol Scand* 79 262-271
- Haskins S.C. (2007): Monitoring Anesthetized Patients. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia.* (4th ed). Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, 543-546
- Heymans C. (1928): The control of heart rate consequent to changes in the cephalic blood pressure and in the intracranial pressure. *Am J Physiol* 85 498–505
- Holland M. (1993): Contrast agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 23 (2) 269-279
- Israel S.K., Levine J.M., Kerwin S.C., Levine G.J., Fosgate G.T. (2009): The relative sensitivity of computed tomography and myelography for identification of thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 50 (3) 247–252
- Ivan L.P., Choo S.H. (1982): A comparative study of epidural and cisternal pressure in dogs. *J Neurosurg* 57 511-514

- Jones R.S., Snowdon S.L. (1986): Experimental investigation of the cardiovascular and respiratory effects of increasing concentrations of isoflurane in the dog. *Res Vet Sci* 40 89-93
- Käjlquist Å., Siesjö B.K., Zwetnow N. (1969): Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood flow and on cerebral venous pCO<sub>2</sub>, pH, lactate and pyruvate in dogs. *Acta Physiol Scand* 75 267-275
- Kalmar A.F., Van Aken J., Caemaert J.E.P., Mortier E.P., Struys M.M.R.F. (2005): Value of Cushing reflex as warning sign for brain ischaemia during neuroendoscopy. *Br J Anaesth* 94 791–799
- Kealy J.K., McAlister H. (2005): *Diagnostic radiology and ultrasound of the dog and cat*. 4th ed. Philadelphia. Elsevier Inc. 439
- Kirberger R.M. (2006): Spine general. Contrast studies. In: Kirberger RM, Barr FJ: *Manual of canine and feline musculoskeletal imaging*. BSAVA 86-88
- Kishimoto M., Yamada K., Ueno H., Kobayashi Y., Wisner E.R. (2004): Spinal cord effects from lumbar myelographic injection technique in the dog. *J Vet Med Sci* 66 (1) 67-69
- Klide A.M. (1976): Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res* 37 127-131
- Kosteljanetz M. (1987): Intracranial pressure: cerebrospinal fluid dynamics and pressure-volume relations. *Acta Neurol Scand*. 111 (suppl) 1-23
- Langfitt, T. W. (1969) Increased intracranial pressure. *Clinical Neurosurgery*, 16 436–471
- Levine G.J., Levine J.M., Budke C.M., Kerwin S.C., Au J., Vinayak A., Hettlich B.F., Slater M.R. (2009): Description and repeatability of a newly developed spinal cord injury scale for dogs. *Prev Vet Med* 89 (1-2) 121-127
- Lewis D.D., Hosgood G. (1992): Complications associated with the use of iohexol for myelography of the cervical vertebral column in dogs: 66 cases (1988-1990). *J Am Vet Med Assoc* 200 1381-1384
- Löfgren J., von Essen C., Zwetnow N.N. (1973): The pressure-volume curve of the cerebrospinal fluid space in dogs. *Acta Neurol Scand* 49 (5) 557-574
- Löfgren J., Zwetnow NN. (1973): Cranial and spinal components of the cerebrospinal fluid pressure-volume curve. *Acta Neurol Scand* 49 (5) 575-585
- Lundberg, N. (1960) Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Neurol Scand*, 36 (Suppl. 149), 1–193
- Marmarou A., Shulman K., Rosende R.M. (1978): A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*. 48 (3) 332-344
- Marmarou A. (1973): A theoretical model and experimental evaluation of the cerebrospinal fluid

system (Thesis). Philadelphia: Drexel University 1-132

McPherson R.W., Brian J.E., Traystman R.J. (1989): Cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide in dogs with 1.4% and 2.8% isoflurane. *Anesthesiology* 70 843-850

McPherson R.W., Traystman R.J. (1988): Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology* 69 493-499

Miller, J. D., Garibi J. (1972) Intracranial volume/pressure relationships during continuous monitoring of ventricular fluid pressure, in *Intracranial Pressure*, (eds M. Brock and H. Dietz), Springer-Verlag, Berlin, 270–274

Newberg L.A., Milde J.H., Michenfelder J.D. (1984): Systemic and cerebral effects of isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 60 541-546

Nishimori C., Nunes N., Leite A.V., de Paula D.P., de Rezende M.L., de Souza A.P., dos Santos P.S.P. (2005): Propofol or sevoflurane upon haemodynamic variables in dogs submitted to subarachnoid administration of iohexol. *Cienc Rural* 35 1345-1350

Novak G., Digel C., Burns B., James A.E. (1974): Cerebrospinal fluid pressure measurements and radioisotope cisternography in dogs. *Lab Anim.* 8 (1) 85-91

Parry A.T., Harris A., Upjohn M.M., Chandler K., Lamb C.R. (2010): Does choice of imaging modality affect outcome in dogs with thoracolumbar spinal conditions? *J Small Anim Pract* 51 (6) 312–317

Plöchl W., Cook D.J., Orszulak T.A., Daly R.C. (1988): Critical cerebral perfusion pressure during tepid heart operations in dogs. *Ann Thorac Surg* 66, 118 –124.

Praestholm J., Moller S. (1977): Cardiovascular reactions to myelography with watersoluble contrast media. *Neuroradiology* 13 195-199

Roberts R.E., Selcer B.A. (1993): Myelography and epidurography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 23 (2) 307-329

Robertson I., Thrall D.E. (2011): Imaging dogs with suspected disc herniation: pros and cons of myelography, computed tomography, and magnetic resonance. *Vet Radiol Ultrasound* 52 (1 suppl 1) 81-84

Romesburg J., Ragozzino M. (2009): Aseptic meningoencephalitis after iohexol CT myelography. *AJNR Am J Neuroradiol* 30 (5) 1074-1075

Shapiro K., Marmarou A., Shulman K. (1980): A method for predicting pressure-volume index in normal patients. In: Shulman K, Marmarou A, Miller JD, Becker DP, Hochwald GM, Brock M, eds. *Intracranial Pressure. IV.* Berlin, Germany: Springer; 85-90

Shapiro K., Marmarou A. (1982): Clinical applications of the pressure-volume index in treatment of pediatric head injuries. *J Neurosurg.* 56 (6) 819-825

- Shlamovitz G.Z., Shah N.R. (2011): Lumbar puncture. Medscape reference. 2011. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/80773-overview#showall>
- Shores A. (1985): A review of the effects of anesthetic agents on cerebral blood flow and intracranial pressure in the dog. *Vet Surg* 14 257-263
- Simpson S.T., Reed R.B. (1987): Manometric values for normal cerebrospinal fluid pressure in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 23 629-632
- Steffey E.P., Howland J. (1977): Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 38 1833-1836
- Steiner L.A., Andrews J.D. (2006): Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth* 97 26–38
- Stowater J.L., Kneller S.K. (1979): Clinical evaluation of metrizamide as a myelographic agent in the dog. *J Am Vet Med Ass* 175 (2)191-195
- Tipold A (2003) In: *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment*, K.G. Braund (Ed.) Publisher: International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)), Ithaca, New York, USA.
- Umamaheswara Rao G.U. (2007): Cerebral perfusion pressure based management of traumatic brain injury. *Internet J Anesthesiol.* 2007;12 Available from: [http://www.ispub.com/journal/the\\_internet\\_journal\\_of\\_anesthesiology/volume\\_12\\_number\\_1\\_1/article\\_printable/cerebral\\_perfusion\\_pressure\\_based\\_management\\_of\\_traumatic\\_brain\\_injury.html](http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_anesthesiology/volume_12_number_1_1/article_printable/cerebral_perfusion_pressure_based_management_of_traumatic_brain_injury.html)
- van Bree H., van Rijssen B., van Ham L. (1991): Comparison of nonionic contrast agents iohexol and iotrolan for cisternal myelography in dogs. *Am J Vet Res.* 52 (6) 926-933
- Wan W.H., Ang B.T., Wang E. (2008): The Cushing Response: A case for a review of its role as a physiological reflex. *J Clin Neurosci* 15 223–228
- Wheeler S.J., Davis J.V. (1985) Iohexol myelography in the dog and cat: a series of one hundred cases, and a comparison with metrizamide and iopamidol. *J Small Anim Pract* 26 247-256
- Widmer W.R., Blevins W.E., Jakovljevic S., Teclaw R.F., Han C.M., Hurd C.D. (1992): Iohexol and iopamidol myelography in the dog: a clinical trial comparing adverse effects and myelographic quality. *Vet Radiol Ultrasound* 33 (6) 327-333
- Widmer W.R., Thrall D.E. (2007): Myelography. In: Thrall DE, ed. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 194-196

## 10. A DOKTORI KUTATÁS EREDMÉNYEINEK KÖZLÉSEI

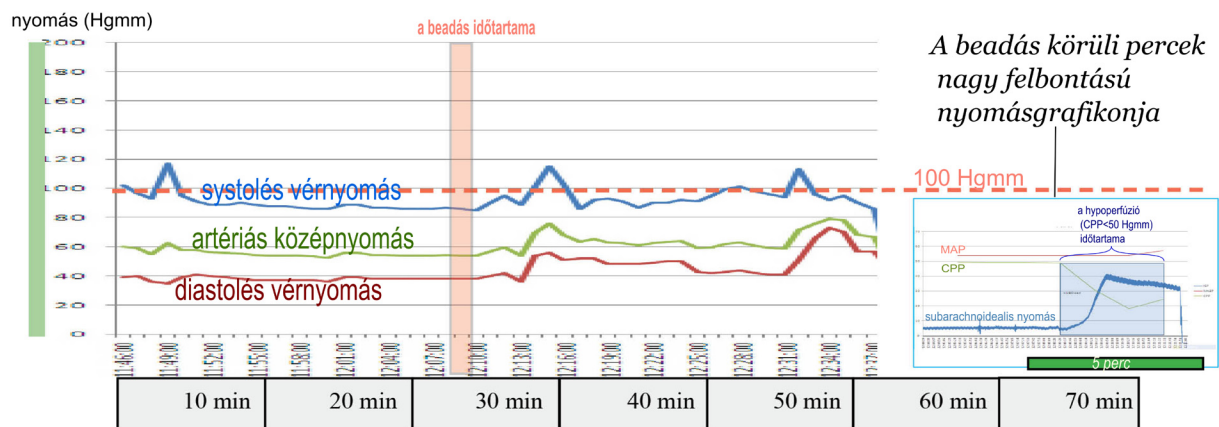
A doktori kutatás témájához kapcsolódó, lektorált, impakt faktoral bíró tudományos folyóiratban megjelent/elfogadott publikációk:

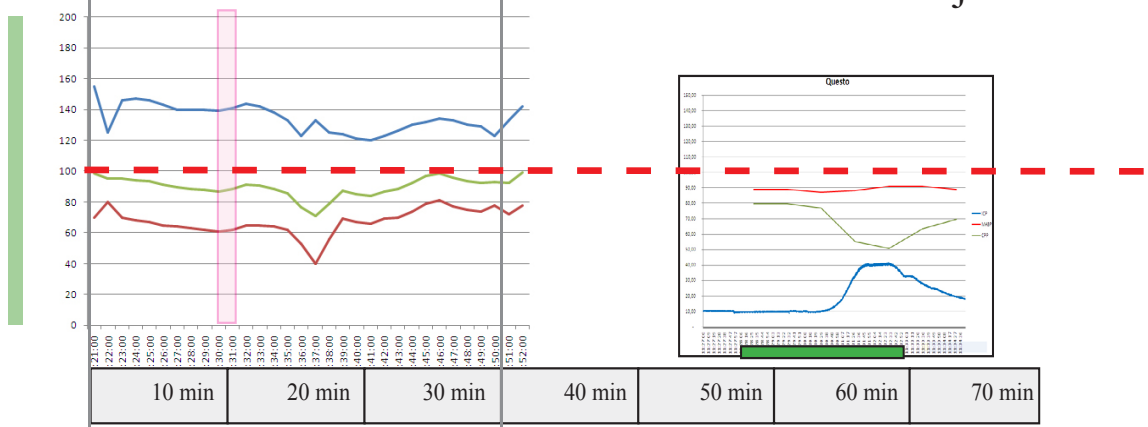
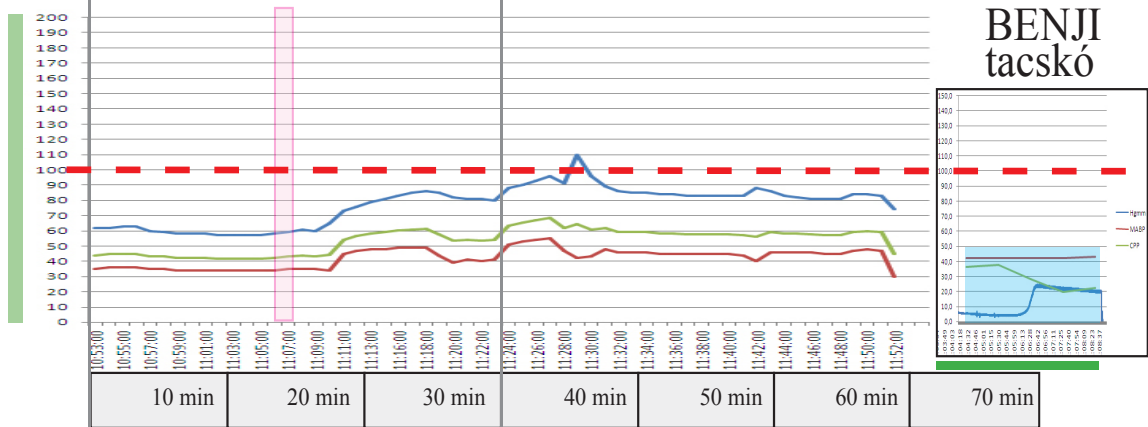
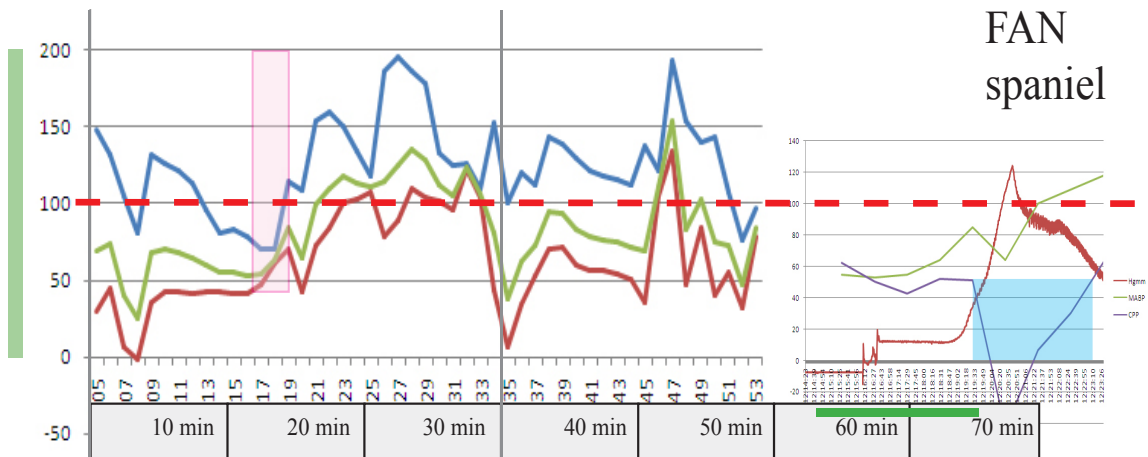
1. Arany-Tóth A., Csébi P., Jensen H.S., Németh T.(2008): A liquornyomás mérése mielográfia alatt kutyában. Klinikai előtanulmány. Magyar Állatorvosok Lapja, 10 (130) 698-703 IF: 0,088
2. Arany-Tóth A, Csébi P., Reiczigel J., Németh T. (közlésre elfogadva: 2011): Subarachnoid pressures and cardiorespiratory parameters during cisternal myelography in isoflurane anaesthetized dogs. J Vet Anaesth Analg, IF: 1,290
3. Arany-Tóth A, Csébi P., Reiczigel J., Sére V., Németh T. (közlésre elfogadva: 2012): Pressure-volume index-based volume calculation of contrast medium for atlanto-occipital myelography in dogs. Vet Radiol Ultrasound, IF: 1,107



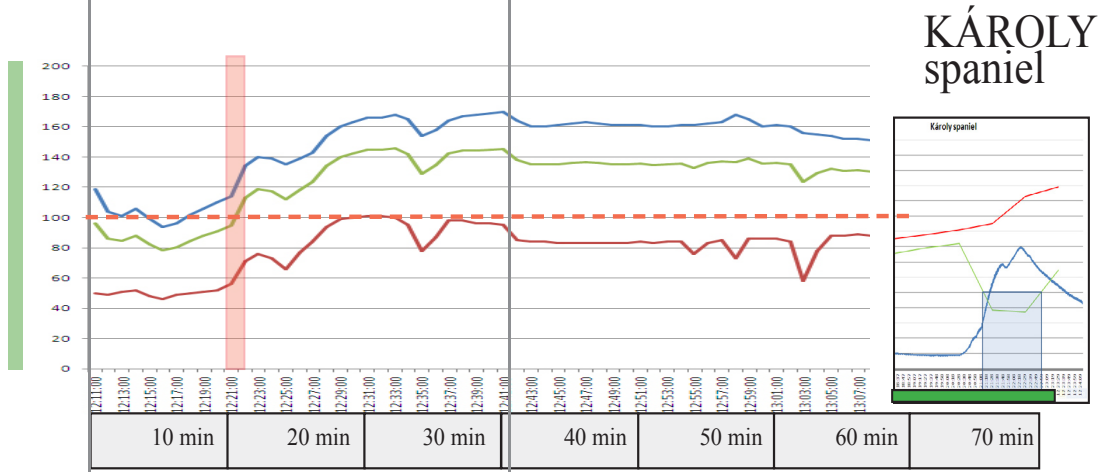
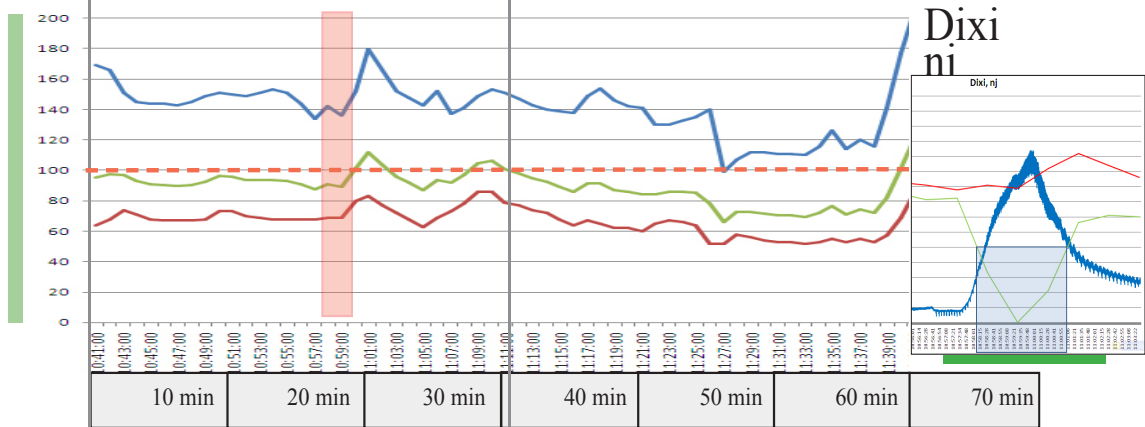
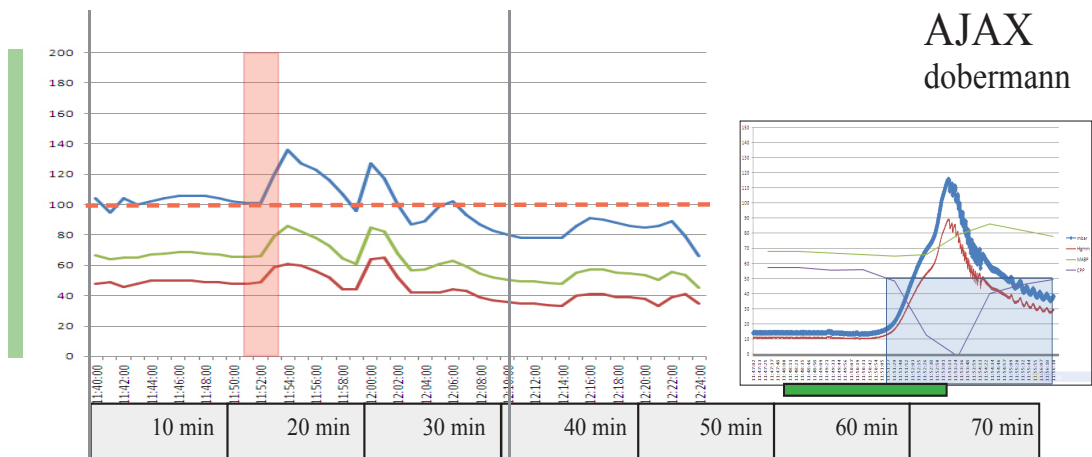
## 11. MELLÉKLETEK

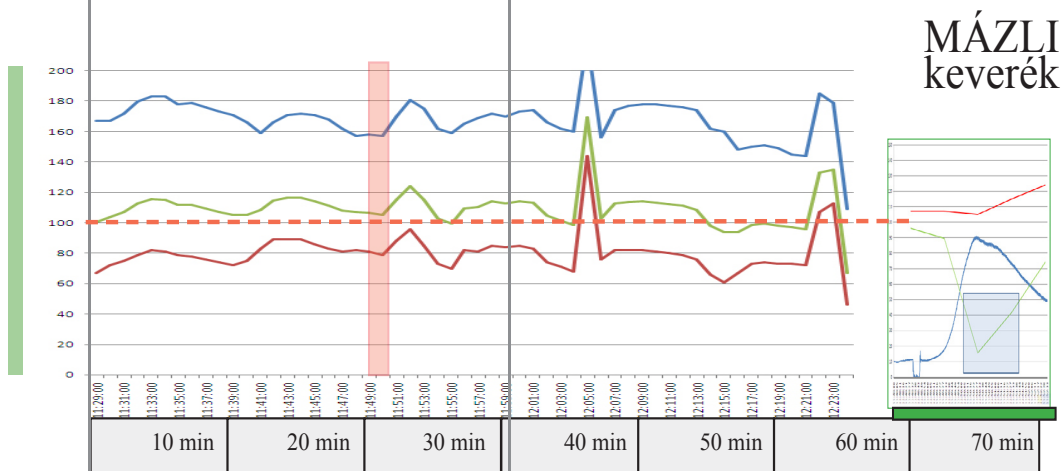
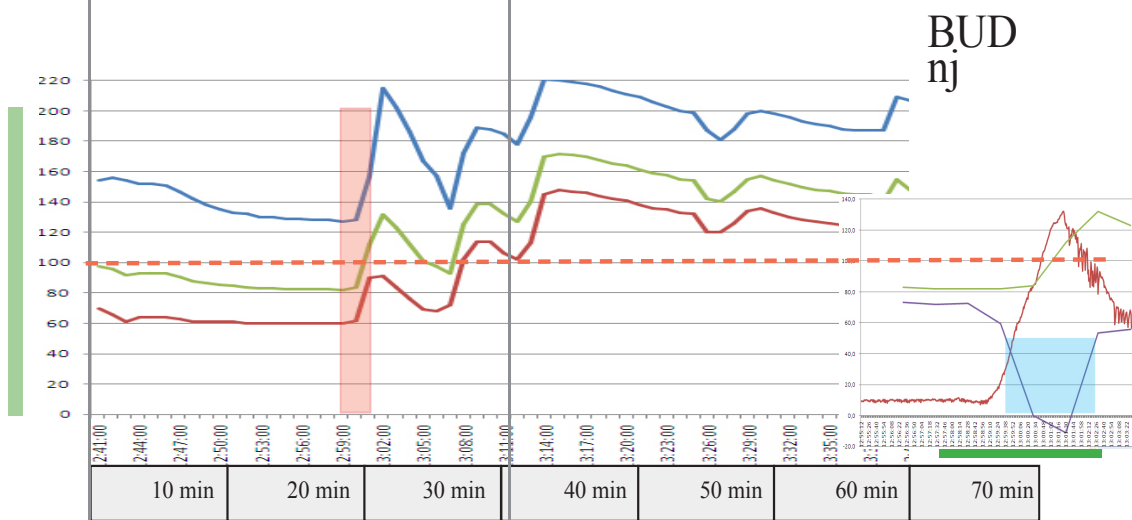
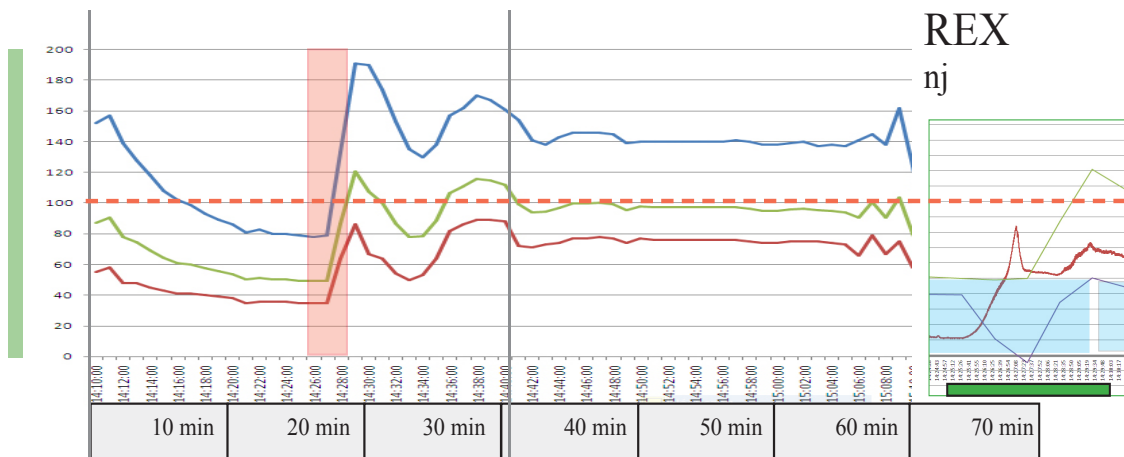
A mellékletek c. fejezetben az egyes állatok beavatkozás alatti vérnyomásgrafikonjai láthatók. A kontrasztbeadás körüli percek nagy időfelbontású grafikonján a MAP, CPP és SaP értékek is feltüntetésre kerültek. Az alábbi ábra segítséget kíván nyújtani a grafikonok értelmezéséhez.

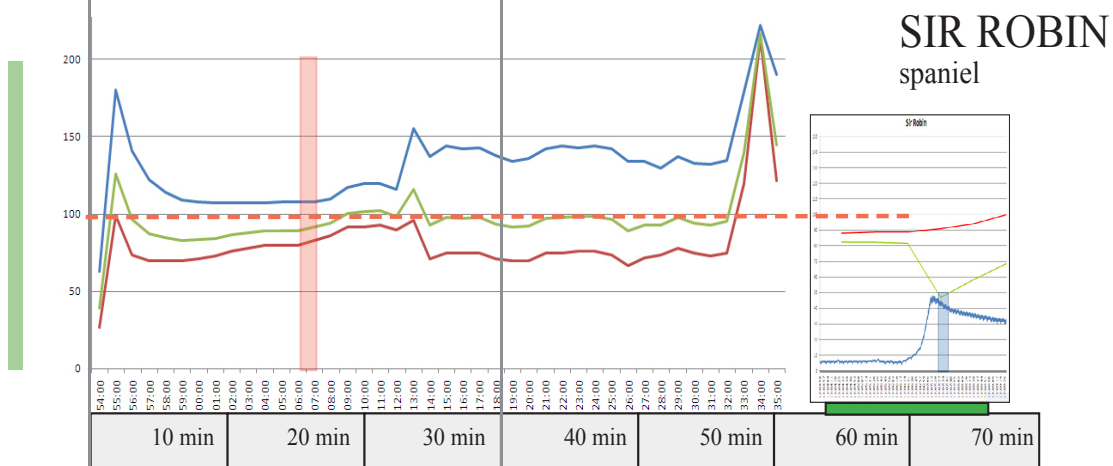
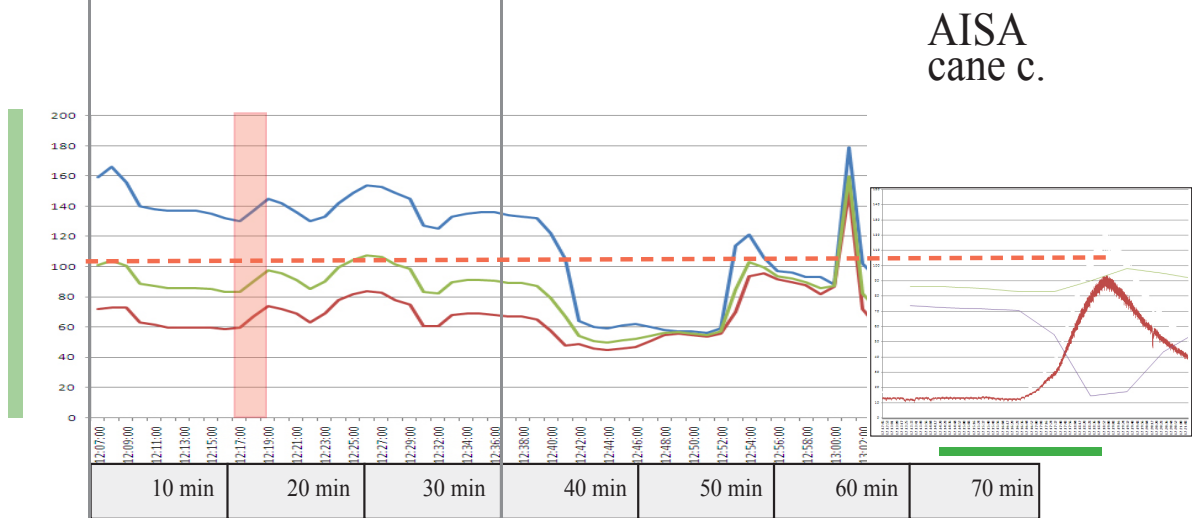
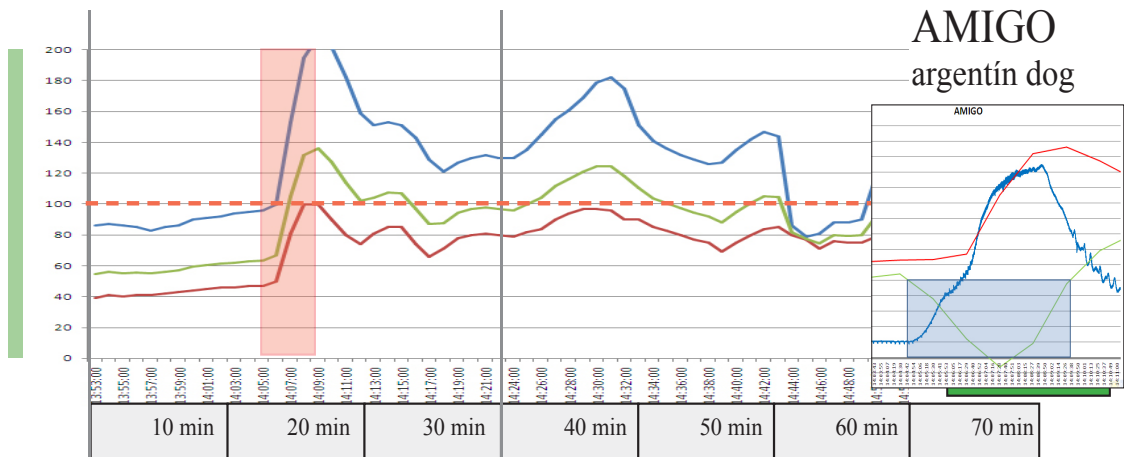


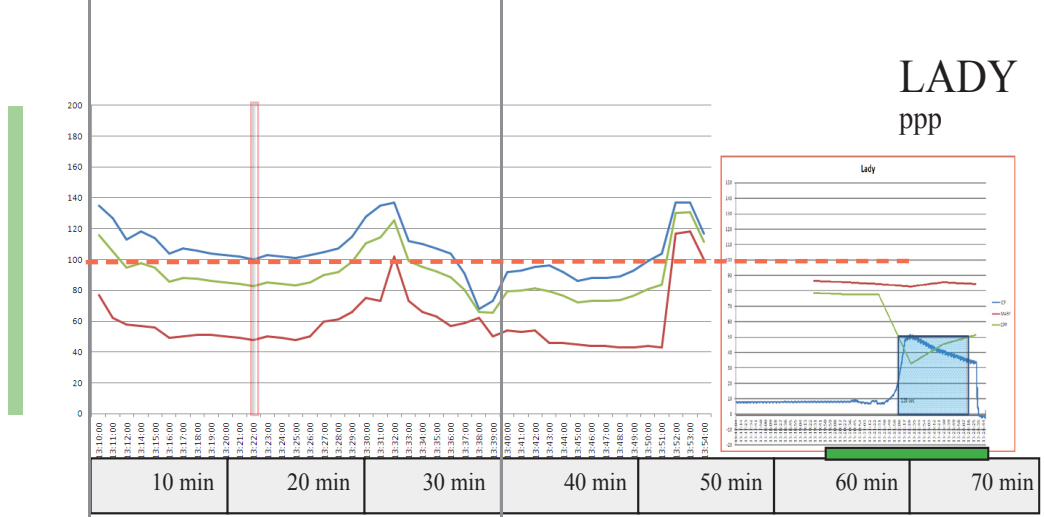
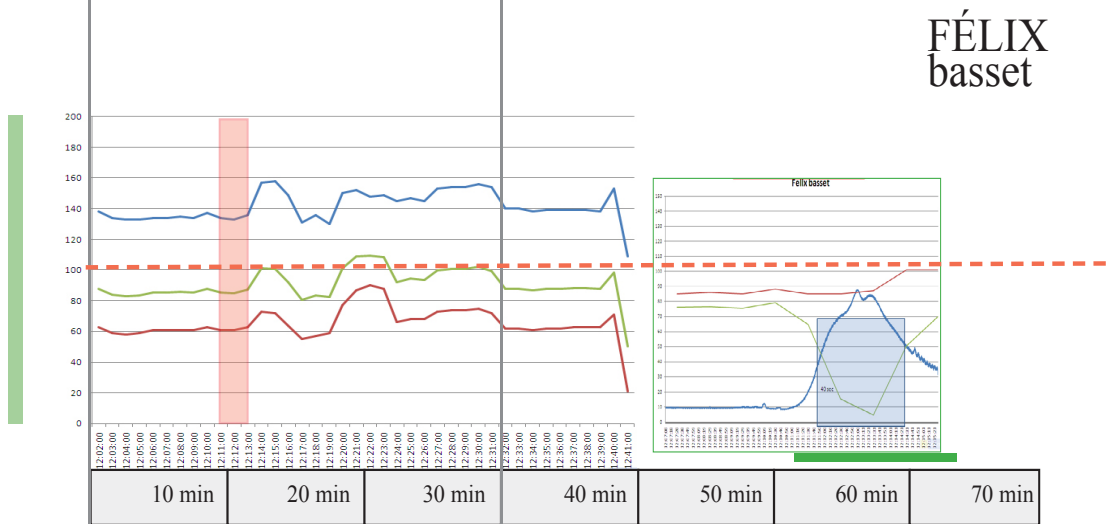
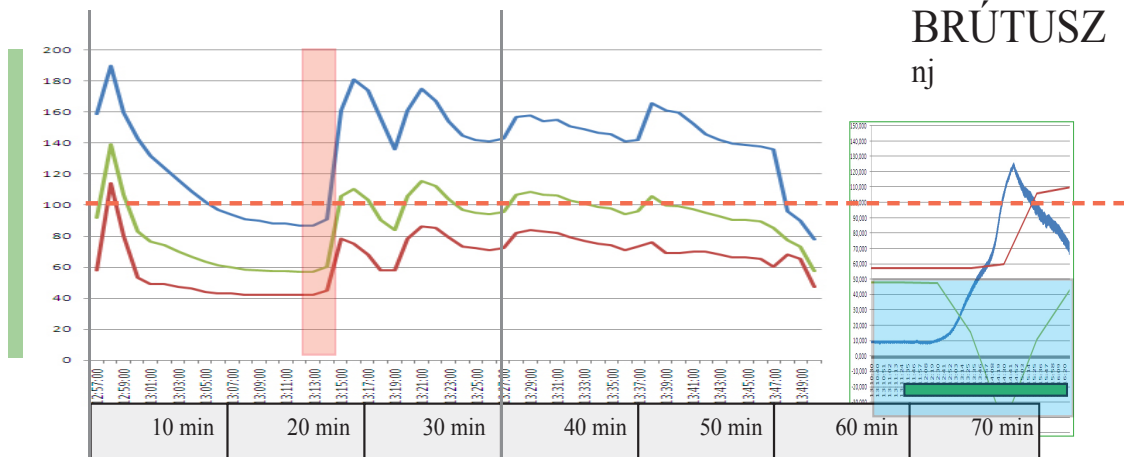


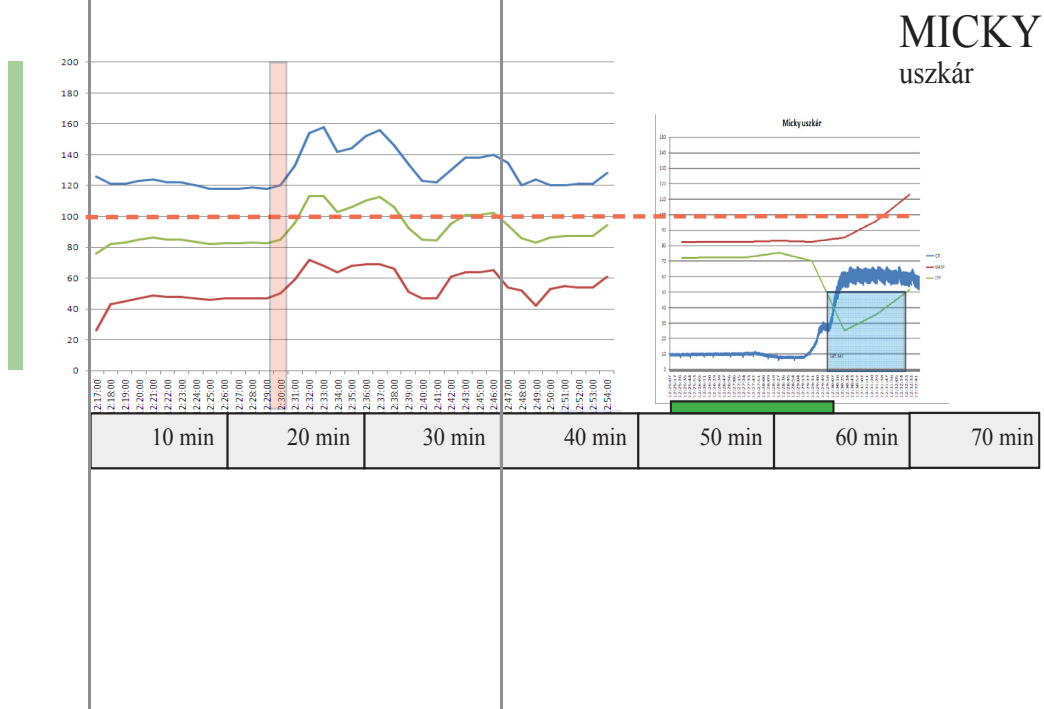
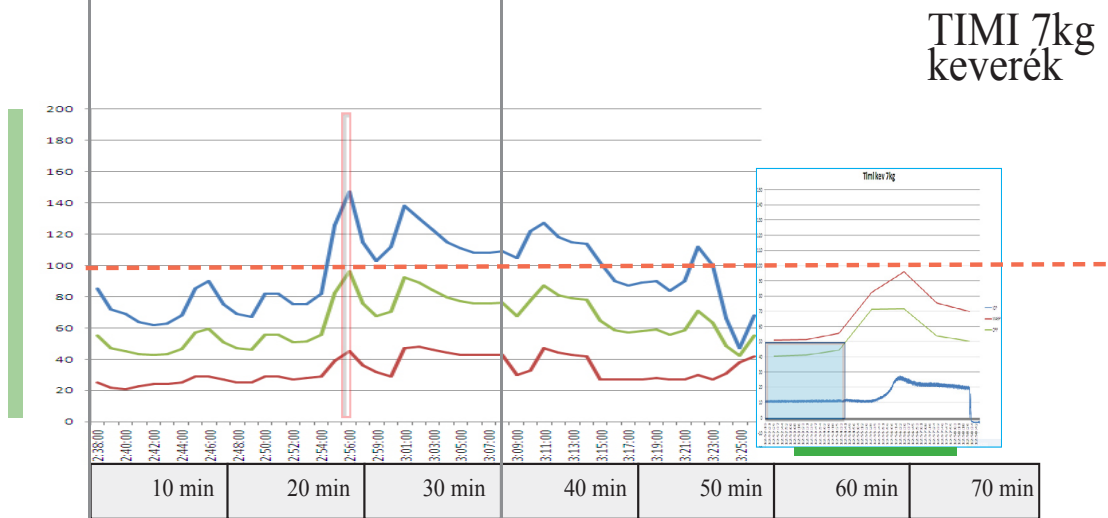
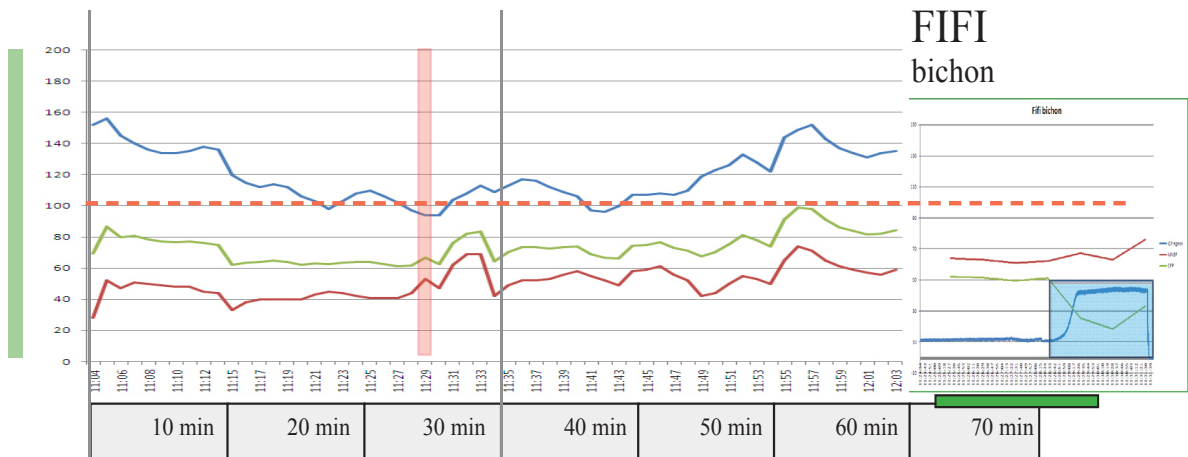




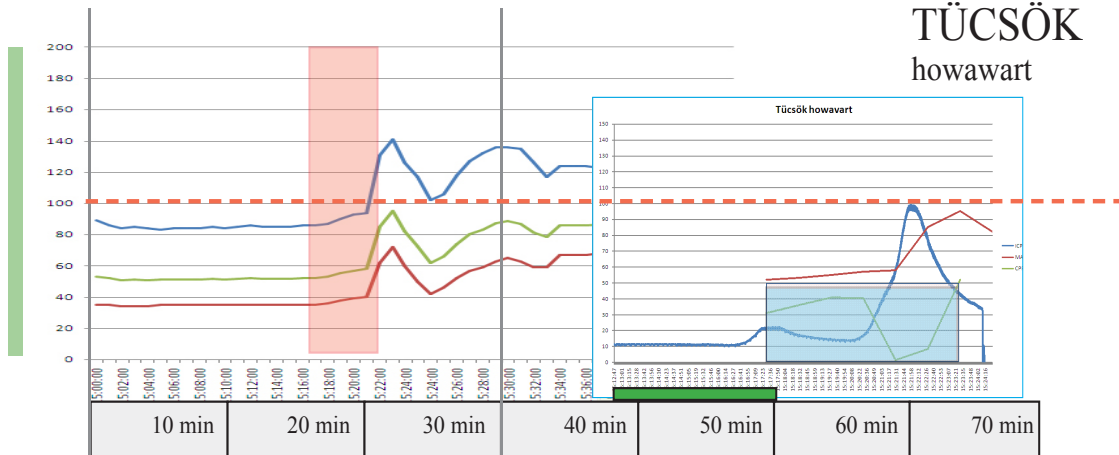




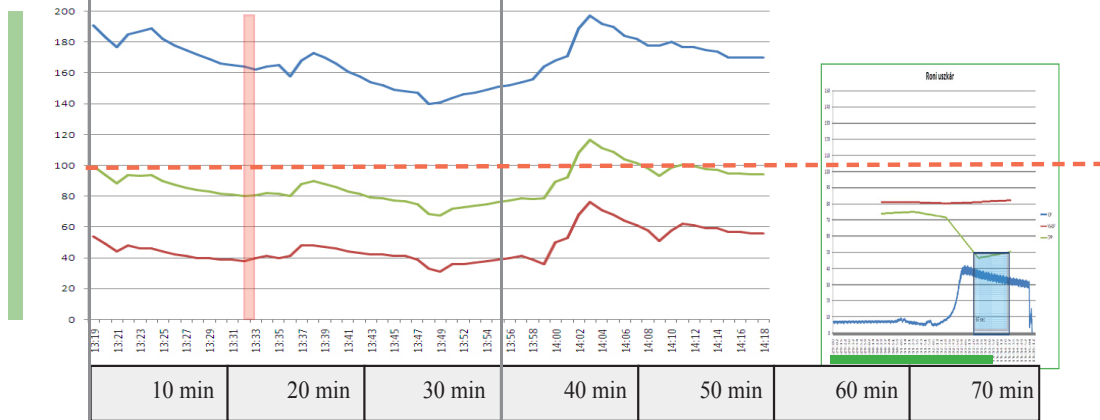




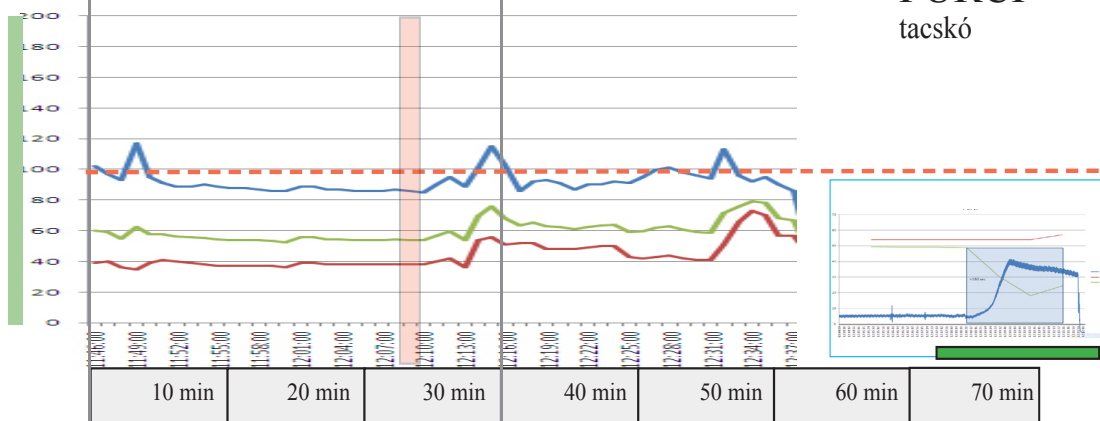
## TÜCSÖK howavart

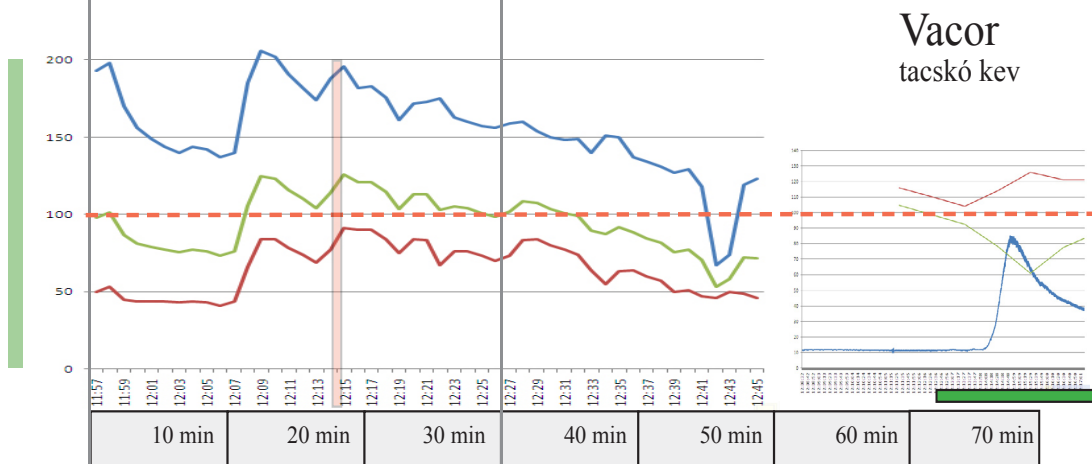
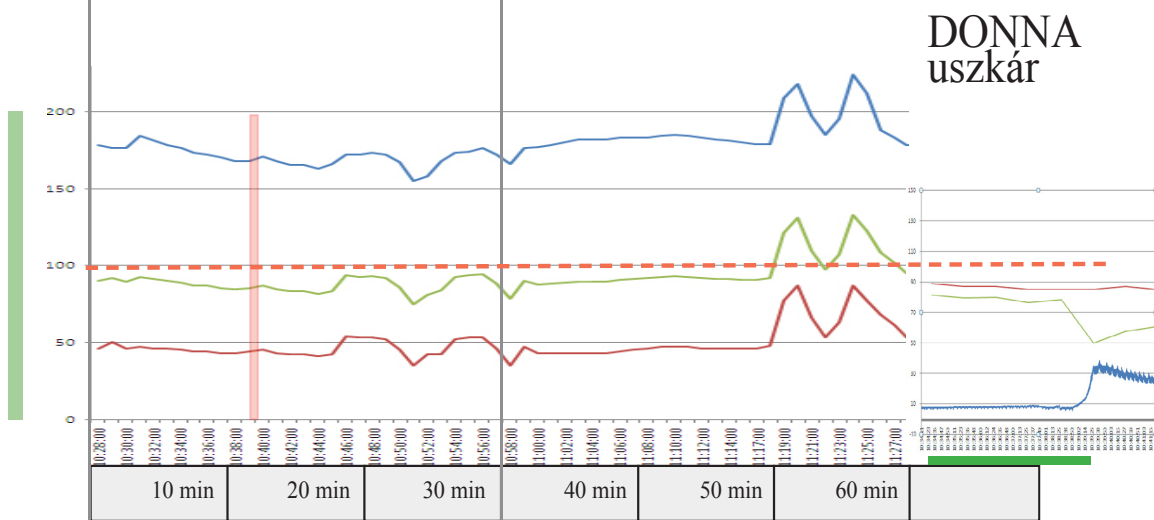
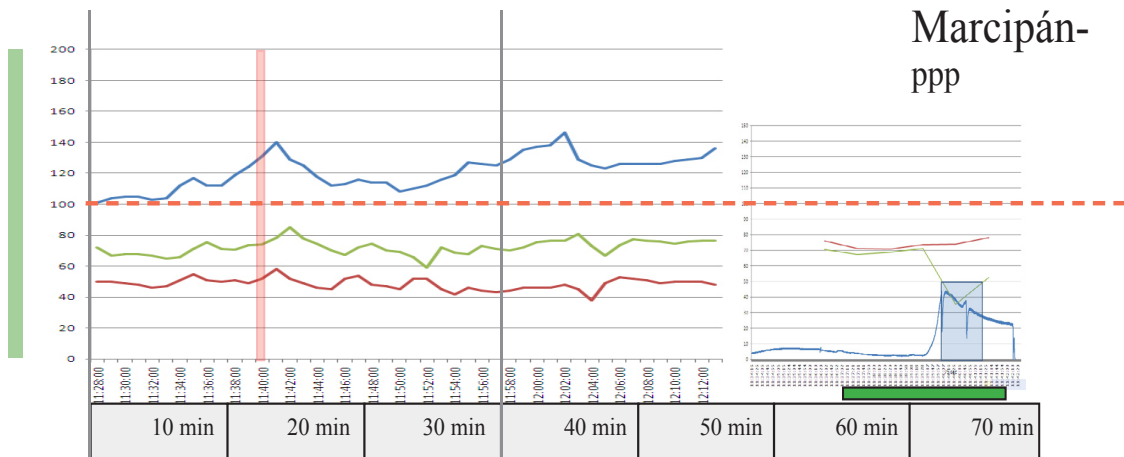


## ROCKY uszkár

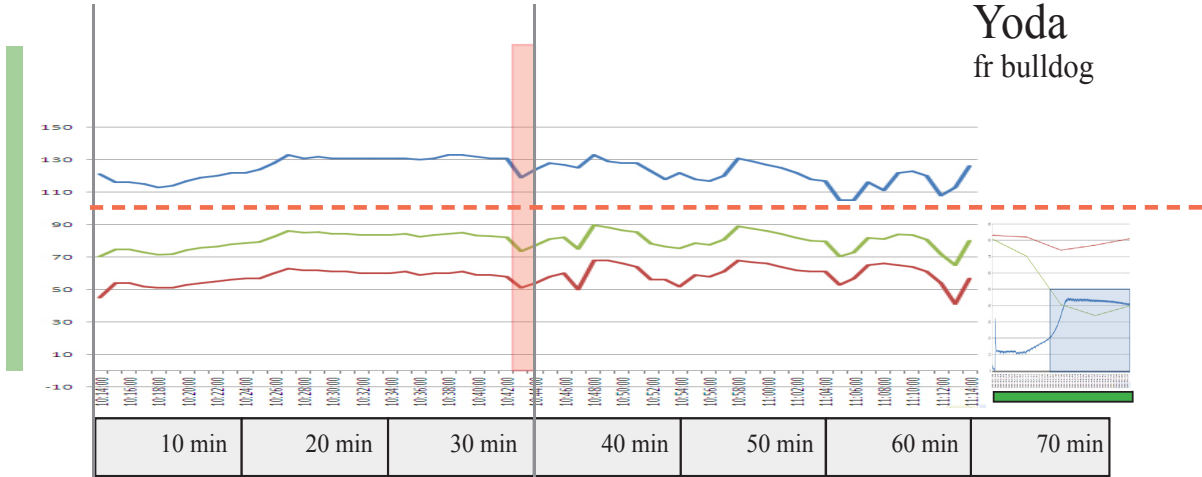


## PURCI tacsó

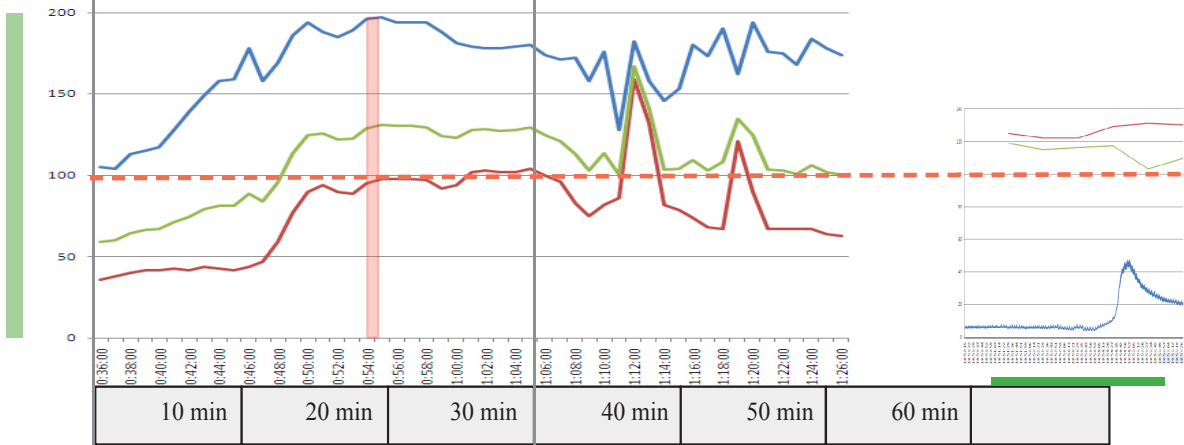




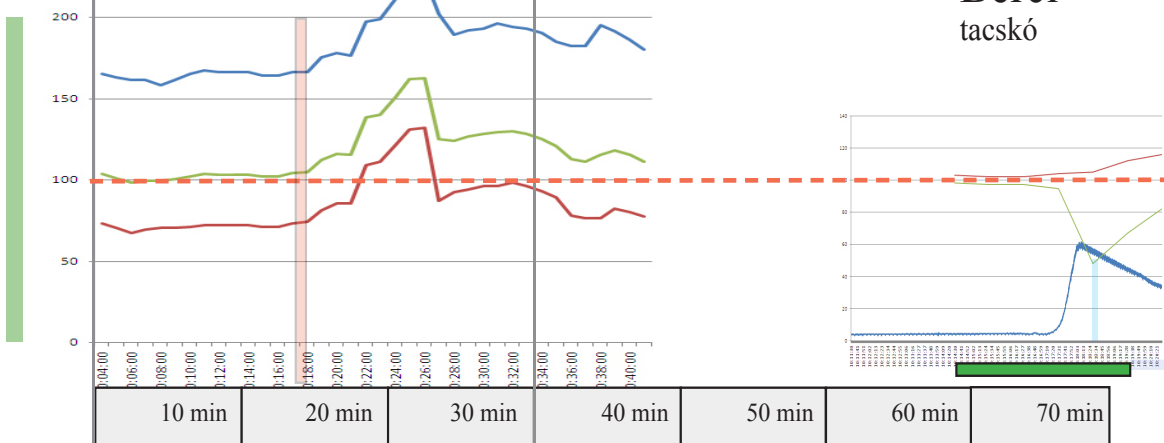
### Yoda fr bulldog



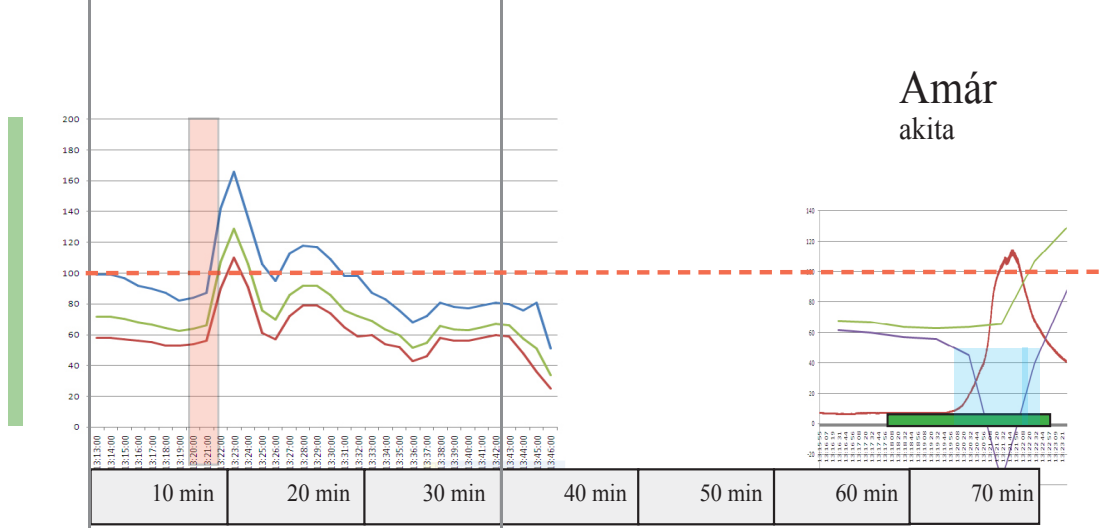
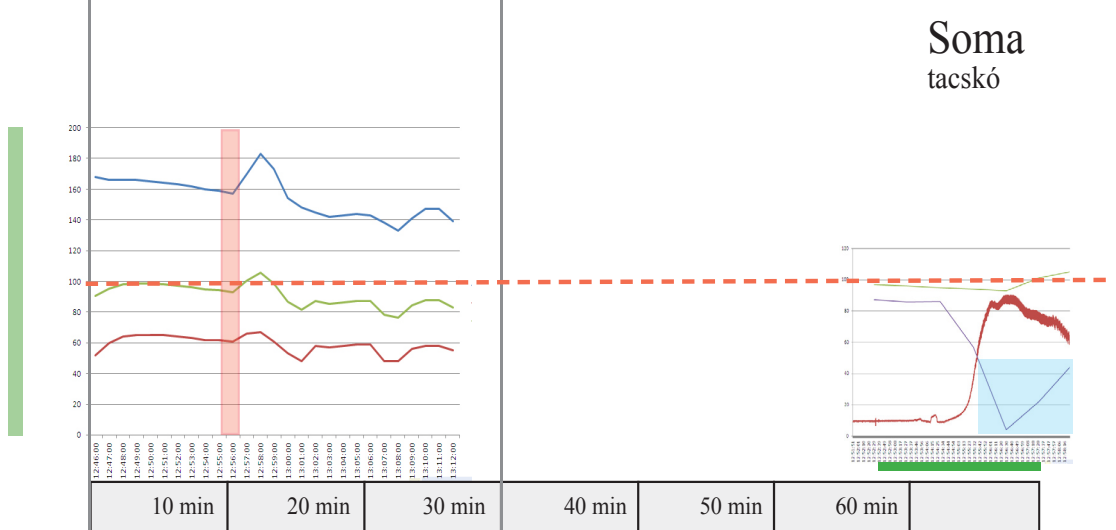
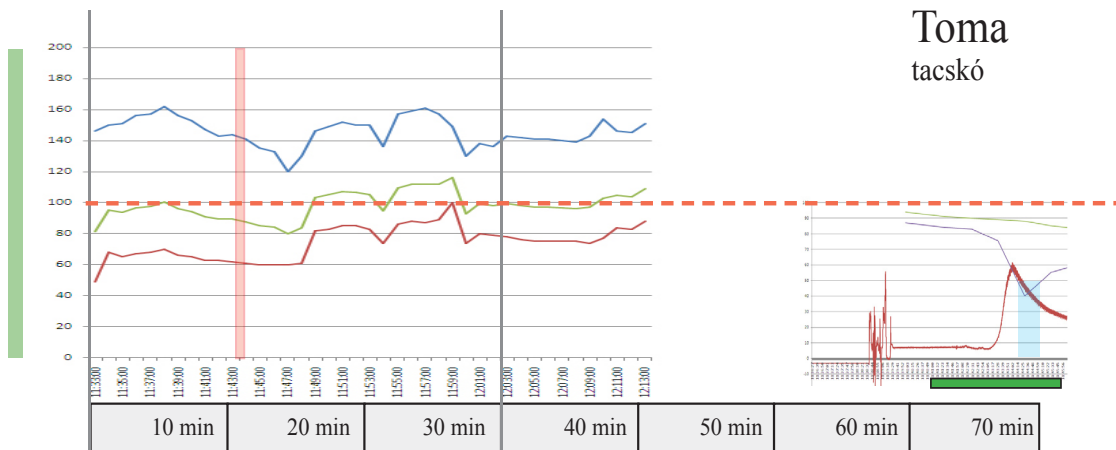
### Bandita shi-tzu



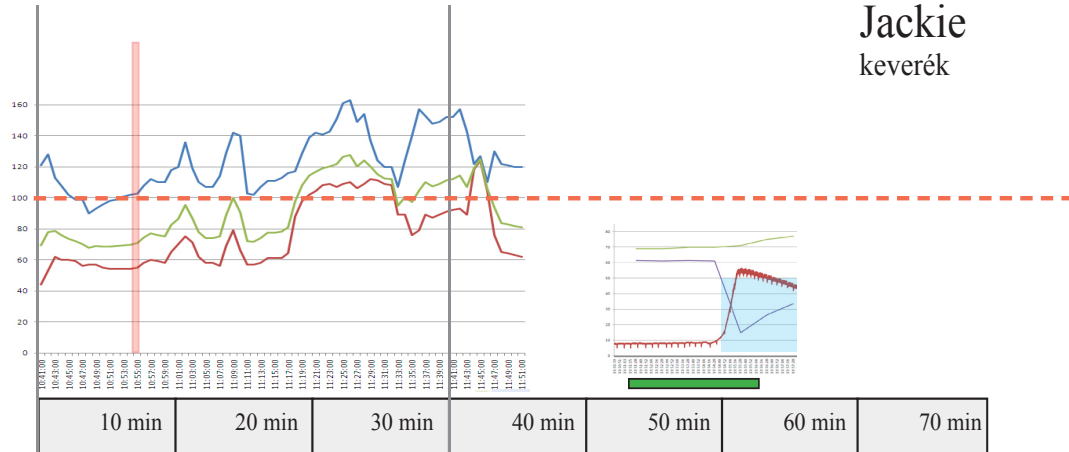
### Berci tacsó





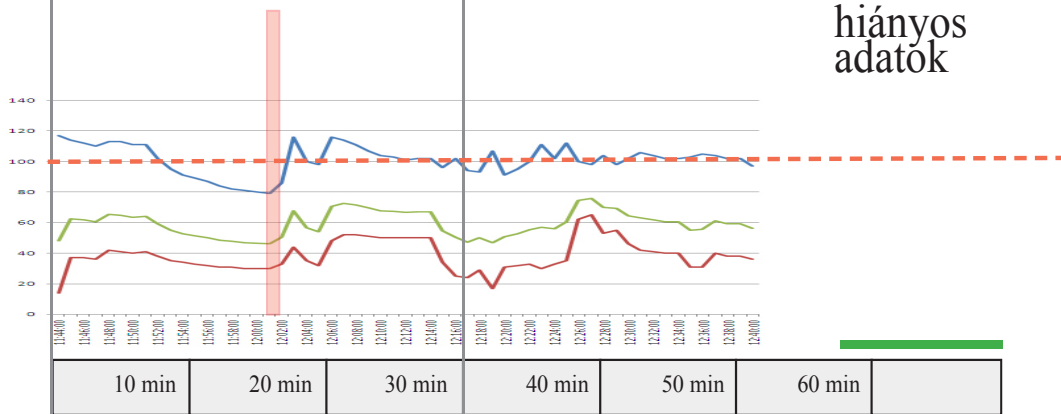


## Jackie keverék

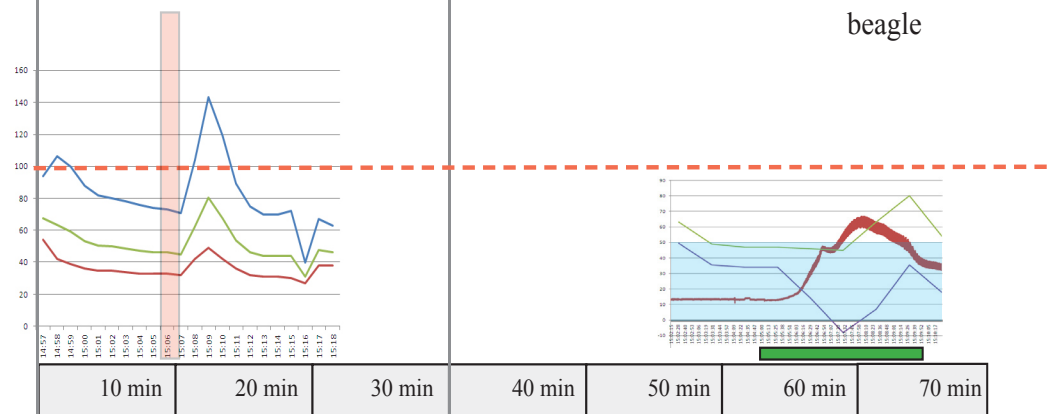


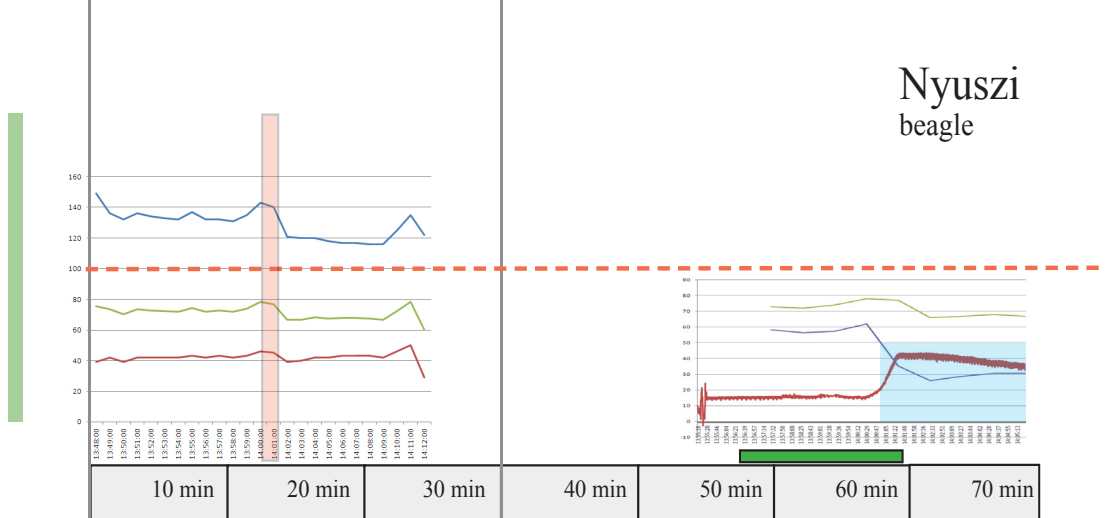
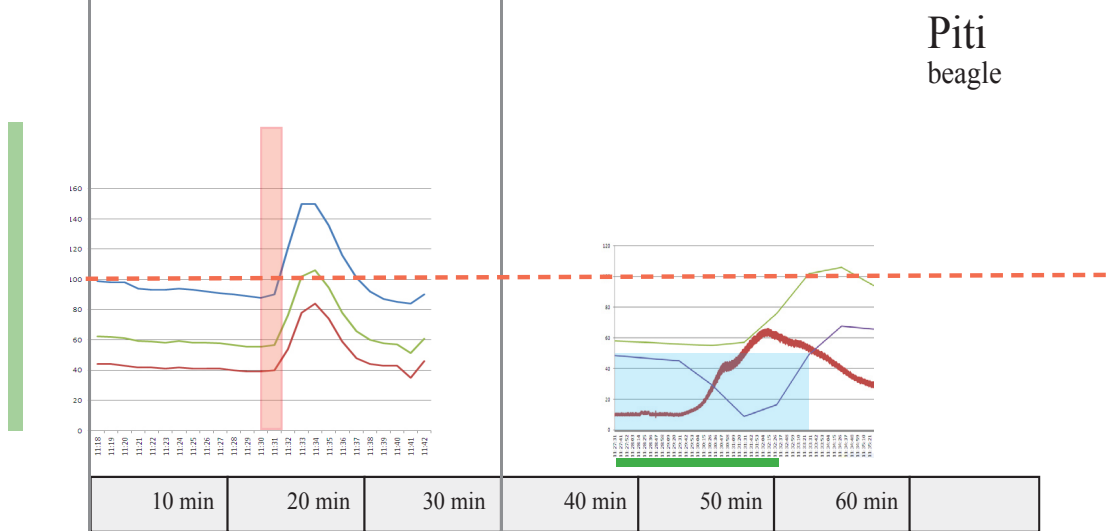
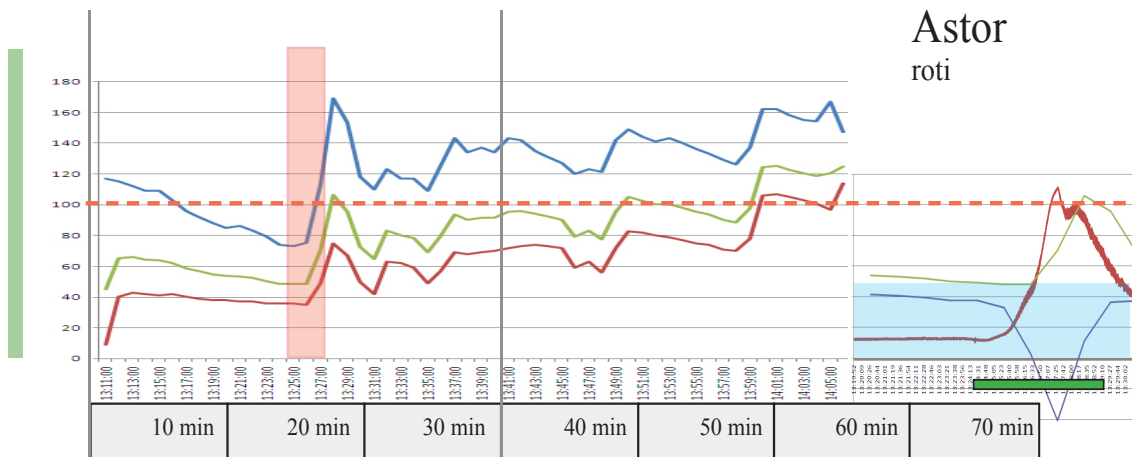
## Tekergő keverék

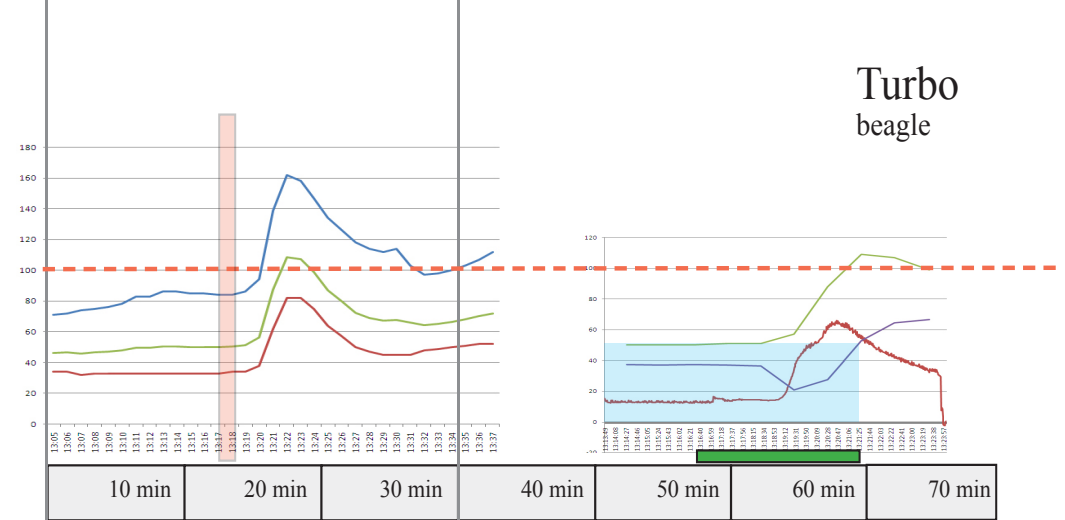
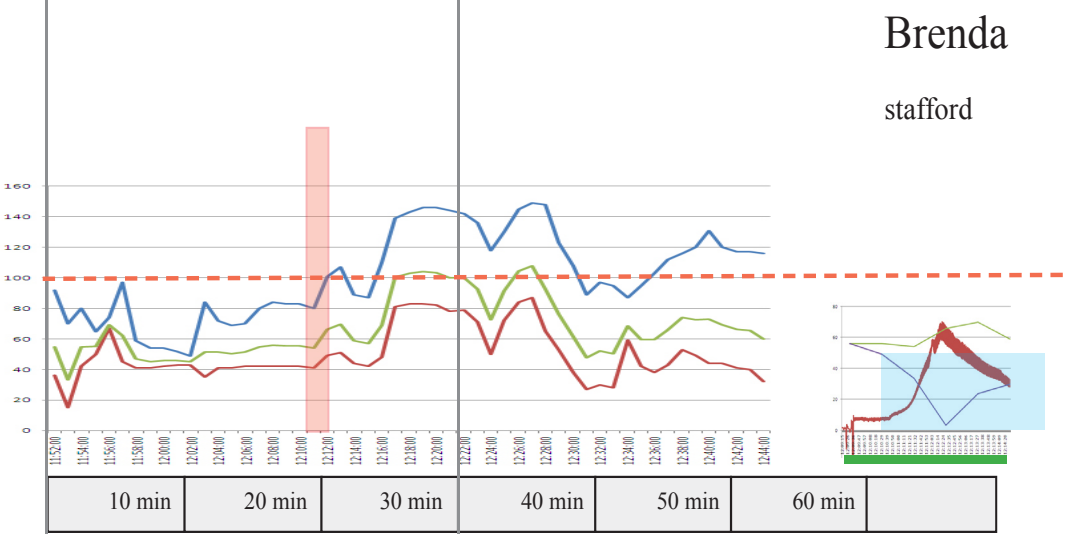
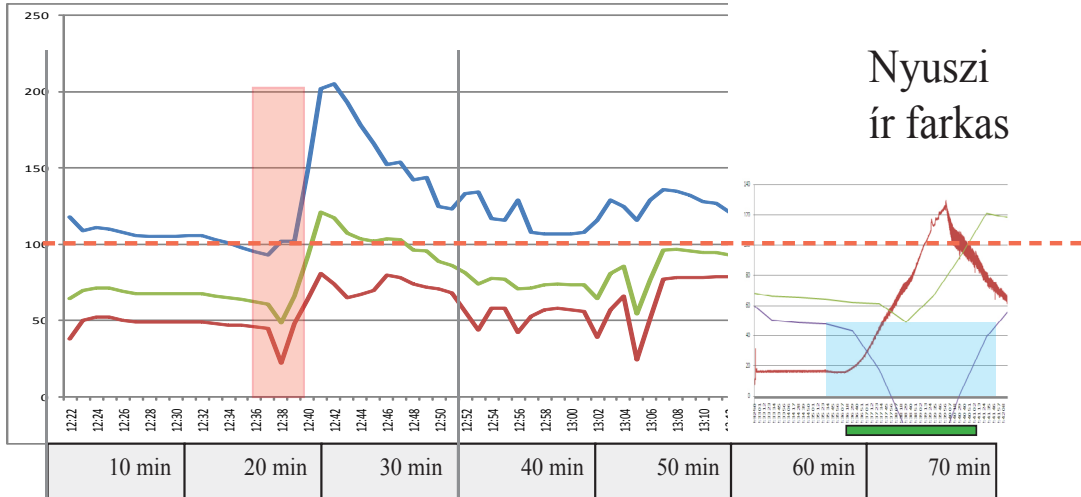
hiányos  
adatok

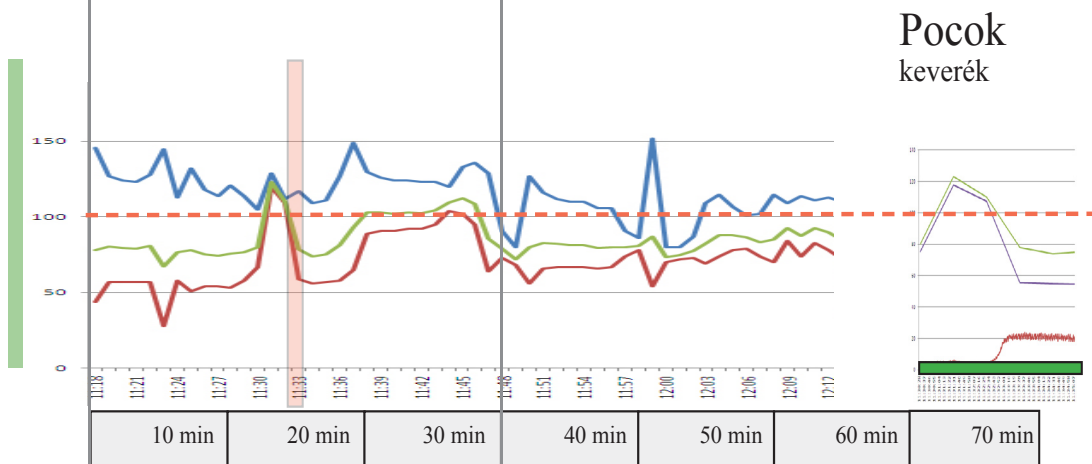
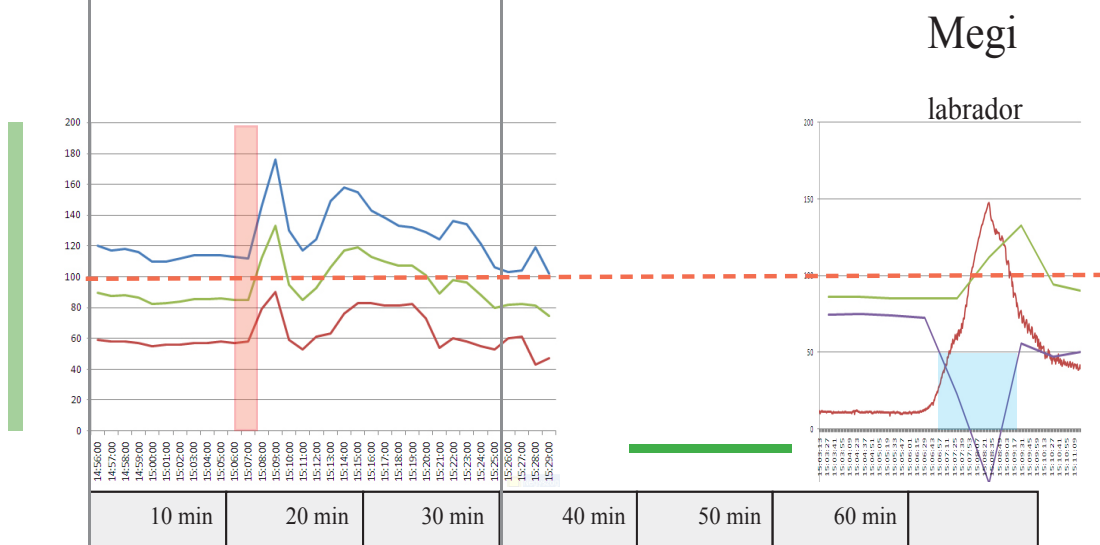
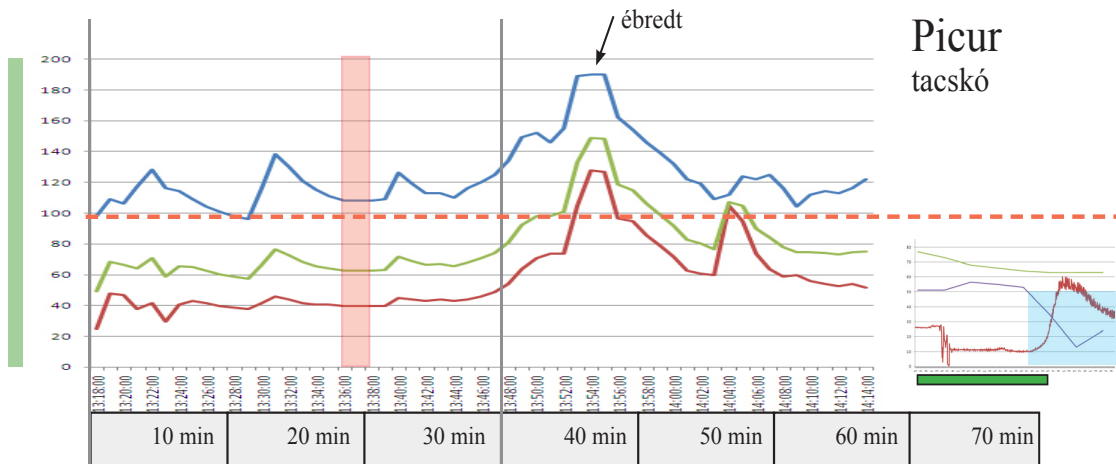


## Füles beagle









????



## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet:

- **Németh Tibornak**, témavezetőmnek támogatásáért, tanácsaiért, és ösztökélő keresztkérdéseiért
- **Dóczi Tamás** professzornak, gondolatébresztő javaslataiért
- **Ivan Leslie** professzornak, készséges hozzáállásáért és hasznos szakmai észrevételeiért
- a Radiológiai Osztály dolgozóinak, **Kampo Józsefné Marikának**, **Opor Károlynak**, **Vörös Tamásnak** a vizsgálatok során nyújtott segítségükért és kötélidégzetükért
- **John P. Kastelicnek** a publikációk elkészítéséhez adott általános és konkrét tanácsaiért és segítőkész hozzáállásáért
- **Susan Atkins** és **Eleanor Flynn** ex-gyakornokoknak, az angol nyelvű publikációk és revizori csatározások nyelvi és stilisztikai korrekciójáért
- **Reiczigel Jenőnek**, a statisztika elemzésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért
- **Oláh Editnek**, **Orbán Évának**, **Pádár Évának** és a SZIE ÁOTK könyvtár többi dolgozójának, amiért emberfeletti nyugalommal állták zaklatásaimat az újabb és újabb cikkek miatt
- **Sére Viktória** kolléganőmnek az aneszteziológiai munkában nyújtott segítségéért, ötleteiért és tanácsaiért
- **Csébi Péter** kollégámnak a közös ötletelésekért
- és legfőképpen **családomnak**, akik mindenkinél nagyobb áldozatot hozták azért, hogy ez a munka elkészülhessen