FUNKCIJA WILLISOVOG KRUGA U ATENUACIJI PULSNIH VALOVA

Vrselja, Zvonimir

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:829395

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zvonimir Vrselja

FUNKCIJA WILLISOVOG KRUGA U ATENUACIJI PULSNIH VALOVA

Doktorska disertacija

Osijek, 2014.godina

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zvonimir Vrselja

FUNKCIJA WILLISOVOG KRUGA U ATENUACIJI PULSNIH VALOVA

Doktorska disertacija

Osijek, 2014.godina

Mentor rada: prof.dr.sc. Radivoje Radić

Komentor rada: doc.dr.sc. Goran Ćurić

Rad ima 57listova.

Whenever a theory appears to you as the only possible one, take this as a sign that you have neither understood the theory nor the problem which it was intended to solve.

Karl Popper

SADRŽAJ

1. Uvod....1
1.1. Kritički osvrt na kompenzatornu funkciju Willisovog kruga....2
1.2. Cirkulacija i tlak pulsa (pulsni val)....6
1.3. Intenzitet pulsnog vala....7
1.4. Refleksija pulsnog vala....8
1.5. Tlakovi arterijskog sustava....8
1.6. Moždana autoregulacija....10
1.7. Strukturalna i funkcijska svojstva moždanih arterija....10
1.8. Moždani protok prilikom fizičkog napora....13
1.9. Moždana cirkulacija i lubanjska popustljivost....14
1.10. Moždane arterije i hidraulički šok....15
1.11. Asinkroni dolazak pulsnih valova u lubanjsku šupljinu....17
1.12. Uloga komunikantnih arterija....17
2. Hipoteza....19
3. Cilj....20
4. Ispitanici i metode....21
4.1. Ispitanici....21
4.2. Ultrazvuk i elektrokardiografija u svrhu određivanja vremena dolaska pulsnog vala....21
4.3. Određivanje vremena prolaska pulsnog vala u promatranoj ravnini....21
4.4. Mjerenje debljine tunike intime i tunike medije zajedničke karotidne arterije....22
4.5. 3D modeliranje Willisovog kruga....23
4.6. Računalne simulacije tlaka pulsa u Willisovom krugu....25
4.6.1. Okolišni uvjeti....25
4.6.2. Vremenski ovisne simulacije fronte tlaka pulsa....25
4.6.3. Asinkronija pulsnih valova....27
4.7. Analiza oblika pulsnog vala....27
4.8. Epistemiološka analiza funkcije Willisovog kruga....29
4.9. Statistička obrada podataka....29

5. Rezultati 30
5.1. Ispitanici i ultrazvučno mjerenje 30
5.2. Brzina prirasta tlaka pulsa 31
5.3. Maksimalni tlak 34
6. Rasprava 36
6.1. Osobitosti moždane cirkulacije 36
6.2. Tlak pulsa kao val 37
6.3. Asimetrija arterijskog stabla 38
6.4. Arterijska pulsatilnost i moždana cirkulacija 39
6.5. Fizika valova arterijske moždane cirkulacije 40
6.6. Pulzacije tlaka i neuralne lezije 41
6.7. Problem kompenzatorne funkcije Willisovog kruga 43
7. Zaključak 45
8. Sažetak 46
9. Summary 48
10. Literatura 50
11. Životopis 57

KRATICE

AB	Arteria basilaris
ACA	Arteria cerebri anterior
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
AcomA	Arteria communicans anterior
AcomP	Arteria communicans posterior
ACP	Arteria cerebri posterior
AV	Arteria vertebralis
B mode	Brightness mode
BPM	Broj otkucaja srca u minuti
CT	*Computed Tomography*
DICOM	*Digital Imaging and Communications in Medicine*
EKG	Elektrokardiogram
IMT	*Intima – media thickness*
KM	Anatomski cjelovit računalni model Willisovog kruga
MR	Magnetska rezonancija
MRA	MR angiografija
PM	Anatomski parcijalan računalni model Willisovog kruga bez komunikantnih arterija
UZV	Ultrazvuk
TOF	*Time of flight* angiografija

POPIS SLIKA

Slika 1.1. Anatomija i embriologija moždanog arterijskog sustava 1

Slika 1.2. Ukupni arterijski tlak prema relativnim odnosima sastavnica 9

Slika 1.3. Postotak aortalnog tlaka u ovisnosti o promjeru krvne žile 11

Slika 1.4. Orijentacija glatkomišićnih stanica u arterijskoj cirkulaciji 11

Slika 1.5. Geometrijska svojstva i grananje moždanih i preostalih sistemskih arterija 12

Slika 1.6. Lubanjska popustljivost u odnosu prema promjeni tlaka i volumena 14

Slika 4.1. Ultrazvučni prikaz unutarnje karotidne arterije uz simultani EKG 22

Slika 4.2. Ultrazvučno određivanje debljine tunike intime i tunike medije 23

Slika 4.3. Magnetska rezonantna angiografija moždanih arterija 24

Slika 4.4. Kreirani računalni modeli kompletnog i parcijalnog Willisovog kruga 25

Slika 4.5. Prikaz izračuna brzine prirasta tlaka 28

Slika 4.6. Mjerna mjesta brzine prirasta tlaka pulsa i maksimalnog tlaka 28

Slika 5.1. Prikaz prostorne distribucije tlaka pulsa u tri različita vremenska trenutka 32

Slika 5.2. Brzina prirasta tlaka pulsa 33

Slika 5.3. Maksimalne vrijednosti tlaka 35

Slika 6.1. Cerebralni angiogram učinjen digitalnom subtrakcijskom angiografijom 40

Slika 6.2. Magnetska rezonanca mozga 42

POPIS TABLICA

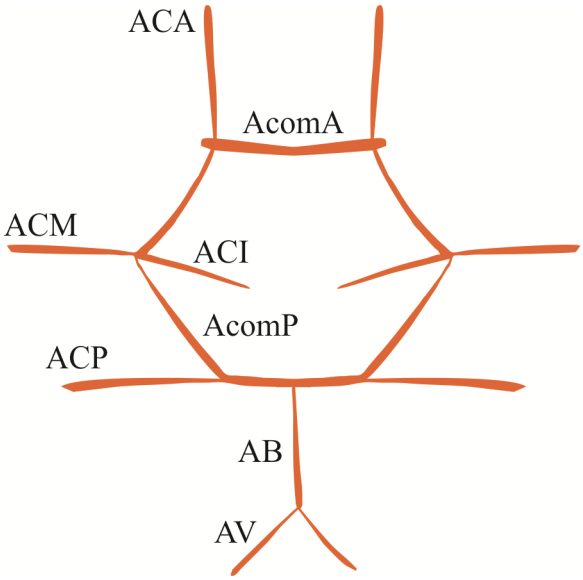
Tablica 1.1. Cjelovitost Willisovog kruga u različitim populacijama 6

Tablica 4.1. Oblici ulaznih valova tlaka pulsa za vrijednosti tlaka od 40 mmHg 26

Tablica 5.1. Prikaz karakteristika ispitivane populacije 30

1. Uvod

Anatom Thomas Willis detaljno je prije 400 godina opisao arterijske anastomoze na bazi mozga čovjeka, do tada zvane *rete mirabile*. Willisov krug je arterijski anastomotski prsten koji preko komunikantnih arterija spaja lijevu i desnu karotidnu arteriju (ACI) s vertebrobazilarnom cirkulacijom. Arteria carotis interna (ACI) tijekom svog toka kroz karotidni kanal u temporalnoj kosti ima samo male ogranke. Kratki, intrakranijski dio ACI nalazi se u subarahnoidalnom prostoru, okružen cerebrospinalnom tekućinom od kojeg se odvaja relativno mali ogranak, arteriaophtalmica. ACI završava terminalnim ograncima; srednja moždana arterija (ACM, arteria cerebri media) i prednja moždana arterija (ACA, arteria cerebri anteriror). ACA se preko prednje komunikantne arterije (AcomA - arteria communicans anterior) spaja s kontralateralnom ACA. Dvije kralješničke arterije (AV - arteria vertebralis) na prednjoj strani moždanog debla tvore bazilarnu arteriju (AB - arteria basilaris) koja završava terminalnim ograncima: lijevom i desnom stražnjom moždanom arterijom (ACP - arteria cerebri posterior). Stražnja komunikantna arterija (AcomP - arteria communicans posterior) spaja ipsilateralnu ACP i ACI. U ljudi se prvo razvijaju ACI, a potom AcomP (kao kaudalni ogranak ACI) te AV i AB. Glavne moždane arterije (ACA, ACM, ACP) razvijaju se naknadno, dok se AcomA razvija posljednja te tako tijekom šestog do sedmog tjedna gestacije nastaje Willisov krug (Slika 1.1.). Ovaj arterijski prsten bio je dobro poznat i prije Thomasa Willisa, ali on je bio prvi koji je, uz njegov detaljan anatomski opis, prepoznao funkciju (1). U svojim djelima, Thomas Willis navodi kako Willisov krug funkcionira kao kompenzatorni mehanizam u slučaju začepljenja (okluzije) ili suženja (stenoze) unutrašnje karotidne arterije ili vertebralne arterije (2,3), tj. omogućuje 'prebacivanje' krvi u arterijski splet začepljene krvne žile u mozgu. Willisov krug nalazi se u subarahnoidalnom prostoru, na bazi mozga, a okružen je cerebrospinalnom tekućinom. Dvije unutrašnje karotidne arterije dostavljaju približno 80% volumena krvi do mozga(4).



Slika 1.1. Anatomija i embriologija moždanog arterijskog sustava

Kompenzatorna funkcija koju navodi Thomas Willis smatra se i danas točnom. Kada je Thomas Willis iznio svoju teoriju, on nije razmišljao o funkciji Willisova kruga s evolucijskog stajališta s obzirom da se teorija evolucije pojavila 200 godina kasnije. S teorijom evolucijepuno se promijenilo u shvaćanju Života na Zemlji. Kako "ništa u biologiji nema smisla osim u svijetlu evolucije"(5), Thomas Willis nije mogao učiniti sveobuhvatnu biološku analizu funkcije Willisovog kruga.

1.1. Kritički osvrt na kompenzatornu funkciju Willisovog kruga

Prilikom proučavanja specifičnog oblika organizma ili njegovog dijelapotrebno je uzeti u obzir (I) strukturalne, (II) funkcionalne i (III) okolišne čimbenikete (IV) promjene u vremenu. Funkciju specifičnog dijela ili cijelog organizma određuje strukturalni oblik. Okolišni čimbenici u kojima se strukture pojavljuju i razvijaju moraju se uzeti u obzir. Valjana evolucijska analiza moguća je samo ako se razmatra i dimenzija vremena(6). Zaključci o organizmu ili njegovom specifičnom dijelu mogu se donijeti tek onda kada se sva četiri čimbenika uzmu u obzir. Stoga zaključci u vezi funkcije mogu biti netočni, ako se prilikom analize nisu uzeli u obzir čimbenici okoliša i vremena.

Prema sadašnjoj teorijiWillisov krug održava moždani protok u slučaju okluzije ili stenoze unutrašnje karotidne ili bazilarne arterije(7-10). Ovaj općeprihvaćeni stav o funkciji Willisova kruga utemeljen je na proučavanju nekoliko patoloških procesa - iz čega proizlazi da Willisov

krug nema funkciju u fiziološkim uvjetima. Malo je vjerojatno da patološki proces, kao što je vaskularna okluzija, može usmjeriti evolucijske procese. Evolucija rezultira organizmima sa strukturalnim specifičnostima koje su adaptacije na specifične okoliše. Logika nalaže da evolucija rezultira specifičnim anatomskim strukturama sa specifičnim patologijama, a ne obrnutim uzročno-posljedičnim redom. Prema tome, patološki procesi neće 'prisiliti' vrstu da se prilagodi; oni će prije dovesti do njezinog izumiranja.Vjerojatnije je da fizička ograničenja i fizikalna opterećenja mogu djelovati kao selekcijski pritisci u specifičnim uvjetima. Sadašnja teorija o funkciji Willisova kruga nema smisla iz nekoliko razloga.

Prvo, objašnjenje funkcije Willisova kruga proizlazi iz vrlo specifičnih uvjeta; kardiovaskularni incidenti odgovorni su za većinu smrti u današnjem svijetu, s obzirom da je nekoliko epidemioloških tranzicija omogućilo produljenje života. Prije razvitka moderne medicine u prethodna dva stoljeća, smrt kao posljedica cerebrovaskularnih bolesti bila je rijetka. Životni vijek početkom 19. stoljeća bio je 28,5 godina(11), a u tim su godinama kardiovaskularne bolesti izuzetno rijetke. Okluzijski događaji prije će se pojaviti u starijoj populaciji višeg socijalnog statusa kao grupi koja predstavlja iznimno mali postotak cjelokupne ljudske populacije koja je ikad živjela. Ljudi u dobi od 28 godina više su od jednog desetljeća spolno zreli i vjerojatno su do te dobi već dobili potomke, tj. propagirali su svoje gene. Kako je većina ljudi koja je ikad živjela umrla prije dobi u kojoj se očekuje razvoj stenoze, takvi patološki procesi nisu mogli vršiti selekcijski pritisak. Poznato je da bolesti/osobine koje se pojavljuju u srednjoj i starijoj dobi, nakon što jedinka već ima potomke, nisu osobine koje su pod evolucijskim pritiskom, kao na primjer mutacija gena huntingtina kod oboljelih od Huntingtonove bolesti - autosomno dominantne bolesti iznimno teške kliničke slike, koju je evolucija 'trebala istrijebiti', no pojavljuje se nakon propagacije mutiranog huntingtina. Nadalje, prevalencija (pojavnost) stenoze karotidnih arterija u današnjoj općoj populaciji je oko jedan posto ili manje (12). Iz navedenog je logično da bolesti starije životne dobi, koje su postale prevalentne s razvojem Zapadne civilizacije, ne mogu objasniti postojanje i funkciju Willisova kruga. Trenutna teorija ima još manje smisla ako se uzmu o obzirživotinjske vrste, za koje je malo vjerojatno da životinje oboljevaju od cerebrovaskularnih bolesti.

Drugo, trenutna teorija o funkciji Willisova kruga je antropocentrična; zanemaruje životinjske vrste i njihove analogne arterijske strukture. Strukture slične Willisovom krugu pronalaze se kod velikog broja različitih životinja koje variraju u veličini mozga, tijela i tipa cirkulacije

(13, 14). Ptice i sisavci imaju strukture slične Willisovom krugu, iako je njihov zajednički predak živio u Permskom razdoblju(15). Ptice imaju dobro razvijene arterijske komunikacije između unutarnjih karotidnih arterija (cerebralna interkarotidna anastomoza; “H”, “X” ili “I” tip)(13,14). Prisutnost Willisova kruga i analognih struktura upućuje da funkcija kruga nije vezana uz kompenzatornu funkciju prilikom okluzijskog događaja, s obzirom da većina ptica i drugih životinja ne umire od cerebrovaskularnih incidenata. Vjerojatnije je da je Willisov krug konvergentna evolucijska struktura s fiziološkim funkcijom. Kolonizacija kopna i zraka podudara se s razvojem složenih cirkulacijskih sustava, koje obilježavaju visoki arterijski tlakovi, i posljedično tome, i visok pulsatilni stres unutar arterijskog sustava. Na takvo veliko fizikalno opterećenje napose su osjetljiva tkiva unutar tkivnih odjeljaka ograničenog volumena, poput moždanog tkiva unutar lubanjske šupljine. Razvoj Willisova kruga vjerojatno je evolucijski "neizbježan potez"; evolucijsko rješenje za fizikalna ograničenja i opterećenja moždane cirkulacije proizašla iz prethodnih evolucijskih poteza (koji su bili neophodni za prilagodbu životinjskih organizama na okoliš van vode).

Treće, kompenzatorna teorija Willisova kruga implicira da je evolucija "dalekovidna". Evolucija nije dalekovidna, ona je proces, sila koja djeluje u sadašnjosti u okviru prethodnih evolucijskih koraka i fizikalnih mogućnosti. Nove strukture pojavljuju se tijekom evolucije i očuvaju se ako povećavaju preživljenje - ako daju evolutivnu prednost nositelju. Neke strukture mogu biti preadaptivne, odnosno mogu služiti nekoj svrsi u budućnosti, ali takvi slučajevi posljedica su nasumičnosti, a ne dalekovidnosti i planiranja.

Četvrto, najčešća lokacija arterijske stenoze ili okluzije (trombotske ili embolijske) je nakon račvišta unutrašnje karotidne arterije i distalnog dijela srednje cerebralne arterije (16), a zapaženo je da je kompenzatorna funkcija moguća samo u blizini Willisova kruga(7). Ako Willisov krug ima kompenzatornu funkcijuonda bi bilo neobično da distalni dijelovi srednje cerebralne arterije, koji opskrbljuju dvije trećine moždanih polutki, nemaju zalihosnu (redundantnu) krvnu opskrbu.

Peto, u fiziološkim uvjetima je pokazano da krv ne prelazi iz arterijskog stabla jedne moždane polutkeu drugu polutku (17). Nedostatak učinkovitog kontralateralnog protoka krvi zapažen je i kod anatomski i funkcijski cjelovitih Willisovih prstenova (7,17). Udžbenici anatomije i fiziologije(7,17) navode da su komunikantne arterije premale za učinkovit protok krvi, s obzirom da je njihov polumjer (radijus) mali. Protok kroz krvne žile ovisi o četvrtom

eksponentu radijusa (Jednadžba 1); *V – volumen, t – vrijeme, R – radijus, P – tlak,* $_{\eta}$ *- viskoznost krvi, L – dužina krvne žile*.

$$\frac{V}{t} = \frac{R^4 \pi \Delta p}{8 \eta L} \quad (1)$$

Šesto, u oko 50% populacije pronađeno je da Willisovom krugu nedostaje barem jedna arterija, odnosno da je mala ili nepotpuno razvijena (18), a samo 21% populacije ima kompletan Willisov krug. Anatomski potpun Willisov krug prisutan je u većine populacije, iako funkcionalno potpun je identifican u manje od polovice obzirom da je jedna od komunikantnih arterija obično premala (promjer <0.3 mm) te nije moguć efektivan protok(19). Najčešća varijacija je hipoplastična stražnja komunikantna arterija, dok druge strukturalne varijacije uključuju dupliciranu komunikantnu arteriju ili nedostatak iste(7). Studije koje su proučavale anatomiju Willisovog kruga u različitim populacijama utvrdile su postojanje bar jedne komunikantne arterije i značajne anatomske varijacije u broju i promjeru arterija Willisovog kruga (Tablica 1.1.) (18,20-26). U svih ispitanika unutarnja karotidna arterija uvijek je bila spojena s drugim dijelovima Willisovog kruga preko barem jedne komunikantne arterije. Prethodne studije pokazale su da je funkcionalnost komunikantne arterije upitna pri promjeru od 0,5 mm do 1 mm upitna (27). Ako Willisov krug ima kompenzatornu funkciju, onda hipoplastične arterije, ili manjak istih, ne bi trebale biti česte u populaciji, i za očekivati je da bi selekcija odabrala relativno veće komunikantne arterije - one koje bi omogućile učinkovit protok krvi. Obzirom da je anatomski kompletan Willisov krug prisutan u većine populacije, razvoj arterijske stenoze u blizini Willisovog kruga u pojedinca bi postupno doveo do proširenja komunikantnih arterija i održanje moždane perfuzije. Nepotpun Willisov krug češći je u pacijenata s klasičnom migrenom (migrena s aurom) (28), dok je nedostatak sve tri komunikantne arterije opisan u jednom prikazu slučaja - tridesetogodišnje žene s očuvanom moždanom perfuzijom, ali uz kliničku sliku teške glavobolje, pri čemu su autori kao moguće objašnjenje glavobolja ponudili pojačan hemodinamički stres (29).

Tablica 1.1. Cjelovitost Willisovog kruga u različitim populacijama

Populacija	Metoda	(N)	Nepotpunost*
Kina	Autopsija	170	73.0%
Egipat	CT	250	53.3%
Šri Lanka	MRA	225	85.8%
Brazil	Autopsija	50	54.0%
SAD	Autopsija	994	80.7%
Iran	Autopsija	102	68.5%

*anatomska ili funkcionalan nepotpunost, prikazan u originalnoj studiji, prema kriteriju da minimalno jedna arterija nedostaje ili je hipoplastična (promjer manji od 0.3 mm).

1.2. Cirkulacija i tlak pulsa (pulsni val)

Sve strukture unutar lubanje pulsiraju u sinkroniji sa srčanim otkucajima (30,31). Sa svakim srčanim otkucajem unosi se energija u arterijski sustav u obliku krvnog protoka (pulzacija protoka) i putujućeg tlaka pulsa (tlak pulsa). Kardiovaskularni sustav je stabilan sustav sa periodičkim oscilacijama rasta i pada arterijskog tlaka u fiziološkim uvjetima. Svaki srčani otkucaj i njegove posljedice mogu se promatrati kao zasebni, nepovezani događaji (32). Zbog podatnosti (*compliance*) aorte, njezina stijenka se raširi kad se krv izbacuje u aortu. Širenje stijenke žile nužno je radi zaprimanja povećanog volumena krvi, s obzirom da se već prisutna krv u aorti ne može u trenu pomaknuti prema distalno. Stoga je količina utoka krvi u aortu veća od količine krvi koja izlazi iz nje tijekom sistole (Jednadžba 2); *Q - protok.*

$$Q_{ulaz} > Q_{izlaz} \quad (2)$$

Aorta ima najveću podatnost od svih arterija, iako njezini ogranci također pridonose ukupnoj podatnosti arterijskog sustava. U slučaju da nema podatnosti sva novoizbačena krv morala bi proći kroz periferne krvne žile između dvaju sistola, a u dijastoli ne bi bilo protoka (33). Tlak u aorti raste porastom volumena krvi u njoj. (Jednadžba 3); *P - arterijski tlak, C - arterijska podanost, t - vrijeme.*

$$\frac{dP}{dt} = \frac{1}{C(Q_{ulaz} - Q_{izlaz})} \quad (3)$$

Porast tlaka ovisi o sposobnosti proširenja arterijske stijenke. Kada u jednom trenutku unutar arterijskog sustava tlak prevlada inerciju počinje se širiti kroz arterijski sustav u obliku tlaka pulsa - ovaj proces se naziva *transmisija tlaka pulsa.* Tlak pulsa je putujući val tlaka ili jednostavnije pulsni val, koji je jednak razlici sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka. Svaki srčani otkucaj stvara zaseban tlak pulsa koji ima brzinu širenja *c.* Pulsni val je fronta vala koja predstavlja promjenu u specifičnom svojstvu (tlak) tijekom promatranog vremena (32). Novostvorene perturbacije unutar arterijskog sustava šire se kao val; prema "naprijed", brzinom $U + c$, te prema "nazad", brzinom $U - c$; *U - brzina krvi, c - brzina vala koja ovisi o svojstvima arterija*(32). Putujući pulsni val širi arterije koje posljedično komprimiraju okolno tkivo. Arterijsko širenje osjeti se ispod kože kao puls. Snažni tlak pulsa u fiziološkim uvjetima zapaža se tijekom fizičkog napora i trudnoće, kada doseže vrijednosti do 100 mmHg, odnosno 40 mmHg u mirujućim uvjetima. Snažan tlak pulsa zapaža se u nekim patološkim stanjima poput aortalne insuficijencije, anemije, vrućice i beriberi bolesti (17). Tlak pulsa može biti izrazito snažan, tako da stvara čujne zvukove ili uzrokuje klimanje glave u sinkroniji sa srčanom akcijom (17). Pulsni val širi se kroz arterijski sustav gotovo nezavisno od protoka krvi; pulsni val putuje brzinom od 4 m/s unutar aorte, do 30 m/s unutar perifernih arterija, dok krv putuje 10 do 15 puta sporije (17). Iako je brzina protoka krvi uglavnom nezavisna od brzine pulsnog vala, vršni sistolički protok krvi ubrza se za 0,0021 m/s za svako povećanje tlaka pulsa od 1 mmHg (34).

1.3. Intenzitet pulsnog vala

Pulsni val je energija koja se širi kroz prostor te može biti opisana intenzitetom vala. Intenzitet vala *(I)* definira se kao promjena tlaka (P) puta promjena brzine (V) tijekom perioda (t) (Jednadžba 4). Intenzitet vala predstavlja novopridošlu energiju po jedinici površine (*W/m2*).

$$dI = \frac{dPdV}{dtdt} \quad (4)$$

Zbog arterijskog prigušivanja, raspršenje energije pulsnog vala jednaka je umnošku arterijskog otpora (R) i podatnosti (C) (Jednadžba 5).

$$Raspršenje = RxC \quad (5)$$

Podatnost elastičnih arterija, uglavnom aorte i njezinih ogranaka (zvanih provodne, ili konduktivne arterije) ima važnu ulogu u raspršenju pulsatilnosti protoka krvi i smanjenju intenziteta pulsnog vala; elastični rezervoar arterijskog sustava raspršuje novo unesenu energiju i ujednačava protok krvi na razini kapilara (33). U slučaju odsutnosti arterijske popustljivosti, arterije bi se ponašale kao sustav krutih (rigidnih) cijevi, odnosno krv bi u njima tekla samo tijekom sistole. Elastična svojstva velikih arterija nužna su za ostvarenje arterijske popustljivosti. Elastična svojstva posljedica su relativno većeg udjela elastičnih vlakana, nego mišićnih i kolagenskih vlaka u stijenci arterija. Elastična vlakna i vaskularna glatka muskulatura zajednički stvaraju arterijsku fleksibilnost i otpornost. Stoga će smanjenje popustljivosti arterija rezultirati višim intenzitetom pulsnog vala (Jednadžba 5) (33).

1.4. Refleksija pulsnog vala

Kako pulsni val putuje prema periferiji kroz konduktivni medij (krv), njegova se energija smanjuje zbog elastičnog svojstva arterijskog rezervoara. Kada pulsni val koji putuje naprijed stigne do distalnog kraja arterijskog sustava (fizikalno opisanog kao diskontinuitet uvjeta) on se odašilje naprijed (dalje) i reflektira natrag(32). Koliko se pulsnog vala prenosi dalje i reflektira natrag ovisi o refleksijskom koeficijentu, a refleksija vala nastaje zato što se moraju zadovoljiti granični uvjeti (32). Arterijske bifurkacije stvaraju stalne, ali male reflektirajuće pulsne valove, dok količina reflektiranih pulsnih valova koja nastaje od strane perifernih arterija ovisi o razini konstrikcije arteriola (35). Povećan periferni otpor rezultira reflektiranim valovima višeg intenziteta (35). Intenzitet vala u određenoj točki je suma naprijed i nazad putujućeg pulsnog vala, odnosno zbroj njihovih intenziteta (Jednadžba 6); *I - intenzitet vala.*

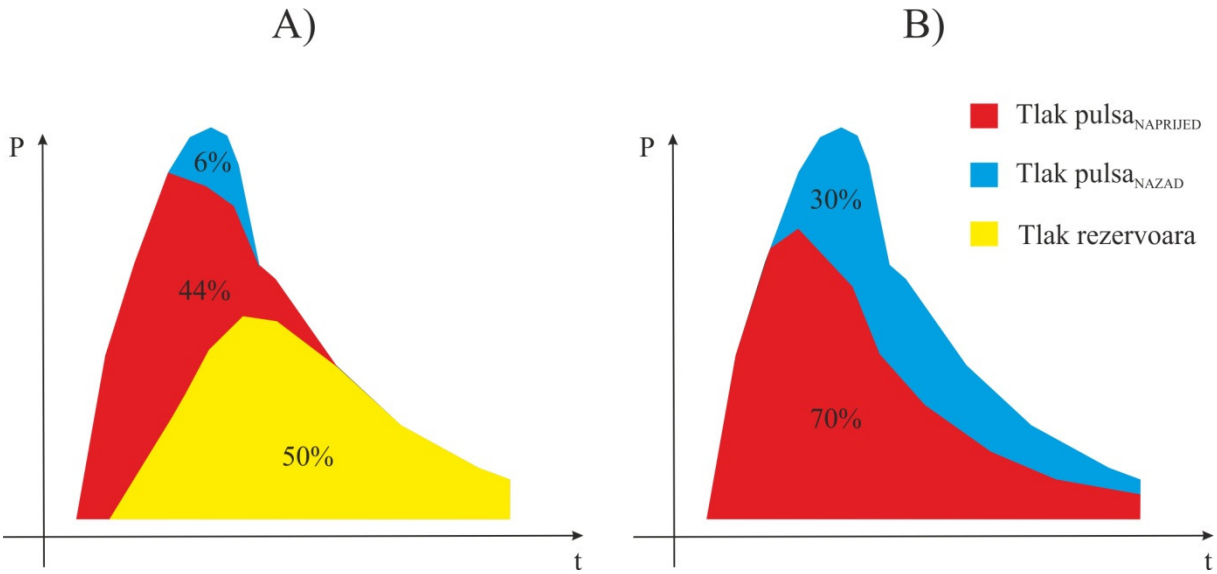
$$dI = dI_{naprijed} + dI_{nazad} \quad (6)$$

1.5. Tlakovi arterijskog sustava

Arterijska popustljivost omogućuje protok krvi tijekom cijelog srčanog ciklusa i ujedno stvara tlak rezervoara. Putujući pulsni val uzrokuje povećanje tlaka u promatranom arterijskom odsječku. Stoga je intraarterijski tlak suma tlaka pulsnog vala (P_{val}) i tlaka rezervoara ($R_{rezervoar}$) (Jednadžba 7) (36,37).

$$P_{ukupno} = P_{val} + P_{rezervoar} \quad (7)$$

Ako se tlak rezervoara zanemari (kao u sustavu koji nema popustljivost), onda naprijed-putujući pulsni val čini 70%, a nazad-putujući pulsni val čini 30% ukupnog tlaka (37). Računajući tlak rezervoara, oko 50% ukupnog tlaka pripada tlaku rezervoara, naprijed-putujući pulsni val čini 44% i nazad-putujući pulsni val 6% ukupnog tlaka (Slika 1.2.)(37). Slika 1.2. (A) pokazuje ukupniukupni intraarterijski tlak koji je suma tlaka rezervoara i tlaka pulsa, odnosno njegove dvije komponenete naprijed i nazad putujućeg tlaka pulsa, a (B) ukupnu sumu intraarerijskog tlaka kada se zanemari tlak rezervoara.



Slika 1.2. Ukupni arterijski tlak prema relativnim odnosima sastavnica

Arterijski protok unutar cerebralnih arterija mijenja se prilikom fizičkog napora (38); sistolička brzina se povećava, dok se dijastolička brzina ne mijenja. Ovakvo ponašanje krvi slično je ponašanju fluida unutar konduktivnog sustava male popustljivosti, ukazujući da bi tlak pulsnog vala (naprijed i nazad putujućeg) trebao značajno doprinositi ukupnog cerebralnom arterijskom tlaku. Nepostojanje postupnog utišavanja i raspršivanja energije pulsnog vala od strane arterijskog sustava dovelo bi do naglog prijenosa energije na kraju arterijskog sustava, što bi za posljedicu imalo strukturalna oštećenja tkiva (30). Nagli prijenos energije može se usporediti s učinkom zatvaranja nizvodnog ventila unutar rigidnog provodnog sustava - što za posljedicu ima bučan prasak prilikom naglog zaustavljanja nestlačive tekućine i prijenos energije na sustav cijevi. Nagli porast tlaka uzrokovan zaustavljanjem tekućine zove se hidraulički šok, ili vodeni čekić, a unutar arterijskog sustava opisan je jednadžbom 8; *P – tlak, ρ – gustoća krvi, c – brzina pulsnog vala, U – brzina krvi,* ±

- negativni znak označava pulsni val koji putuje prema nazad, a pozitivni znak pulsni val koji putuje prema naprijed.

$$dP\pm = \pm\rho c dU \pm \quad (8)$$

Obzirom da je mozak izložen velikom pulsatilnom stresu (39) te da postoji nekoliko specifičnosti moždane cirkulacije (kada se usporedi sa sistemskom cirkulacijom), izbjegavanje hemodinamičkog stresa u mozgu je od velike važnosti.

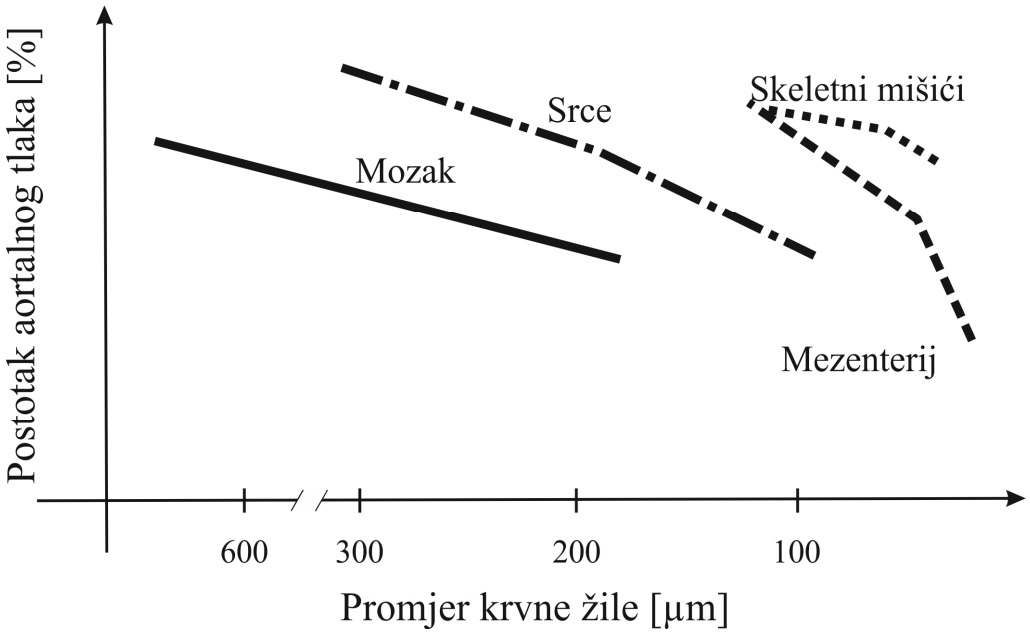
1.6. Moždana autoregulacija

Moždani protok krvi je konstantan kad su vrijednosti arterijskog tlaka između 70 i 140 mmHg (17). Moždana autoregulacija ostvaruje se putem miogenog, metaboličkog i neurogenog mehanizma (40-43); koji osiguravaju perfuziju i štite krvno - moždanu barijeru i nježno moždano tkivo od naglih promjena tlaka (44). Stabilan protok održava se prilagodbom vaskularnog otpora, s obzirom da se krvno - moždana barijera lako može oštetiti prilikom naglog i iznenadnog porasta tlaka (17). Moždanoj cirkulaciji potrebno je 3 do 5 sekundi za autoregulacijsku prilagodbu, stoga brzina protoka u velikim moždanim arterijama fluktuira (45), izlažući ih velikom fizičkom stresu.

1.7. Strukturalna i funkcijska svojstva moždanih arterija

Arterijska cirkulacija mozga sastoji se od moždane makrocirkulacije i mikrocirkulacije, međusobno povezanih penetrantnim arteriolama. Moždana makrocirkulacija sastoji se od četiri velike dovodne arterije, njihovih velikih ogranaka i malih pijalnih arterija, koje se nastavljaju u penetrantne arterije smještene u Virchow - Robinovom prostoru unutar moždanog tkiva. Mikrocirkulacija sastoji se od malih arteriola, kapilara i venula.

Ranija istraživanja pokazala su da su moždane arterije (posebice lentikularne arterije), u usporedbi s drugim sistemskih arterija u ljudi, sklonije strukturalnim oštećenjima (pucanju) (46). Moždane arterije različitih modelnih organizama imaju 3 do 4 puta veći promjer za određeni arterijski tlak od promjera arterija drugih tkiva (47), te je prema Laplaceovom zakonu za cilindrične strukture, napetost (tenzija) arterijske stijenke za određeni arterijski tlak veća u moždanim arterijama (Slika 1.3.).



Slika 1.3. Postotak aortalnog tlaka u ovisnosti o promjeru krvne žile

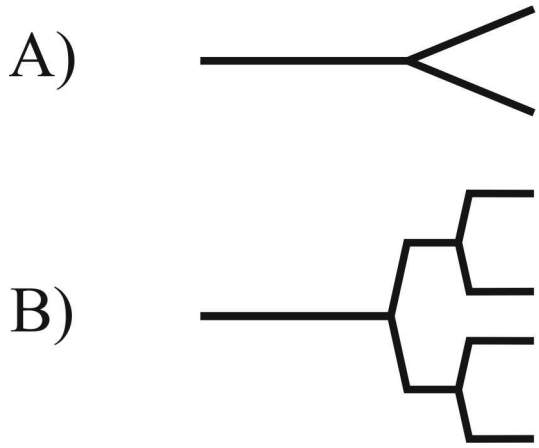
Moždane arterije strukturalno se razlikuju od drugih sistemskih arterija. One imaju manju količinu elastičnih vlakana u tunici mediji i tanku adventiciju, nemaju vanjsku elastičnu laminu (između tunike medije i adventicije) te imaju dobro razvijenu unutrašnju elastičnu laminu (između tunike medije i intime) (48). Glatka mišićna vlakna u moždanim arterijama cirkularno su postavljena, okomito na smjer protoka krvi, dok u drugim, sistemskim arterijama glatka mišićna vlakna su spiralno postavljena uzduž duge osi arterije (43).Moguće je da okomita orijentacija glatkih mišićnih vlakana predstavlja adaptaciju na visoku tenziju arterijske stijenke moždanih arterija te tako sprječava pucanje stijenke (Slika 1.4.).



Slika 1.4. Orijentacija glatkomišićnih stanica u arterijskoj cirkulaciji

Na lijevoj stranici slike prikazana je okomita orijentacija glatkomišićnih stanica na uzdužnu os krvne žile, gdje rezultantna sila nastala kontrakcijom glatkomišićnih stanica nije ovisna o kutu. Na desnoj strani slike prikazana je kosa (spiralna) orijentacija glatkomišićnih stanica u drugim sistemskim arterijama u kojima rezultanta sila nastala kontrakcijom glatkomišićnih stanica ovisi o kosinusu kuta te je za zadane iste uvjete manja nego u moždanoj cirkulaciji.

Bifurkacije moždanih arterija, u usporedbi sa drugim, sistemskim arterijama slične veličine su okomitije, dok se penetrantne arterije odvajaju pod gotovo pravim kutom od pijalih arterija (43). Takva konfiguracija arterija osigurava značajno usporavanje brzine protoka krvi, veći prijenos kinetičke energije i veći porast hidrostatskog tlaka (mehanizam hidrauličkog šoka).Druga anatomska osobitost moždanih arterija jest da se one granaju značajno progresivnije prema manjim arterijama i arteriolama nego arterije drugih sustava (43). Stoga, kako se kontaktna površina između krvi i krvnih žila povećava, otpor arterijskog sustava ubrzano raste. Kako bi se zaštitila mikrocirkulacija od naglog porasta tlaka, velike moždane arterije preuzimaju veći udio tlačnog opterećenja. Slika 1.5. (A) prikazuje grananje sistemskih arterija, a (B) moždanih arterija. Za istu duljinu puta l, moždane arterije imaju veći broj ogranaka. Kutovi grananja u moždanim arterijama veći se u nego kutovi u ostalim sistemskim arterijama.



Slika 1.5. Geometrijska svojstva i grananje moždanih i preostalih sistemskih arterija

Prijašnje studije pokazale su da se otpor moždane cirkulacije, u mirujućim uvjetima, nalazi nizvodno od središnje moždane arterije, na razini arteriola, i da sa porastom sistoličkog tlaka (npr. prilikom vježbanja) taj otpor premješta prema većim moždanim arterijama (44,49), prema Willisovom krugu. Anatomski, raspršivanje energije pomiče se prema Willisovom krugu kad je unos energije u moždanu cirkulaciju (u obliku višeg tlaka pulsa i brzine krvi) povećan.

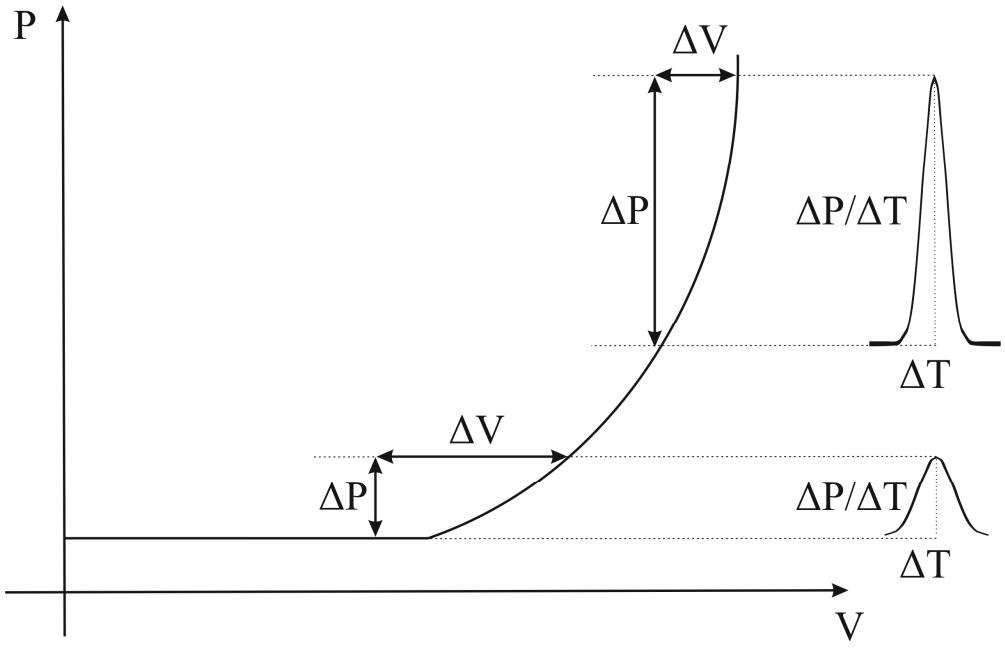
U pacijenata u kojih je napravljena kraniotomija zapažene su umjerene promjene promjera distalnih moždanih arterija kao odgovor na izmjene arterijskog tlaka i CO_2, dok su promjene promjera velikih moždanih arterija iznosile <4% (50). Druge studije također nisu uspjele pokazati promjene u promjeru srednje moždane arterije prilikom izmjene tlaka CO_2 i

izlaganja donjeg dijela tijela negativnom tlaku (51,52). Novija istraživanja su pokazala malu, ali značajnu negativnu korelaciju između promjera ekstrakranijskog dijela unutarnje karotidne arterije i arterijskog tlaka te sukladno tome razliku nagiba odnosa volumskog protoka unutrašnje karotidne arterije i brzine krvi u farmakološki induciranim promjenama arterijskog tlaka (53). Obzirom da je postotak promjene brzine krvi unutar srednje moždane arterije jednak postotku promjene brzine krvi unutar unutrašnje karotidne arterije, moguće je da srednja moždana arterija ima obrnut (inverzan) odnos s arterijskim tlakom te da tako pridonosi autoregulaciji. Dakle, upitno je dolazi li do promjene promjera proksimalnog dijela srednje moždane arterije. U nedavno objavljenoj studiji, Koller i Toth(54) su pokazali da povećanje intraluminalnog tlaka i protoka krvi može dovesti do povećanja vaskularnog tonusa velikih moždanih arterija. Unatoč navedenim zapažanjima, relativno male promjene u promjeru arterija proksimalnog dijela srednje moždane arterije ukazuju na relativno mali tlak rezervoara unutar velikih moždanih arterija.

1.8. Moždani protok prilikom fizičkog napora

U različitim fiziološkim i patofiziološkim uvjetima arterijski krvni tlak raste značajno iznad vrijednosti koje su prisutne u stanju mirovanja. Tijekom fizički naporne vježbe zdravih ispitanika, u kojih broj otkucaja srca doseže 150 otkucaja u minuti, tlak pula raste do vrijednosti od 100 mmHg i srednji arterijski tlak raste do vrijednosti od 100 mmHg (38). Također, srednja brzina krvi unutar srednje možda arterije raste s 0.61 m/s na 0.71 m/s, odnosno sistolička i srednja brzina krvi rastu dok se dijastolička brzina smanjuje(38). *Ogoh i suradnici*(38) su pokazali da arterijski tlak unutar srednje moždane arterije doseže vrijednosti 180 do 190 mmHg tijekom naporne vježbe, dok maksimalna sistolička brzina u srednjoj moždanoj arteriji doseže brzine od 1.9 m/s (u mirujućim uvjetima brzina je 0.9 m/s). Naporna fizička vježba uzrokuje porast intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka s posljedičnom opstrukcijom venskog otoka krvi iz mozga putem unutrašnje jugularne vene te tako dovodi do porasta intrakranijskog tlaka (55,56). Stoga, tjelovježba, drugi fiziološki i patofiziološki procesi (kašljanje, defekacija, emeza i pretilost (57)) dovode do porasta intrakranijskog tlaka. Porastom intrakranijskog tlaka smanjuje se intrakranijska popustljivost, koju čine četiri glavne komponente: popustljivost moždanog tkiva (mala količina popustljivosti), arterijska popustljivost, venska popustljivost (vene imaju visoko popustljive stijenke) i popustljivost meningealnog ovoja kralježničke moždine (koja komunicira s mozgom putem

subarahnoidalnog prostora ispunjenog likvorom)(30). Intrakranijski tlak i volumen imaju eksponencijalnu vezu - povećanje tlaka dovodi do rigidnosti sustava (manje popustljivosti sustava), odnosno, sustav postaje skloniji izraženijim promjenama pulsatilnosti nakon malih izmjena u volumenu (Slika 1.6.)(30).



Slika 1.6. Lubanjska popustljivost u odnosu prema promjeni tlaka i volumena

Ovisnost intrakranijske popustljivosti, odnosno intrakranijskog tlaka o promjenama intrakranijskog volumena. Pri manjim intrakranijskim volumenima, male promjene volumena uzrokovat će male promjene intrakranijskog tlaka. Pri većim intrakranijskim volumenima, male promjene volumena dovest će do značajnog porasta intrakranijskog tlaka. Povećanjem volumena unutar lubanje dolazi do smanjenja popustljivosti te sustav postaje rigidan i skloniji oštećenjima.

Promjene koje se događaju s fizičkim naporom predstavljaju izazov moždanoj autoregulaciji; veliki i nagli porast tlaka pulsa i sistoličke brzine krvi moraju se 'zatomiti' kako bi se krvno - moždana barijera i moždano tkivo sačuvalo od oštećenja.

1.9. Moždana cirkulacija i lubanjska popustljivost

Protok u moždanoj cirkulaciji, koja se sastoji od makrocirkulacije i mikrocirkulcje povezne penetrantnim arteriolama, održava se stabilnim u fiziološkim uvjetima.Progresivnim grananjem moždanih arterija kontaktna površina krvi i stijenke žila naglo se povećava s posljedičnim naglim porastom otpora. Nagli porast otpora štiti mikrocirkulaciju i krvno - moždanu barijeru od visokog sistoličkog tlaka. Bazalni tonus moždanih krvnih žila određen je

intraluminalnim tlakom i protokom. Tonus je pod utjecajem metabolizma, neuralnih signala i interakcija astrocita i glija stanica (54).

Moždana cirkulacija izložena je pulsatilnosti koju stvara srce, odnosno pulzacijama arterijskog tlaka i protoka. Navedene komponente cirkulacije unose energiju unutar lubanje koja mora istu tu energiju raspršivati kako bi se zaštitila mikrocirkulacija i krvno - moždana barijera. Većina otpora moždane cirkulacije nalazi se nizvodno od velikih moždanih arterija, no s porastom sistoličkog tlaka otpor (raspršivanje energije) pomiče se prema velikim moždanim arterijama, odnosno prema Willisovom krugu. Relativno male promjene u promjeru velikih moždanih arterija ukazuju da su te arterije vjerojatno manje popustljive i manje sposobne utišavati intenzitet pulsnog vala (*windkessel* efekt).

Raspršenje energije pulsa u ekstrakranijskim tkivima omogućuje popustljivost tkiva (potkožje, mišići). Zbog složenih strukturalnih i fizikalnih ograničenja, lubanjska popustljivost je složena i ograničena, a sastoji se od četiri komponente (popustljivost moždanog tkiva, arterija, vena i kralježničkih ovoja).Arterijske pulzacije moraju se utišati kako bi se osigurala zaštita krvno - moždane barijere i moždanog tkiva, iako je prijenos dijela pulzacija neophodan za normalno funkcioniranje mikrocirkulacije.

Intrakranijska popustljivost smanjuje se povećanjem intrakranijskog tlaka. Intrakranijski tlak i volumen imaju eksponencijalan odnos; povećanje tlaka i volumena dovode do smanjenja popustljivosti sustava, koji postaje skloniji izraženijim promjenama pulsatilnosti nakon malih izmjena u volumenu.

Prema analizi sustava (sistema, *system analysis*), protok i energija tlaka (ulazni signali) koji dolaze u lubanju (sustav), moraju se pretvoriti (transformirati - apsorbirati) na prihvatljive razine (izlazni signal) koje neće oštetiti intrakranijske strukture. Modulacija apsorpcije ulazne energije u sustav kompleksna je i ovisna o srčanoj frekvenciji (30, 58, 59).

1.10. Moždane arterije i hidraulički šok

Hidraulički šok je kratkotrajan (tranzitorni) porast tlakakoji nastaje zbog nagle promjene smjera ili brzine fluida. Naglousporenje tekućine (deceleracija fluida) u zatvorenoj cijevi uzrokuje porast tlaka i prijenos energije na stijenke, uslijed čega nastaje udarni val koji se širi (propagira). Ako se udarni val ne kontrolira, može nastati oštećenje stijenke, stoga što

nestlačiva tekućina i stijenka ne mogu apsorbirati šok. Slično, nagla promjena smjera i brzine protoka krvi dovodi do porasta tlaka. Svaki val brzine krvi ima specifični moment po jedinici volumskog protoka (60). Val brzine pretvara energiju u tlak kada krv uspori ili stane, a to se događa u blizini grananja arterija od kojih se odvajaju komunikantne arterije (60). Moment se pretvara u tlak koji se potom prenosi na arterijsku stijenku i okolne strukture. Pulsatilni impuls (*I*) je promjena momenta (*p*) u ovisnosti o vremenu (*t*) (Jednadžba 9). Tijekom fizičkog napora, kada se vrijeme *t* između sistoličkih protoka smanjuje, povećana brzina protoka krvi rezultirat će prijenosom veće sile na arterijsku stijenku i okolna tkiva (Jednadžba 10); *F – sila, t – vrijeme, p - tlak*. Stoga, ukupni tlak na arterijsku stijenku je zbrojenergije impulsa i intenziteta pulsnog vala.

$$\vec{I} = \int_{t_1}^{t_2} \vec{F}\,dt \quad (9)$$

$$\vec{F} = \frac{\Delta \vec{p}}{\Delta t} \quad (10)$$

Kad ukupni tlak na arterijsku stijenku premaši njezinu "snagu", dolazi do pucanja arterije ili njezinog aneurizmatskog proširenja. Uz izuzetak aorte, aneurizme se arterijskom sustavu najčešće nalaze u području Willisovog kruga (61). Moždane aneurizme su proširenja arterijske stijenke vrećastog tipa (sakularnog tipa, *berry - shaped*) koja nastaju zbog slabljenja stijenke. Smatra se da aneurizme nastaju zbog promjena intrinzičnih čimbenika arterijske stijenke te zbog izlaganja hidrauličkom stresu (61). Lokacije sakularnih aneurizmi ne podudaraju se s mjestima strukturalnih 'manjkavosti' moždanih arterija, već se anatomski nalaze na mjestima na kojima dolazi do očuvanja momenta protoka krvi (60). Moždane aneurizme najčešće su nalaze u području komunikantnih arterija, u prednjoj moždanoj arteriji (uz prednju komunikantnu arteriju), u proksimalnom dijelu (uz stražnju komunikantnu arteriju) i distalnom dijelu srednje moždane arterije (62). Također, sakularne aneurizme česte su kod pacijenata s aortalnom koarktacijom (61). Koarktacija aorte je lokalizirano suženje lumena aorte koje je najčešće u njezinom proksimalnom dijelu, uz lijevu potključnu arteriju. Posljedice aortalne koarktacije trajno su visoke vrijednosti arterijskih tlakova unutar moždane cirkulacije i izlaganje Willisova kruga velikom hemodinamičkom opterećenju (stresu) s posljedičnim višim rizikom razvoja sakularnih aneurizmi u području Willisovog kruga.

1.11. Asinkroni dolazak pulsnih valova u lubanjsku šupljinu

Zbog asimetrije arterijskog stabla, lijevo - desne asimetrije, pulsni val trebao bi svakom od četiri velike arterije koje opskrbljuju mozak doći do lubanje u različito vrijeme(63). Mali porast volumena u sustavu koji ima nisku popustljivost dovest će do značajnog porasta tlaka, a asinkroni dolazak pulsnog vala u takvim uvjetima smanjio bi opterećenje unutar lubanje. Asinkroni dolazak naprijed putujućeg pulsnog vala trebao bi uzrokovati i asinkroniju nazad putujućeg vala. Prijašnje studije pokazale su važnost interakcije putujućih valova, tako što su simultano reflektirani valovi od 'krajeva' udova stvarali interakcije koje su smetale provođenju eksperimenta (63).

1.12. Uloga komunikantnih arterija

Zbog progresivnog grananja moždanih arterija distalno od Willisovog kruga, periferni otpor naglo poraste. Usporavanjem krvi kinetička energija se prenosi na arterijsku stijenku, što lokalno dovodi do povećanja hidrostatskog tlaka. Okomito položena grananja velikih moždanih arterija omogućuju značajan prijenos kinetičke energije na arterijsku stijenku, te rezultiraju porastom hidrostatskog tlaka.

Zbog niske popustljivosti unutar lubanje/mozga, pulsni val putujući prema kraju ubrzava (nezavisno od krvi).Kada naprijed putujući puslni val stigne do malih, otpornih arterija i arteriola on se reflektira i kreće prema nazad, kao nazad putujući pulsni val. Naprijed i nazad putujući pulsni val može proći kroz arterijski segment u isto trenutku, što može dovesti do daljnjeg povećanja lokalnog hidrostatskog tlaka. Pozitivna interferencija naprijed i nazad putujućeg pulsnog vala je stohastički događaj, pri čemu, kad se takvo preklapanje dogodi, ukupan tlak mora biti manji od tlaka koji može izdržati moždana arterija.

Promjer moždanih arterija je stalan ilise mijenja vrlo diskretno u određenim fiziološkim uvjetima, što ukazuje na smanjenu funkciju tlaka rezervoara (popustljivost). Osobine moždanih arterija *in vivo* slične su provodljivom sustavu niske popustljivosti i ograničene sposobnosti raspršenja. Strukturalne specifičnosti moždanih arterija mogu djelomice kompenzirati smanjenu popustljivost (npr. okomito orijentirana glatkomišićna vlakna ostvaruju veću silu nego vlakna položena pod određenim kutom). Obzirom da velike moždane arterije imaju smanjenu aktivnu mogućnost raspršivanja energije (popustljivost), male,

komunikatne arterije bi mogle imati ulogu pasivnog sustava raspršivanja energije. Protok krvi kroz komunikantne arterije je minimalan u fiziološkim uvjetima te one vjerojatno imaju ulogu sličnu onoj gumene dijafragme koja se može pronaći u rigidnim sustavima ispunjenima tekućinom. Gumena dijafragma apsorbira energiju fluida koji se kreće i porasta tlaka na visokotlačnom kraju te se isteže u polje niskog tlaka, prenoseći tlak na niskotlačni dio. Krv prisutna u komunikantnim arterijama je medij u kojem se elastični val (pulsni val) širi te prenosi tlak/energiju na niskotlačni kraj, odnosno na druge arterijske komponente Willisovog kruga i to sve bez značajnog protoka krvi. Raspršivanje tlaka bi trebalo biti moguće, jer tlak pulsa i protok krvi kroz glavne dovodne arterije dolaze do lubanje asinkrono. Stoga bi nedostatak komunikantnih arterija (ili drugih komponentni Willisovog kruga analognih komunikantnim arterijama - ovisno o anatomskim varijacijama (64,65)) izložio mikrocirkulaciju velikom stresu i mogao bi uzrokovati oštećenje arterijske stijenke i krvno - moždane barijere, posebice prilikom fizičke aktivnosti.

2. Hipoteza

Primarna funkcija Willisova kruga nije redistribucija protoka krvi u slučaju okluzije neke od velikih krvnih žila koje opskrbljuju mozak.Willisov krug vjerojatno ima ulogu pasivnog prigušivača tlaka koji sprječava oštećenje moždane mikrovaskulature i krvno - moždane barijere. Willisov krug zajedno s komunikantnim arterijama čini pasivni sustav rasipanja energije (tlaka) iz područja veće energije (tlaka) u područje manje energije (tlaka) – uvjetovan asinkronošću dolaska pulsnih valova u moždanu cirkulaciju te anatomskim postojanjem komunikantnih arterija.

3. Cilj

Ciljevi ovoga istraživanja su: (1) ispitati postoji li asinkronija dolaska pulsnih valova, generiranih jednom srčanom sistolom, u lijevoj i desnoj karotidnoj arteriji neposredno prije njihovog ulaska u lubanjsku kost, što bi upućivalo da pulsni valovi kroz glavne dovodne žile mozga s lijeve i desne strane dolaze do Willisovog kruga u različitim vremenima;(2) stvoriti računalne modele anatomski potpunog i nepotpunog Willisovog kurga te proučiti utjecaj asinkronosti i anatomske geomterije na tlak puls u Willisovom krugu te (3) dobivene podatake uklopiti s postojećim znanjem o moždanoj cirkulaciji u svrhu određivanja fiziološke funkcije Willisovog kruga.

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 52 ispitanika dobrovoljca. Svi ispitanici ispunili su anamnestički upitnik u svrhu dobivanja informacija vezanih uz njihovo opće zdravstveno stanje. Anamnestička pitanja bila su vezana uz potencijalnu patologiju cirkulacijskog sustava i srca, metabolizam šećera i lipida, funkciju bubrega, glavobolje te uz potencijalne primjenu medikamentne terapije.

4.2. Ultrazvuk i elektrokardiografija u svrhu određivanja vremena dolaska pulsnog vala

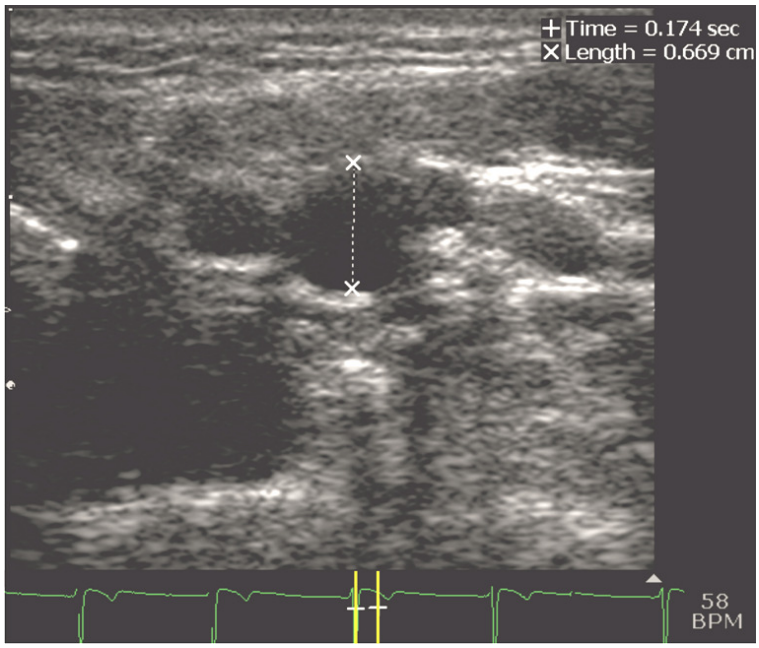
Uz pomoć ultrazvuka (UZV) (EnVisor Ultrasound System, Philips, Eindhoven - Netherlands) - upotrebom linearne sonde u B modu (2D brightess mode) u realnom vremenu – svim ispitanicima prikazane su velike vratne krvne žile -unutrašnje karotidne arterije (transverzalni presjek). Ultrazvukom su se promatrale arterijske pulzacije (koje predstavljaju prolazak pulsnog vala), uz istovremeno bilježenje električne aktivnosti srca – elektrokardiografski prikaz (EKG) - u svrhu praćenja faze srčane akcije. Kombiniranim prikazom UZV-a i EKG-a, koristeći računalni program ultrazvuka koji određuje proteklo vrijeme srčanog ciklusa,odredilo se vrijeme potrebno pulsnom valu da se proširi do promatrane razine.

Mjesto mjerenja - promatrana ravnina je bila iznad račvišta (bifurkacije) zajedničke karotidne arterije, odnosno ispod donje čeljusti. Linearna sonda pozicionirala se tako da bude u istoj mjernoj ravnini - visini na lijevoj i desnoj strani tijela, ravnini koja je okomita na uzdužnu os unutrašnje karotidne arterije. Kao neizbježna aproksimacija za potrebe istraživanja, duljina puta (krvnih žila) od mjesta karotidne bifurkacije do Willisovog kruga smatrala se istom s obje strane tijela (lijevo-desno).

4.3. Određivanje vremena prolaska pulsnog vala u promatranoj ravnini

Svim ispitanicima je UZV mjerenje s lijeve i desne strane učinjeno pri istom minutnom broju otkucaja srca. Prilikom UZV snimanja je kao trenutak prolaska pulsnog vala smatran trenutak u kojemu se unutrašnja karotidna arterija naglo proširila do svog maksimalnog promjera. Trenutak prolaska pulsnog vala određen je s obzirom na posljednji R zubac na EKG koji je

prethodio promatranom pulsnom valu; mjereći vrijeme koje je prošlo od ishodišnog R zupca promatranog ciklusa do trenutka prolaska vala. U sklopu ultrazvuka je bio računalni program koji je određivao proteklo vrijeme od zadane referentne točke(R zubac), do vremena maksimalnog proširenja žilne stijenke (u promatranoj ravnini), akao rezultat dobiveno je proteklo vrijeme. Na svakom ispitaniku napravljena su po tri mjerenja,izmjenično na obje arterije (Slika 4.1.).

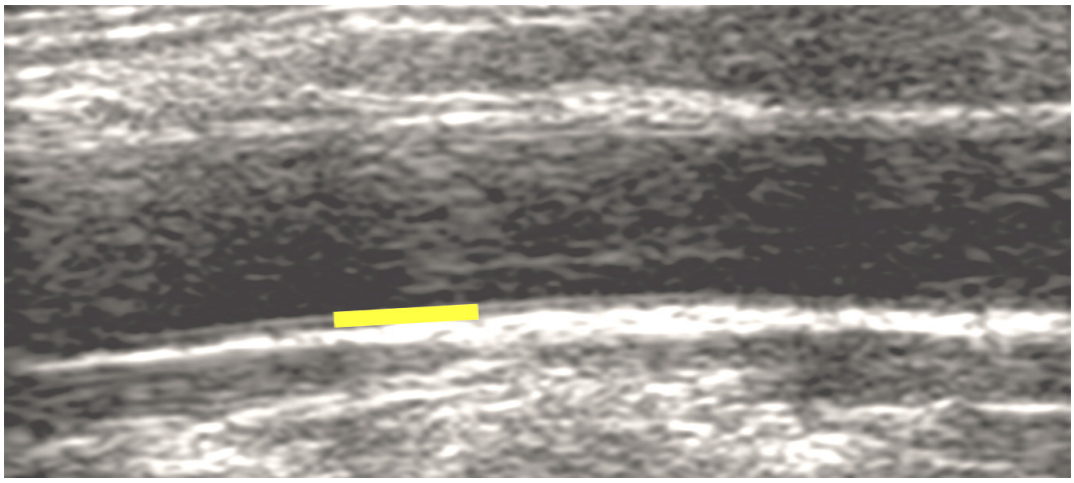


Slika 4.1. Ultrazvučni prikaz unutarnje karotidne arterije uz simultani EKG

Prikaz u mjernoj horizontalnoj ravnini unutarnje karotidne arterije tijekom simultanog EKG uz korištenje R vala kao referentne vremenske točke, pomoću koje se određuje vrijeme prolaska pulsnog vala (izmjene promjera arterije).

4.4. Mjerenje debljine tunike intime i tunike medije zajedničke karotidne arterije

Svim ispitanicima određena je debljina tunike intime i tunike medije u zajedničkoj karotidnoj arteriji neposredno prije račvišta, u svrhu dobivanja informacija o stanju cirkulacijskog sustava, odnosno mogućosti postojanja procesa ateroskleroze (Slika 4.2.)(66, 67). Mjerenje je izvršeno naobje zajedničke karotidne arterije (tri mjerenja sa svake strane, naizmjenično).

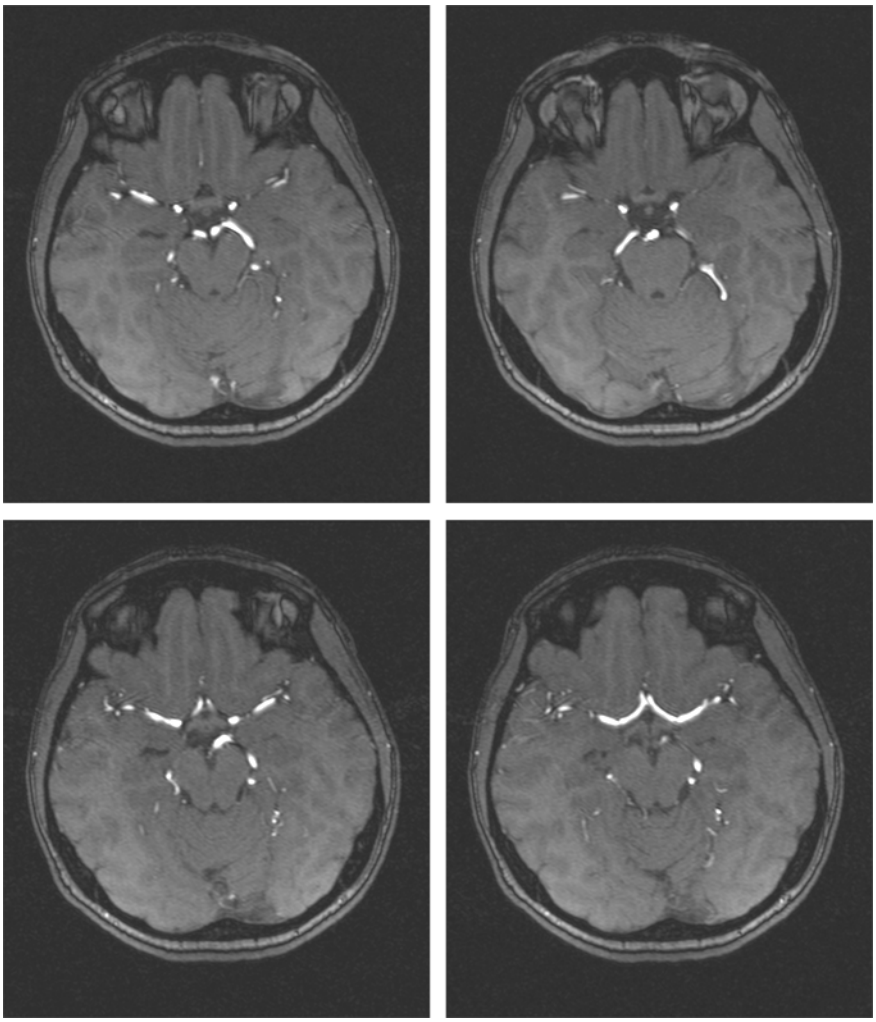


Slika 4.2. Ultrazvučno određivanje debljine tunike intime i tunike medije

Ultrazvučni, sagitalni prikaz distalnog dijela zajedničke karotidne arterije u B modu. Tunika intima i tunika medija prikazuju se kao hiperehogeni i hipoehogeni sloj u stijenci krvne žile (prikazan sa žutim pravokutnikom).

4.5. 3D modeliranje Willisovog kruga

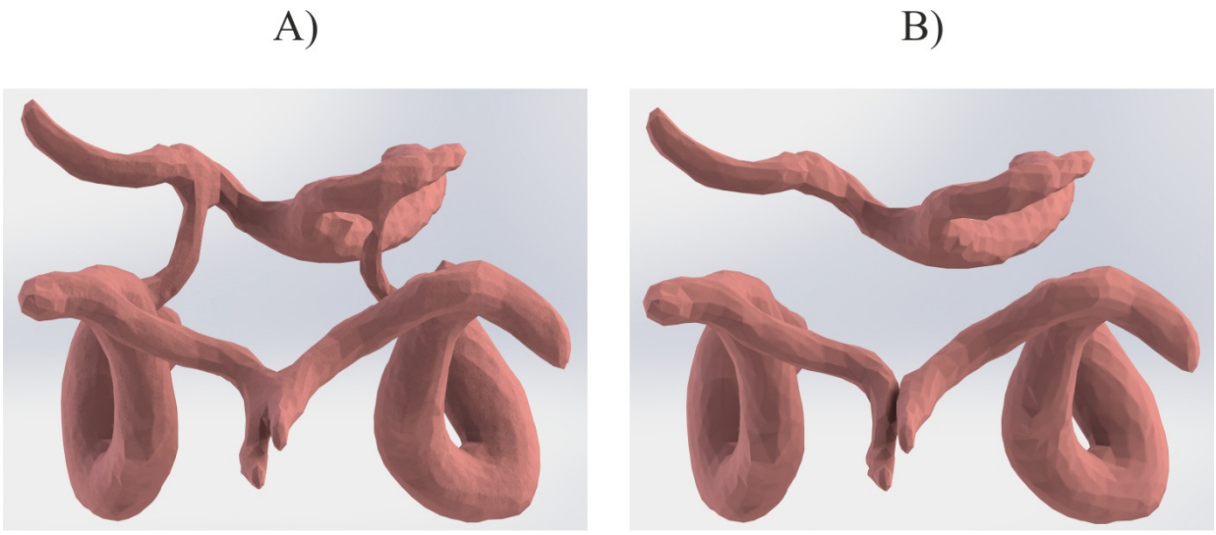
U zdrave osobe, koja nije imala kliničkih znakova kardiovaskularne bolesti napravljena je magnetska rezonantska angiografija (MRA) moždanih arterija. DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) podaci dobiveni MRA postupkom obrađeni su računalnim programom MIMICS (Materialise, Ann Arbor, MI, US) te su potom dodatno obrađeni računalnim program SolidWorks, namijenjenim za izgradnju 3D modela i simulaciju protoka fluida, odnosno simulaciju tlaka pulsa (Slika 4.3.).



Slika 4.3. Magnetska rezonantna angiografija moždanih arterija

Magnetska rezonantna angiografija Willisovog kurga koristeći TOF *(time of flight)* tehniku snimanja. Arterije mozga prikazuju se kao hiperinteziteti.

Kreirana su da modela; originalni model Willisovog kruga kakav je utvrđen u zdravog ispitanika s prisutnim svimkomunikantnim arterijamate model u kojemu su digitalno uklonjene komunikantne arterije (Slika 4.4.).



Slika 4.4. Kreirani računalni modeli kompletnog i parcijalnog Willisovog kruga

A) kompletni računalni model Willisovog kruga. B) parcijalni model Willisovog kruga u kojemu su računalno uklonjene stražnje komunikantne arterijeiprednja komunikantna arterija.

4.6. Računalne simulacije tlaka pulsa u Willisovom krugu

4.6.1. Okolišni uvjeti

Simulacije protoka napravljene su pod slijedećim uvjetima: adijabatski uvjeti stijenke krvne žile, krv je opisana kao nenjutnovska tekućina (gustoća 1053 kg/m^3), materijal stijenke krvne žile postavljen je kao guma s elastičnim modulom od 6.2 N/mm^2, okolišna temperatura postavljena je na 310.15 K (37°C), uz okolišni tlak od 101325 Pa.

4.6.2. Vremenski ovisne simulacije fronte tlaka pulsa

U kreiranim modelima (KM i PM)su definirana ukupno tri ulazna mjesta i šest izlaznih mjesta s definiranirubni uvjeti (*boundary conditions*). Obzirom da je cilj studije bio ispitati promjene tlaka pulsa u Willisovom krugu, na tri ulazna mjesta porast tlaka definiran jer prema Tablici 4.1.(68). Ulazni valovi kroz bazilarnu arteriju definirani su kao dva propagirajuća vala, koji su interferiralas razlikom u fazi od 4 ms. Trajanje tlaka pulsa postavljeno je da traje 90 ms prilikom fizioloških uvjeta (tlak pulsa od 40 mmHg, uz srčani ritam od 80 otkucaja u minuti). Vrijeme trajanja tlaka pulsa proporcionalno je smanjeno s povećanjem tlaka i povećanjem broja otkucaja srca u minuti (56 ms pri broju otkucaja srca od 120 u minuti te 45 ms pri pri

broju otkucaja srca od 150 u minuti). Na izlaznim mjestima iz modela kao definirana varijabla zadan je stalni volumni protok. Simulacije su bile vremenski ovisne, uz praćenje promjena na vremenskoj rezoluciji od 1 ms. Stijenke krvnih žila postavljene su kao rigidne, bez kliznihuvjeta (*slip conditions*).

Tablica 4.1. Oblici ulaznih valova tlaka pulsa za vrijednosti tlaka od 40 mmHg

	A. karotis interna	**A. bazilaris**
Vrijeme [s]	**Tlak [Pa]**	**Tlak [Pa]**
0,005	105,9	35,3
0,01	191,5	70,6
0,015	549,4	317,6
0,02	766,2	534,3
0,025	1900,3	942,6
0,03	2525,3	1744,0
0,035	3301,6	2384,2
0,04	4531,4	3039,4
0,045	5121,2	4108,0
0,05	5332,9	4516,3
0,055	5121,2	4516,3
0,06	4224,0	4234,1
0,065	3341,9	3518,3
0,07	2359,0	2490,0
0,075	1371,0	1829,7
0,08	695,6	695,6
0,085	302,4	231,9
0,09	191,5	90,7
0,095	50,4	

Tablica prikazuje oblik ulaznog vala tlaka pulsa (ovisnost tlaka o vremenu) za vrijednosti tlaka od 40 mmHg i trajanje vala od 90 ms. Za simulacije drugih fizioloških uvjeta (60 mmHg, 120 otkucaja u minuti te 100 mmHg, 150 otkucaja u minuti) vrijednosti u tablici su linearno skalirane.

4.6.3. Asinkronija pulsnih valova

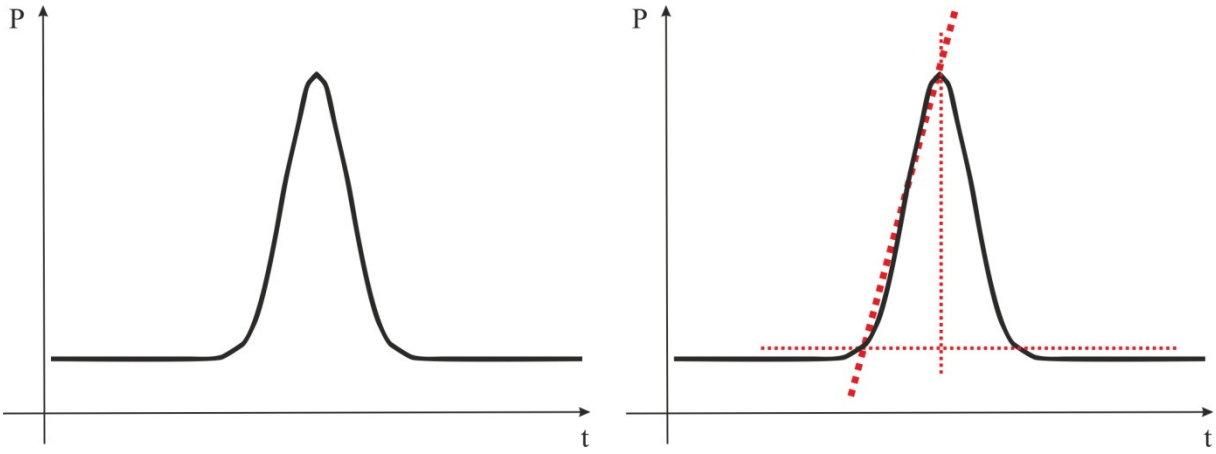
Zbog bilateralneasimetrije arterijskog stabla pulsni valovi se šire vertebralnim i karotidnim arterijama i njihovim ograncima nezavisno jedni od drugih te imaju zasebne anatomske (geometrijske) putove u prostoru. Vrijeme putovanja pulsnog vala od korijena aorte do Willisovog kruga izračunato je na temelju publiciranih podataka (69). Četiri nezavisna vremena dobivena su za nezavisne pulsne valove koji se šire dvjema vertebralnim i dvjema karotidinim arterijama. Izračunata vremena dolaska pulsnih valova pokazuju da sva četiri tlaka pulsa dolaze moždanu cirkulaciju u vremenskom razdoblju od 3 ms. Pulsni valovi vertebralnih arterija prvi dolaze u Willisov krug, 26 odnosno 30 ms prije pulsnih valova koji se šire karotidnim arterijama. U ranije objavljenoj studiji utvrđena je razlika od 4 ms između pulsnih valova koji se šire lijevom i desnom vertebralnom arterijom, te razlika od 2 ms između pulsnih valova lijeve i desne unutarnje karotidne arterije. Izračunate vrijednosti vremenske razlike dolaska pulsnih valova za unutarnje karotidne arterije(69)zamijenjene su srednjom vrijednošću od 11 ms, izračunatom iz eksperimentalno dobivenih vremena.

Za potrebe sinkrone simulacije definirana su tri nezavisna pulsna vala koja su u modelimaširila simultano, kroz tri nezavisna ulaza. Vrijednosti tlaka pulsa u obje unutarnje karotidne arterije i bazilarnoj arteriji kreirani su prema podacima iz Tablice 4.1.. Za potrebe asinkrone simulacije definirana su četiri nezavisna pulsna vala; dva pulsna vala unutarnjihkarotidnih arterija te dva pulsna vala vertebralnih arterija interpolirana s razlikom u fazi od 4 ms, čime je je dobiven kompleksni val bazilarne arterije. Kompleksni, pulsni val bazilarne arterijese prvi širio modelom, 21 ms prije pulsnog vala desne unutarnje karotidne arterije. Vremenska razlika između tlaka pulsa desne i lijeve karotidne arterije iznosila je 11 ms, odnosno pulsni val lijeve karotidne arterije se počeo širiti 11 ms nakon pulsnog vala desne karotidne arterije.

4.7. Analiza oblika pulsnog vala

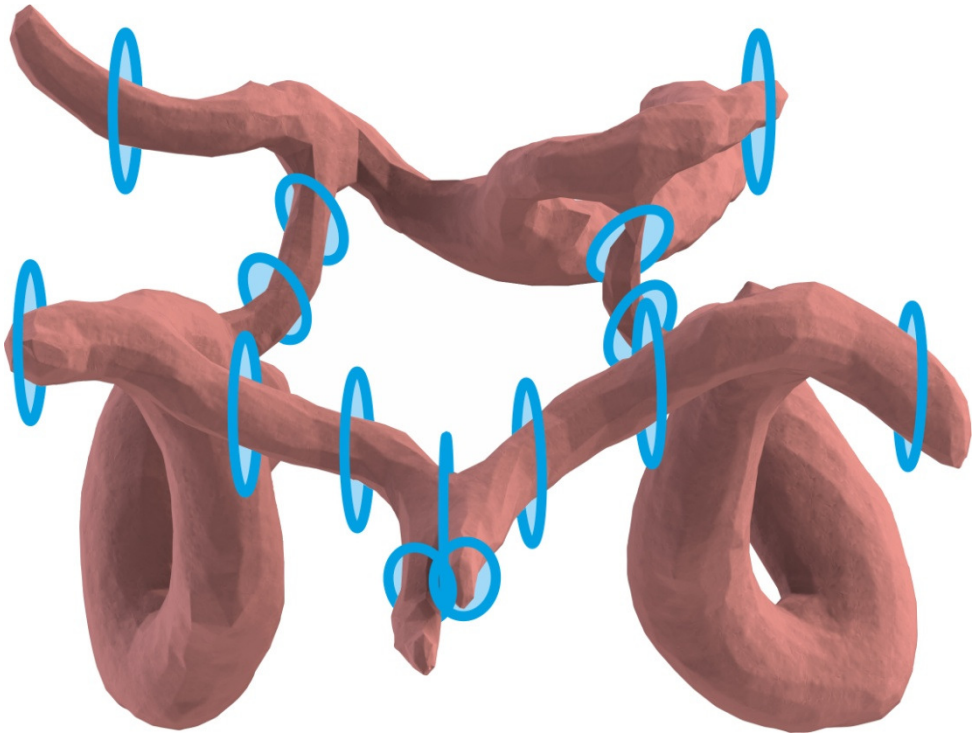
Brzina prirast tlaka analizirana je putem nagiba krivulje tlaka koja je izračunata pomoću linerane regresije promatranog vremenskog intervala prilikom najvećeg prirasta tlaka (deset točaka je promatrano za svaku krivulju) (Slika 4.5).Intenzitet tlaka pulsa proporcionalan je kvadratu brzine prirasta tlaka pulsa. Na deset presjeka koja postoje u kompletnom i

parcijalnom modelu mjereni su brzina prirasta tlaka pulsa i maksimalni tlak, na dodatnih pet mjesta koji postoje samo u kompletnom modelu, mjerene su spomenute varijable (Slika 4.6.).



Slika 4.5. Prikaz izračuna brzine prirasta tlaka

Na lijevoj slici prikazan je oblik tlaka pulsa, odnosno ovisnost tlaka o vremenu. Na desnoj slici prikazana je linerna regresija prirasta tlaka pulsa pomoću koje izračunata brzina prirasta tlaka koja je uspoređena u raznim modelima.



Slika 4.6. Mjerna mjesta brzine prirasta tlaka pulsa i maksimalnog tlaka

Plavim krugovima označena su mjerna mjesta unutar računalnih modela Willisovog kruga. Ukupno je petnaest mjernih mjesta. Deset mjernih mjesta koja se nalaze u području prednje, srednje i stražnje moždane arterije u kompletnim i parcijalnim modelima su iskorištena u svrhu usporedbe računalih modela.

4.8. Epistemiološka analiza funkcije Willisovog kruga

Epistemiološki pristup analizi tumačenja prihvaćene funkcije Willisovog kruga uz predočavanje negativnih dokaza (*via negativa*) koji nisu u skladu s kompenzatornom funkcijom.

4.9. Statistička obrada podataka

Veličina uzorka određena je prema veličini efekta od 0,4, jakosti testa 0,8 i statističkoj značajnosti 0,05 i iznosi 52 ispitanika (određeno koristeći program GPower v3.1.7, Franz Faul, Universitas Kiel, Germany). Deskriptivni podaci prikazani sumjerom centralne tendencije, aritmetičkom sredinom. Raspršenje podataka prikazano je standardnom devijacijom. Normalnost distribucije ispitana je Shapiro - Wilksovim testom. Razlika (aritmetičkih sredina iz tri mjerenja za lijevu i desnu stranu) vremena prolaska pulsnih valova testirana je t testom za zavisne uzorke. Razlika brzine prirasta tlaka pulsa i maksimalnog tlaka između računalnih modela ispitana jeKruskal-Wallis jednosmjernim testom s*post - hoc* Mann - Whitney testom za pojedinačne parove uz korigiranu *p* vrijednost prema Bonferroni metodi. Razina statističke značajnosti određena je za vrijednosti $p<0,05$. Statistička obrada podataka napravljena je koristeći program IBM SPSS Statistics v15.0

5. Rezultati

5.1. Ispitanici i ultrazvučno mjerenje

U studiju je uključeno 52 ispitanika - 30 žena i 22 muškarca prosječne životne dobi 21 (±3) godina, prosječne vrijednost krvnog tlaka od 111/71 mmHg (Tablica 5.1.). Svi ispitanici su bili dobrovoljci koji su pristali sudjelovati u studiji. Učinjena je detaljna anamnestička obrada u svrhu probira, kako bi se isključile bolesti srca, cirkulacijskog sustava, bubrega, šećerna bolest te poremećaji štitnjače. Svi sudionici ispitani su koriste li lijekove koji bi mogli utjecati na provođenje eksperimenta.

Tablica 5.1. Prikaz karakteristika ispitivane populacije

Spol	M 22	Ž30
Dob [godine]	21±3	
ACC IMT* [mm]	(D) 4,6±0,4	(L) 4,2±0,6
Tlak [mmHg]	111/71	

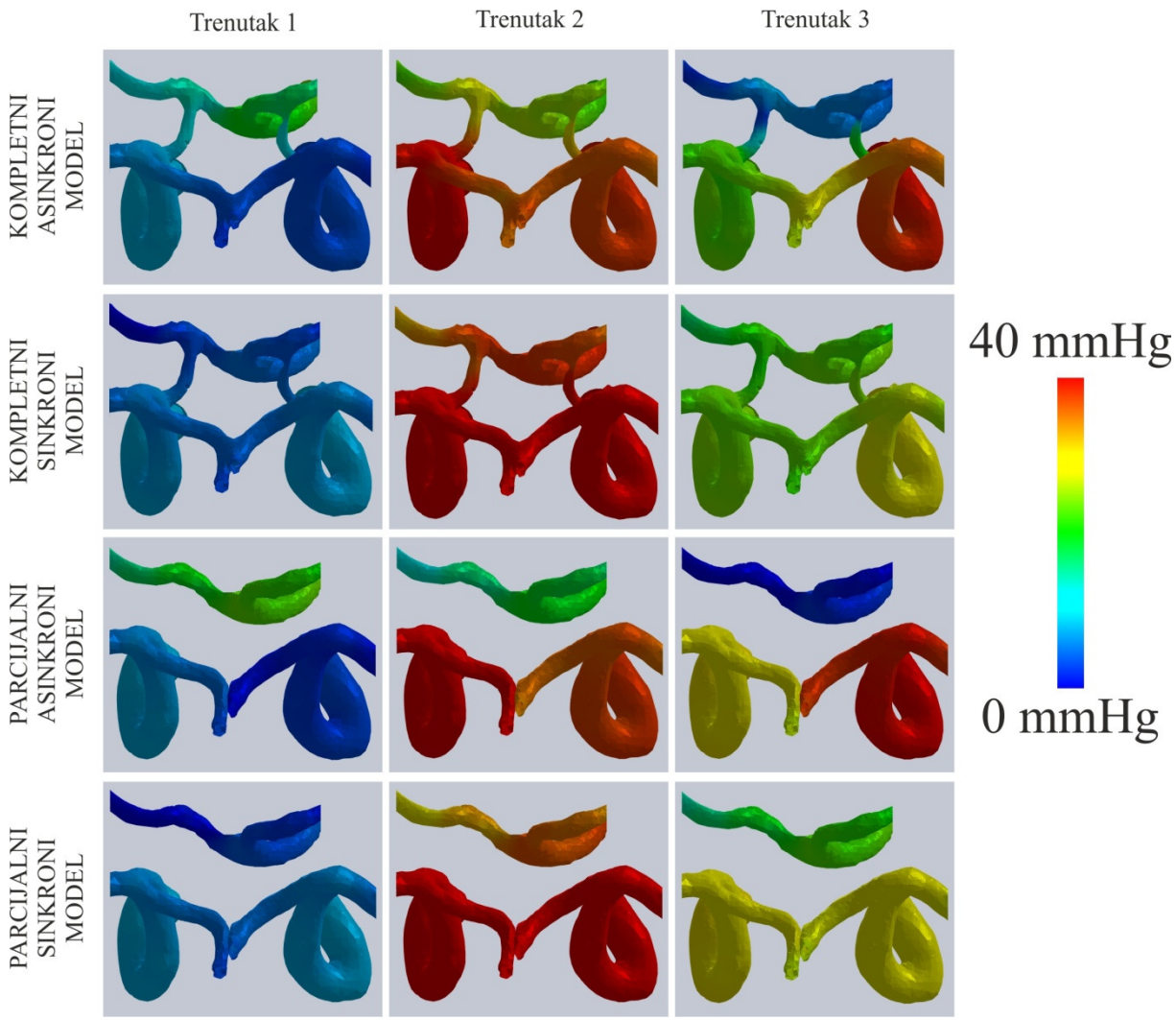
*ACC IMT – arteria carotis communis intima – media thickness, debljina tunike intime i medije u distalnom, zajedničke karotidne arterije čije vrijednosti manje od 8 mm ukazuju da nema znakova ateroskleroze.

Prosječna debljina tunike intima i medije u zajedničke karotidne arterije prije grananja iznosila je 4,6 (±0,4) mm za desnu stranu te 4,2 (±0,6)mm za lijevu stranu.Vrijeme prolaska pulsnog vala u unutarnjim karotidnim arterijama razlikovalo se na desnoj i lijevoj strani. U promatranoj ravnini, pulsni val koji se širi desnom unutarnjom karotidnom arterijom prolazi značajno prije (11 ms; p=0,017), nego pulsni val lijeve unutarnje karotidne arterije. Vremena dolaska pulsnih valova koji se šire dvjema vertebralnim potom bazilarnom arterijom te dvjema unutarnjim karotidnim arterijama do Willisovog kruga izračunata su na temelju prijašnjih studija. Prema izračunu vremena iz publiciranih podataka, vertebralni pulsni valovi dolaze s razlikom od 4 ms, te 26 ms prije tlaka pulsa desne, odnosno 28 ms prije tlaka pulsa lijeve unutarnje karotidne arterije. Korekcija izračuna za unutarnje karotidne arterije učinjena je s eksperimentalno utvrđenom razlikom od 11 ms.

5.2. Brzina prirasta tlaka pulsa

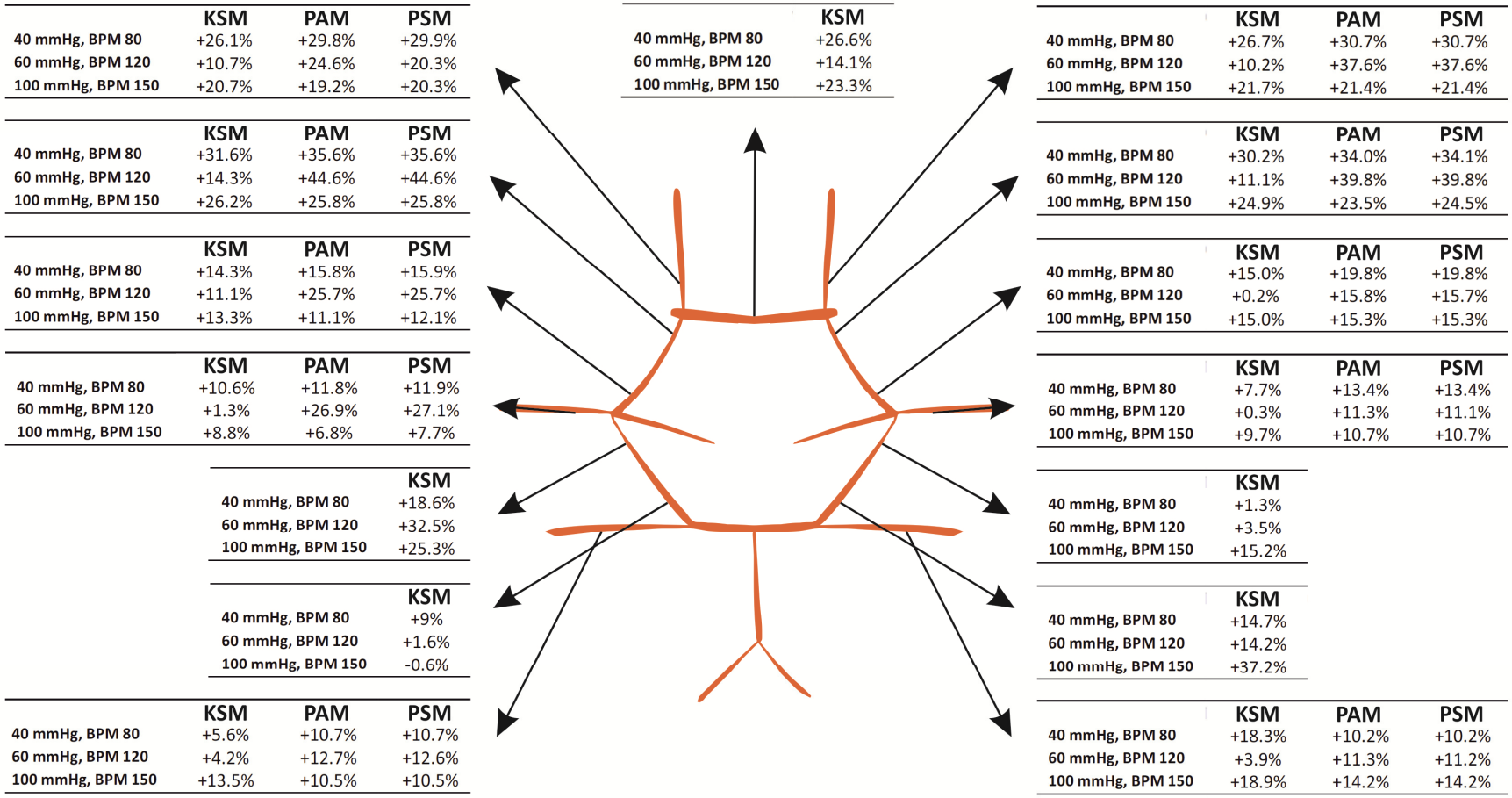
U četiri simulacijska modela (kompleti asinkroni, kompletni sinkroni, parcijalni asinkroni i parcijalni sinkroni)za sva tri uvjeta simulacije (tlak pulsa 40 mmHg, 60 mmHg i 100 mmHg) uočena je razlika u brzini prirasta tlaka pulsa ($p<0,001$ za 40 mmHg; $p<0,001$ za 60 mmHg; $p=0,001$ za 100 mmHg). Pri tlaku pulsa od 40 mmHg kompletni asinkroni model imao je značajno nižu prosječnubrzinu prirasta tlaka pulsa u odnosu na kompletni sinkroni model ($p=0,002$). Također, pri tlaku pulsa od 100 mmHg, kompletni asinkroni model imao je značajno nižu prosječnu brzinu prirasta tlaka pulsa u odnosu na kompletni sinkroni model ($p=0,001$). Pri tlaku pulsa od 60 mmHg kompletni asinkroni model nije dosegnuo statistički značajnu razliku ($p=0,034$) te se njegova prosječnabrzina prirasta tlaka pulsa nije razlikovala. Pri svim razinama tlaka pulsaprosječnabrzina prirasta tlaka pulsa u kompletnom asinkronom modelu bila je značajno nižanegou parcijalnim modelima ($p=0,002$; $p<0,001$; $p<0,001$).

U uvjetima simulacije kada su se tlakovi pulsa sinkrono širili Willisovim krugom i uz postojanje anatomski kompletnog Willisovog kruga, u usporedbi s kompletnim asinkronim modelom,prosječna brzina prirasta tlaka pulsa bila je 15-18% veća u prednjoj moždanoj arteriji, 6% veća u srednjoj moždanoj arteriji i 7-13% veća u stražnjoj moždanoj arteriji.Asinkrono širenje pulsnih valova u parcijalnim modelima nije utjecalo na rezultate. U parcijalnim modelima Willisovog krugaprosječna vrijednost brzine prirasta tlaka pulsa bila je 23-29% veća u prednjoj moždanoj arteriji, 12-15% veća u srednjoj moždanoj arteriji te oko 11% veća u stražnjoj moždanoj arteriji (Slika 5.1.,5.2.).



Slika 5.1. Prikaz prostorne distribucije tlaka pulsa u tri različita vremenska trenutka

Pri simulaciji tlaka pulsa od 40 mmHg prikazana je prostorna distribucija tlaka pulsa, odnosno maksimalne vrijednosti tlaka u tri različite vremenske točke u četiri računalna modela Willisova kruga.

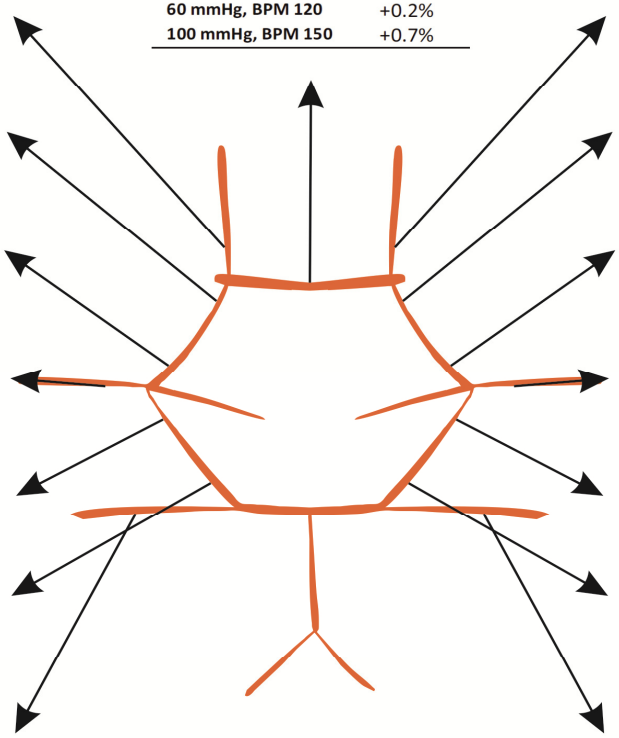


Slika 5.2. Brzina prirasta tlaka pulsa

BPM – broj otkucaja srca u minuti; KSM – kompletnisinkroni model; PAM – parcijalni asinkroni model; PSM – parcijalni sinkroni model. Strelice prikazuju promatrane presjeke odnosno mjerna mjesta koja su uspoređena kroz sve računalne modele, uz iznimku pet mjernih mjesta (komunikantne arterije), koja su prisutna samo u kompletnim računalnim modelima. Sve vrijednosti prikazane su u odnosu prema kompletnom asinkronom modelu te su izražene kao promjene postotka brzine prirasta tlaka pulsa kompletnog asinkronog modela. Tabličnim prikazom mjernih mjesta obuhvaćene su simulacije tri različita fiziološka uvjeta.

5.3. Maksimalni tlak

U četiri simulacijska modela (kompleti asinkroni, kompletni sinkroni, parcijalni asinkroni i parcijalni sinkroni) kroz sva tri uvjeta simulacije (tlak pulsa 40 mmHg, 60 mmHg i 100 mmHg) uočena je razlika u uprosječenima maksimalnim tlakovima po modelu (p=0,018 za 40 mmHg; p=0,007 za 60 mmHg; p=0,017 za 100 mmHg). Kompletni asinkroni model imao je najmanji uprosječeni maksimalni tlak pod uvjetima simulacije tlaka pulsa od 40 i 100 mmHg (p=0,004, p=0,011), dok se pri tlaku pulsa od 60 mmHg uprosječeni maksimalni tlak nije razlikovao između kompletnog asinkronog i kompletnog sinkronog modela (p=0,739). Uprosječeni maksimalni tlak kompletnog sinkronog modela nije se razlikovao od parcijalnih modela za uvjete simulacije 40 i 100 mmHg (p=0,681, p=0,619) dok je za uvjete simulacije tlaka pulsa od 60 mmHg uočena razlika između kompletnog sinkronog modela i parcijalnih modela (Slika 5.3.).



	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+10.7%	+10.5%	+10.5%
60 mmHg, BPM 120	+4.0%	+17.7%	+17.8%
100 mmHg, BPM 150	+7.2%	+7.4%	+7.3%

	KSM
40 mmHg, BPM 80	+0.4%
60 mmHg, BPM 120	+0.2%
100 mmHg, BPM 150	+0.7%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+11.7%	+13.7%	+13.8%
60 mmHg, BPM 120	+4.0%	+19.6%	+19.6%
100 mmHg, BPM 150	+7.8%	+8.7%	+8.7%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+11.1%	+12.7%	+12.7%
60 mmHg, BPM 120	+3.9%	+19.6%	+19.6%
100 mmHg, BPM 150	+6.7%	+7.3%	+7.4%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+3.6%	+4.6%	+4.6%
60 mmHg, BPM 120	+6.5%	+17.7%	+17.8%
100 mmHg, BPM 150	+2.9%	+3.6%	+3.5%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+8.7%	+8.6%	+8.7%
60 mmHg, BPM 120	-11.5%	+6.2%	+6.3%
100 mmHg, BPM 150	+4.3%	+4.2%	+4.1%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+3.7%	+4.7%	+4.7%
60 mmHg, BPM 120	+1.5%	+7.6%	+7.6%
100 mmHg, BPM 150	+3.2%	+4.1%	+4.1%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+6.4%	+6.8%	+6.8%
60 mmHg, BPM 120	+1.2%	+20.9%	+21.0%
100 mmHg, BPM 150	+2.8%	+2.7%	+2.6%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+5.9%	+6.9%	+6.9%
60 mmHg, BPM 120	-1.4%	+4.9%	+4.9%
100 mmHg, BPM 150	+4.5%	+5.2%	+5.2%

	KSM
40 mmHg, BPM 80	+12.2%
60 mmHg, BPM 120	+18.1%
100 mmHg, BPM 150	+4.3%

	KSM
40 mmHg, BPM 80	+5.1%
60 mmHg, BPM 120	-6.1%
100 mmHg, BPM 150	+8.5%

	KSM
40 mmHg, BPM 80	+7.1%
60 mmHg, BPM 120	+3.7%
100 mmHg, BPM 150	-9.3%

	KSM
40 mmHg, BPM 80	+23.0%
60 mmHg, BPM 120	+15.9%
100 mmHg, BPM 150	+17.3%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+16.9%	-3.7%	-3.7%
60 mmHg, BPM 120	-8.2%	-8.3%	-8.3%
100 mmHg, BPM 150	+13.2%	+3.3%	+3.3%

	KSM	PAM	PSM
40 mmHg, BPM 80	+9.8%	+2.4%	+2.4%
60 mmHg, BPM 120	-3.2%	+0.1%	+0.1%
100 mmHg, BPM 150	+9.4%	+4.5%	+4.5%

Slika 5.3. Maksimalne vrijednosti tlaka

BPM – broj otkucaja srca u minuti; KSM – kompletni sinkroni model; PAM –parcijalni asinkroni model; PSM – parcijalni sinkroni model. Strelice prikazuju promatrane presjeke odnosno mjerna mjesta koja su uspoređena kroz sve računalne modele, uz iznimku pet mjernih mjesta (komunikantne arterije) koja su prisutna samo u kompletnim računalnim modelima. Sve vrijednosti prikazane su u odnosu prema kompletnom asinkronom modelu te su izražene kao promjene postotka maksimalnog tlaka kompletnog asinkronog modela. Tabličnim prikazom mjernih mjesta obuhvaćene su simulacije tri različita fiziološka uvjeta.

6. Rasprava

6.1. Osobitosti moždane cirkulacije

Moždana arterijska cirkulacija sastoji se od makrocirkulacije i mikrocirulacije, koje su spojene penetrantnim arterijama. U mikrocirkulaciju se ubrajaju arteriole manje od 300 μm (distalnije od penetrantnih arterija), kapilare i venule. Glavna uloga mikrocirkulacije je osiguravanje primjerene perfuzija tkiva te, manje očita uloga, zaštita krvno – moždane barijere i moždanog tkiva od pulzacija tlaka (sprječavanje barotraume). Moždana cirkulacija prima veliki udio srčanog minutnog volumena (pulzacije protoka), te velike količine energije u obliku pulsnog vala. Specifičnost lubanjskog okruženja mozga i moždane cirkulacije te njihova blizina srcu imaju za posljedicu posebne uvjete kojima se moždana cirkulacija mora prilagoditi (30). Izloženost velikim tenzijskim silama (tlačnom opterećenju), koje su za zadani tlak veće u moždanim arterijama nego u drugim sistemskim arterijama (47), i anatomski smještaj unutar zatvorenog tjelesnog odjeljka – lubanje, rezultiralo je posebnim anatomskim i histološkim prilagodbama moždane cirkulacije (43).

Glavna uloga kardiovaskularnog sustava je dopremakisika udaljenim tkivima te uklanjanjeprodukata staničnogdisanja (unutrašnja respiracija). Kardiovaskularni sustav komplementaranje respiratornom sustavu (vanjska respiracija). Kardiovaskularni sustav čini krvlju ispunjen niz cijevi s pumpama. Glavna pumpa je branhijalno srce, struktura jednosmjernih komora koje zaprimaju krv, stvaraju silu te šalju krv prema respiratornom organu (škrgama ili plućima), a potom prema sistemnim tkivima.

Veliki evolucijski *skok* u kardiovaskularnom sustavu dogodio se prijelazom iz serijskog sustava cirkulacije (škrge u seriji sa sistemnim tkivima) u paralelni cirkulacijski sustav (pluća paralelna sa sistemnim tkivima). Nakonkolonizacije kopna,dišni sustav koji je primjeren u vodenom okolišu (dvostruka pumpa i bukalna pumpa - škrge), postao je neprimjeren te se pojavljuju ribe dvodihalice, a nakon njih vodozemci, reptili, ptice i sisavci sa svojim aspiracijskim pumpama. Dostava kisika u periferna tkiva dobiva veću važnost u funkciji pluća i srca. Pojavom pregrada u srcu, uz druge modifikacije vaskularnog sustava, postaje moguće upravljati dvostrukim protokom, sistemskim i respiratornim. Potpuno odvojena srca pojavljuju se nezavisno kod ptica i sisavaca - u potpunosti se razdvajaju visokotlačni cirkulatori sustav i niskotlačni respiratorni sustav.

Kolonizacijom kopna i zraka Život je postajo složeniji. Kao jedna od evolucijskih prednosti bilo je kretanje koje je omogućilo širenje različitim prostranstvima, što je Život izložilo brojnim različitim okolišnim faktorima (npr.drugim organizmima). Interakcije organizma dovele su do razvoja predatorstva, interakcija između životinja i biljaka te razvoja kompleksnijih ekosustava. Kretanje je ubrzalo evoluciju. Glavni pokretač ovih procesa bio je mišić, organ koji pretvara kemijsku energiju u mehaničku. U takvim uvjetima jedna od glavnih potrošača kisika u organizmu postao je mišić. Razvojem složenijih i većih organizma, a time i povećanjem mišićne mase, opsega i brzine kretanja, dolazi do porasta potrošnje metabolita. Kako bi se zadovoljile potrebe perifernih tkiva, dolazi do porasta srednjeg arterijskog tlaka.

Porastom srednjeg arterijskog tlaka, koji prati povećanje volumena organizma, opseg i brzinu kretanja te regulaciju tjelesne temperature, dolazi do stvaranja visokoenergijskog sustava - sa svakim srčanim otkucajem energija se unosi u arterijski sustav, koja se širi (propagira)u obliku protoka krvi i tlak pulsa.

6.2. Tlak pulsa kao val

Tlak pulsa je mehanički val, poput valova u vodi, te zvučnih i seizmičkih valova. Mehanički val je poremećaj koji stvara vibracije materije i putuje kroz medij od jedne do druge točke, prenoseći energiju tijekom svog puta. Mehaničkim valovima je zajedničko da podliježu Newtonovim zakonima i da se mogu širiti samo kroz neki medij, kao što su voda, zrak i, u slučaju tlaka pulsa, krv. Tijekom prolaska kroz medij, mehanički val dovodi do interakcije čestica medija; jedna čestica vrši pritisak na drugu česticu medija te izbacuje česticu iz ravnotežnog položaja. Putujući poremećaj koji se širi medijem može se opisati funkcijom koja daje oblik vala. Val se opisuje kao (Jednadžba 11); *A – amplituda vala, λ – valna duljina, T – period.*

$$y(x,t) = A \sin 2\pi\left(\frac{x}{\lambda} - \frac{t}{T}\right) (11)$$

Kretanjem vala prenosi se energija u obliku kinetičke i elastične potencijalne energije. Kinetička energija čestice medija povezana je s transverzalnom brzinom čestice, *u*, koja je definirana kao (Jednadžba 12); *A – amplituda vala, t - vrijeme.*

$$u = \frac{dA}{dt} \quad (12)$$

Stopa prijenosa kinetičke energije na drugu česticu jednaka je umnošku kvadrata brzine čestice i polovine mase čestice, a opisane je jednadžbom (13); *dm - masa čestice.*

$$dK = \frac{1}{2} dmu^2 \quad (13)$$

Val putuje medijem dok ne naiđe na drugi val ili na promjenu u kontinuitetu svojstava medija. Interferencija valova ovisi o svojstvu faze vala, odnosno jesu li valovi u fazi ili su van faze. Ako izvor stvori dva vala koji putuju do iste točke i istom duljinom puta, onda su u fazi, ali ako putuju različitim putovima, onda razlika puta Δl može promijeniti faznu razliku (71). Načelo fazne interferencije važno je u arterijskom sustavu prilikom širenja tlaka pulsa, obzirom da arterijsko stablo nije bilateralno simetrično.

6.3. Asimetrija arterijskog stabla

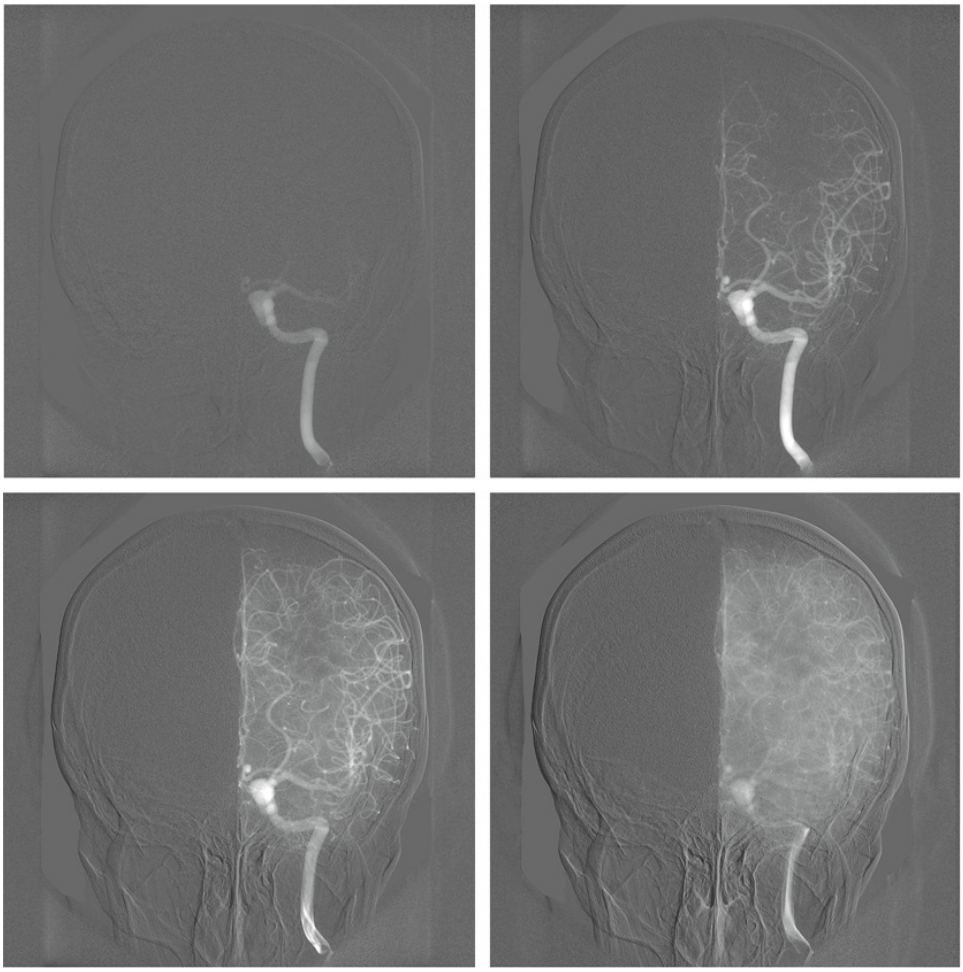
Arterijsko stablo nije bilateralno simetrično, što je posljedica složenog embriološkog razvoja cirkulacijskog sustava te složenosti embriološkog razvoja cijelog organizma s posljedičnom asimetrijom, koja je neizbježna. Utjecaj asimetrije arterijskog sustava posljedica je različitih geometrija arterija te intrinzičnih svojstva medija arterijskog sustava. Stoga, ako se promatraju dva paralelna arterijska segmenta, u teoriji bilateralno simetrična, povećanjem njihove dužine povećava se i količina asimetrije što nužno rezultira razlikom u fazi propagirajućih tlakova pulsa, razlikom koja će biti proporcionalna razlici puta Δl. Publicirane studije računalnih simulacija protoka moždane cirkulacije i Willisovog kruga promatraju isključivo protok u modelima, koji su većinom idealizirani. Studije zanemaruju prirodnu „nesavršenost - asimetriju“ te posljedično zanemaruju i asinkronost. Većina provedenih studija ne promatra tlak pulsa, nego se isključivo posvećuje promatranju protoka krvi i posljedicama patoloških stanja. Na ispitivanoj populaciji mladih dobrovoljaca anamnestički i klinički nisu utvrđeni patološki entiteti koji bi mogli utjecati na svojstva cirkulacijskog sustava i širenje pulsnog vala (ateroskleroza, šećerna bolest, bolesti srca, bolesti štitnjače). U promatranoj ekstrakranijskoj ravnini uočena je značajna razlika u vremenu prolaska pulsnih valova, što je bilo i očekivano, obzirom na općepoznatu asimetriju arterijskog stabla.

6.4. Arterijska pulsatilnost i moždana cirkulacija

Unutrašnji organi pulsiraju zbog tlaka pulsa koji do njih dolazi arterijskim sustavom, a ovaj fenomen posebice je naglašen u mozgu i bubrezima (72).Tlak pulsa putuje arterijskim sustavom značajno brže i nezavisno od protoka krvi. Većina srednje i pulsatilne energije u niskoprotočnim organima, kao što su mišići u mirovanju i cirkulacija probave, utišava se na razini hranidbenih arterija,odnosno arteriola te se tako od oštećenja štite osjetljivi sustav kapilara.

Popustljivost većine tkiva i tjelesnih odjeljaka (kompartmenta) omogućuje utišavanje energijeunesene u obliku pulsatilnosti protoka i tlaka. Pulzacije u visokoprotočnim organima (mozak i bubrezi) prodiru distalnije u mikrocirkulaciju (72). Ukupna popustljivost lubanje u odraslih ljudi je ograničena (30). Volumnidotok krvi u lubanju je lako uočiti, dok je unos energije u obliku tlaka pulsa u lubanju oku nevidljiv i često je zanemaren. Učinci tlaka pulsa i točni mehanizmi kojima moždana cirkulacija modulira tlak pulsa su većinom i danas nepoznati.

Prilikom primjenekontrastnog sredstva u jednoj od unutarnjih karotidnih arterija,u fiziološkim uvjetima,ne dolazi do prijenosa kontrasta na kontralateralnu stranu moždane cirkulacije (Slika 6.1.). Uzimajući u obzir prethodno navedene činjenice,nameće se pitanje funkcije komunikantnih arterija u Willisovom krugu. Prisutnost komunikantnih arterija i asinkroni dolazakpulsnih valova pruža moguće objašnjenje fiziološke funkcije Willisovog kruga. Arterijski prsten, obzirom na zadane uvjete, može služiti kako svojevrsniprigušivač tlaka pulsa te posredno može štiti kranijalnu mikrovaskulaturu i krvno – moždanu barijeru od oštećenja (73). Asinkronost dolaska puslnih valova u moždanu cirkulaciju utvrđena je pregledom publicirane literature, uz korekciju izračunatih podataka vremenskom razlikom koju sam utvrdio u eksperimentalnom dijelu ove disertacije.



Slika 6.1. Cerebralni angiogram učinjen digitalnom subtrakcijskom angiografijom

Cerebralni angiogram pokazuje da nakon unosa kontrastnogsredstva putem lijeve unutarnje karotidne arterije u moždanu cirkulaciju kontrastno sredstvo ne prelazi na kontralateralnu stranu.

6.5. Fizika valova arterijske moždane cirkulacije

Prilikom rada s pacijentima tijekom kliničkog radau medicini čestose zanemaruju zakoni fizike, posebice ako se ti zakoni odnose na nešto nevidljivo ili ne toliko očito, kao što je tlak pulsa koji se širi arterijskim sustavom. Količina prenesene energije tlaka pulsa određena je amplitudom vala i periodom – ona je proporcionalna amplitudi vala te obrnuto proporcionalna trajanju perioda.

Maksimalni iznos tlaka pulsa, izražen u paskalima (Pa), može se usporediti s amplitudom mehaničkog pulsnog vala - definiranom kao maksimalni pomak čestice medija iz položaja ravnoteže (okomito na smjer širenja vala). Transverzalna brzina čestice medija u mehaničkom pulsnom valu jednaka je promjeni transverzalnog pomaka čestice u jedinci vremena, a

količina prenesene energije proporcionalna je kvadratu transverzalne brzine čestice medija. Analogno, učinak promjene tlaka u jedinici vremenana arterijsku stijenku proporcionalan je kvadratu brzine promjene tlaka pulsa (intenziteta tlaka pulsa).

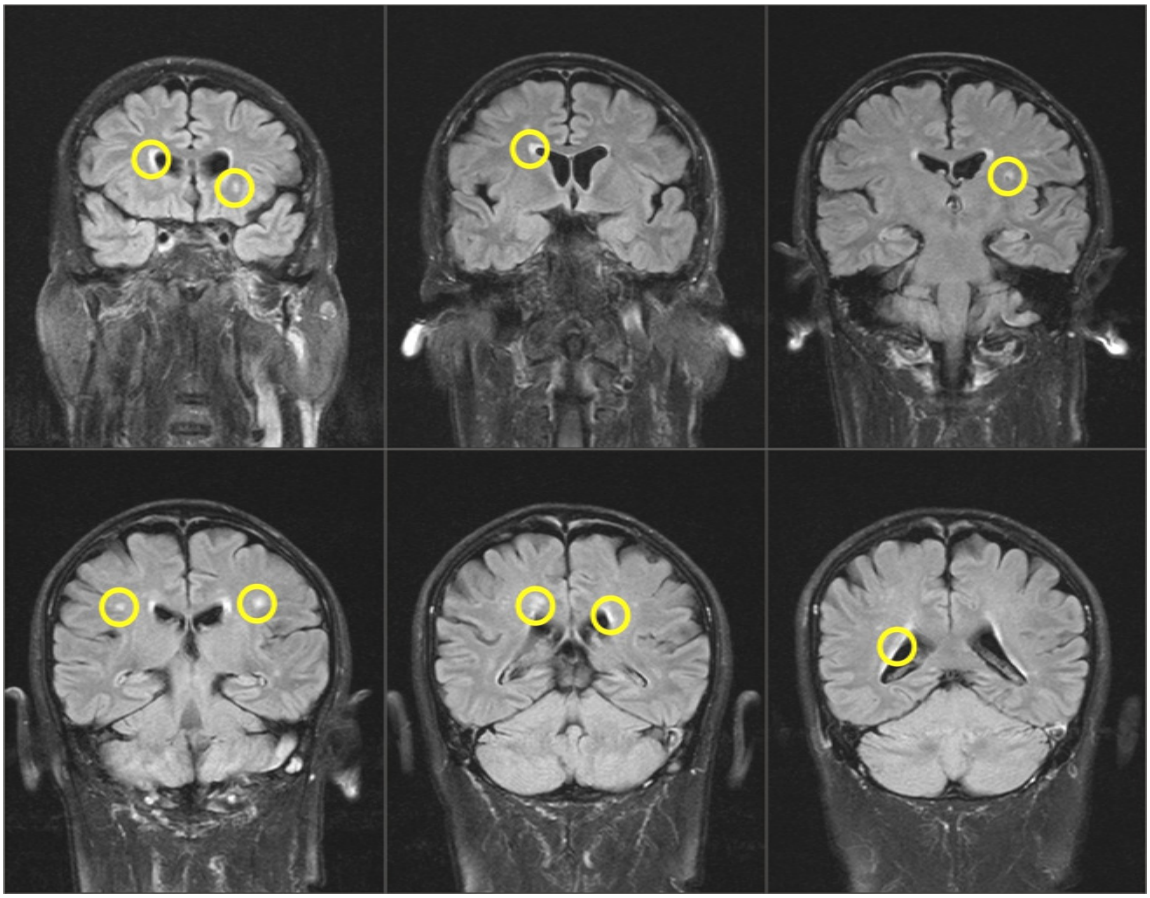
Računalne simulacije pulsnog vala u kompletnim i parcijalnim modelima Willisovog kruga uz uvjete sinkronog i asinkronog dolaska pod različitim simulacijskim uvjetima pokazuju da je prosječni intenzitet tlaka pulsa najmanji u kompletnom asinkronom modelu pri svim uvjetima.Vrijednost intenziteta tlaka pulsa bila je znatno veća prilikom sinkronog dolaska tlaka pulsa i u parcijalnim modelima. Slični rezultati uočeni su i za uprosječene maksimalne vrijednosti tlaka, iako razlika nije bila toliko izražena kao u intenzitetu tlaka pulsa. Značajno veća brzina prirasta tlaka pulsa, od 19%, koja je uočena u kompletnom sinkronom modelu u usporedbi s kompletnim asinkronim modelom, imati će za posljedicu 41% veći prijenos tlaka na arterijsku stijenku. Obzirom da je količina prenesene energije definirana amplitudom vala i periodom, viša amplituda vala i kraći period u kompletnom sinkronom modelu i parcijalnim modelima ukazuju da se više energije prenosi u distalnije dijelove arterijskog stabla, odnosno mikrocirkulaciju, u slučaju kada pulsni valovi stižu asinkrono u Willisov krug ili u parcijalne modele. Iz navedenoga zaključujem da asinkroni dolazak pulsnih valova i anatomska kompletnost Willisovog kruga omogućuju raspršivanje energije pulsnih valova.

Vrijednosti brzine prirasta tlaka pulsa za fiziološke uvjete od 60 mmHg pokazale su se sličnima između kompletnog asinkronog i sinkronog modela, odnosno nisu bile statistički različite. Obzirom da je korištena stroga Bonferronijeva korekcija za *posthoc* analizu, može se pretpostaviti da je razlika postojana, a primjenom „manje strogog“*posthoc* testa, koji se češće primjenjuju, razlika bi vjerojatnobila značajna.

6.6. Pulzacije tlaka i neuralne lezije

Ranija istraživanja su potvrdila da pojačane pulzacije tlaka imaju štetne učinke na moždanu mirkocirkulaciju, u vidu lezija neuralnog tkiva, koje se mogu utvrditi uz pomoć različitih tehnika oslikavanja (dijagnostičkih tehnika). Primjerice na magnetnoj rezonanci mozga čest nalaz u hipertoničara su multiple, punktiformne, neekspanzivni T2 hiperintenziteti perivaskularnih prostora subkorteksa i duboke bijele tvari duž lentikulostrijatnih arterija koji odgovaraju žarištima perivaskularne glijoze, odnosno mikrovaskularnoj angiopatiji terubni subependimalni T2 hiperinteziteti duž lateralnih zidova postraničnih komora koji odgovaraju

zonama periventrikularne glijoze, na Slici 6.2. prikazani unutar žutih krugova. U studiji koju su proveli Mitchell i suradnici(74) pokazano je da su karotidni tlak pulsa i karotidna pulsatilnost povezani s povećanim rizikom asimptomatskih lezija moždane kore (subkortikalni infarkti) te sprijenosompojačane pulsatilnosti protoka u mozak, oštećenjem mikrovaskularnih struktura mozga te slabijim rezultatima ispitivanja različitih kognitivnih sposobnosti.



Slika 6.2. Magnetska rezonanca mozga

U studiji koju su proveli Webb i suradnici(75), pojava lezija bijele moždane tvari bila je povezana s pojačanomarterijskom pulsatilnosti, što je u skladu s hipotezom da povećan prijenos arterijske pulsatilnosti u moždanu mikrocirkulaciju može imati bitnu ulogu u razvoju lezija bijele moždane tvari. Studija je pokazala pozitivnu korelaciju pulsatilnosti srednje moždane arterije s brzinom tlaka pulsa i jačinom tlaka pulsa te negativnu korelaciju s dijastoličkim arterijskim tlakom i vremenom protoka krvi u srednjoj moždanoj arteriji. U istoj studiji pokazana je ovisnost oštećenja bijele moždane tvari o dozi pulsatilnosti u srednjoj moždanoj arteriji (75). Učinjene studije metodološki su koristile transkranijalni ultrazvuk, koji

omogućuje oslikavanje samo srednje moždane arterije te stoga nije bilo moguće proučiti odnose arterijske pulsatilnosti prednje i stražnje moždane arterije s utvrđenim promjenama bijele moždane tvari. Za očekivati je da povezanost oštećenja bijele moždane tvari i doze pulsatilnosti postojii za prednju i stražnju moždanu arteriju.

Oštećenja duboke bijele moždane tvari i slabljenje kognitivnih funkcija zapaženi su u kohortama migrenskih bolesnika (76-80), iako rezultati različitih studija nisu dosljedni, vjerojatno zbog različitosti u proučavanim populacijama i primjenjenojmetodologiji (različitenačini procjene kognitivnih funkcija, različite starosne dobi ispitivane populacije, načina utvrđivanja jakosti i učestalosti migrenskih napada, različitih medikamentnih terapija migrene, itd.)(81-83).

6.7. Problem kompenzatorne funkcije Willisovog kruga

Prilikom analize određenog dijela organizmapotrebno je pristupiti sa tri analitičke perspektive: (I) strukture, (II) funkcije i (III) okoliša. Analiza dijela organizma podrazumijeva sagledavanje navedenih perspektiva kroz (IV) vrijeme, kako bi se dodala evolucijska perspektiva.

Prije četiri stotine godina, Thomas Willis detaljno je opisao arterijski prsten na bazi mozga koji se do tada nazivao *rete mirabile*. Prilikom opisa anatomske strukture, Thomas Willis je u svojim djelima napisao da Willisov krug ima kompenzatornu funkciju u slučaju nekog *žilnog* incidenta, odnosno stenoze jedne od arterija koje dovode krv do mozga. Danas, nakon četiri stoljeća, i dalje se smatra i uči studente medicine da je Willisov krug anatomska struktura s primarno kompenzatornom funkcijom. Takva se funkcija Willisovog kruga po prvi put preispituje se sredinom 20. stoljeća, kada Pearce i Fosternalaze cerebralne angiografije i različite anatomske varijante Willisovog kruga povezuju s razvojem migrene (70). Jedno od objašnjenja *netraženja* primarne, fiziološke funkcije Willisovog kruga je "indoktrinacija" studenata i mladih liječnika tijekom njihovog obrazovanja. Vaskularna fiziologija je kompleksna i oku nedostupna, a reološke osobine u fiziološkim uvjetima nije bilo lako vizualizirati sve do nedavnog razvoja radioloških metoda koja su omogućile uvid u fiziološku moždanu cirkulaciju. Upravo zbog nemogućnosti promatranja fiziologije moždane cirkulacije, očigledne su bile samo posljedice vaskularnih incidenta - na temelju kojih su donošeni zaključci vezani uz cirkulaciju mozga. Uočljivost patoloških entiteta i kriptičnost fiziološkog

funkcioniranja dala je *iskrivljen* uzorak, na temelju kojeg je donesen zaključak da je kompenzatorna funkcija primarna funkcija Willisovog kruga. Upravo je skrivenost vaskulatorne fiziologije do razvoja modernih radioloških metoda jedan od razloga zbog kojeg je kompenzatorna teorija prihvaćena i neosporena do danas. Analiza biološke strukture i njezine funkcije zahtjeva interdisciplinarni pristup, koji vrlo često nadmašuje mogućnosti jedne osobe; u smislu kratkoće radnog vijeka, dostupnosti alata i znanja. Teorija evolucije, koja se pojavila sredinom 19. stoljeća, i današnja moderna sinteza jasno ukazuju da je za razumijevanje bioloških struktura i organizma potrebno uzeti u obzir okoliš i prirodnu selekciju. Za podrobno razmatranje funkcije Willisovog kruga potrebno je primijeniti principe evolucije i moderne sinteze, uočiti proširenost Willisovog kruga (i analognih struktura) u sisavca i ptica, sagledati ljudsku populaciju te se kritično osvrnuti na pojavnost vaskularnih patoloških entiteta; kada se događaju, i najvažnije, zbog čega. Navedeni problemi kompenzatorne funkcije ukazuju da ona ne može objasniti primarnu funkcija Willisovog kruga.

7. Zaključak

Epistemiološkim pristupom utvrđeno je da kompenzatorna funkcija Willisovog kruga nije njegova primarna funkcija, nego predstavlja preadaptivno biološko svojstvo. Postavljena je hipoteza primarne funkcije Willisovg kruga prema kojoj ova anatomska struktura predstavlja pasivni prigušivački sustav tlaka pulsa te pridonosi zaštiti mikrocirkulacije i krvno – moždane barijere, sprječavajući barotraumu tih nježnih struktura. Dva temeljna uvjeta koja omogućuju ulogu pasivnog prigušivačkog sustava tlaka pulsa su asinkronost dolaska tlaka pulsa u moždanu cirkulaciju te anatomska potpunost Willisovog kruga. Na temelju prethodno objavljenih studija i provedenog istraživanja, utvrđena je asinkronost dolaska pulsnih valova iste sistole unutrašnjim karotidnim arterijama u moždanu cirkulaciju. Računalnim modeliranjem pokazano je da je brzina prirasta tlaka pulsa, odnosno intenzitet tlaka pulsa (koji je proporcionalan kvadratu brzine prirasta tlaka pulsa)najmanja u anatomski cjelovitom Willisovom krugu u kojeg pulsni valovi dolaze asinkrono. Provedeni eksperimenti potvrđuju hipotezu te ukazuju na moguću funkciju Willisovog kruga.

8. Sažetak

Uvod Prije gotovo 400 godina Thomas Willis je opisao arterijski prsten na bazi mozga i prepoznao njegovu kompenzatornu funkciju u slučaju arterijske okluzije. Ova teorija je i dalje široko prihvaćena. Nekoliko argumenata ne podržava kompenzatornu funkciju: (1) trenutačna teorija je antropocentrična, zanemaruje druge vrste i njihove analogne strukture; (2) patologije arterijskog sustava uglavnom se događaju nakon propagacije gena; (3) prema kompenzatornoj funkciji, evolucija može predviđati; (4) rasprostranjenost arterijskog prstena među drugim vrstama upućuje da se radi o konvergentnoj strukturi; (5) komunikantne arterije su premale za efektivan protok krvi i (6) nedostaju ili su hipoplastične u većini populacije. Stoga, Willisov krug vjerojatno ima funkciju pasivnog prigušivača tlaka, bez značajnog protoka krvi, a tlak pulsa se prigušuje unutar Willisovog kruga koji na taj način štiti moždanu mikrocirkulaciju i krvno – moždanu barijeru od barotraume. Prigušivanje tlaka pulsa je moguće uz uvjet asinkronog dolaska tlakova pulsa u moždanu cirkulaciju te anatomske cjelovitosti Willisovog kruga. Cilj studije je utvrditi asinkronost dolaska pulsnih valova i utjecaj anatomskecjelovitosti Willisovog kruga na tlak pulsa.

Metode U studiju je uključeno pedeset i dvoje mladih dobrovoljaca koji nisu imali kliničkih znakova kardiovaskularnih, renalnih i metaboličkih poremećaja. Asinkronost dolaska pulsnih valova utvrđena je simultanim ultrazvučnim i EKG mjerenjem, koristeći R val kao referentnu točku za izračun vremena dolaska pulsnih valova. Na temelju podataka magnetske rezonance kreirani su računalni modeli Willisovog kruga; anatomski potpun i parcijalni model bez komunikatnih arterija. Računalne simulacije hemodinamke i tlaka pulsa u Willisovom krugu su učinjene na temelju eksperimentalnih i publiciranih podataka. Podaci intenziteta tlaka pulsa i maksimalnog tlaka izračunati su različitim anatomskim mjestima u kompletnim i parcijalnim modelima Willisovog kruga pod različitim fiziološkim uvjetima.

Rezultati Pulsni valovi unutarnjih karotidnih arterija dolaze u moždanu cirkulaciju s vremenskom razlikom od 11 ms (p=0,017), od kojih prvi stiže pulsni val desne unutarnje karotidne arterije. Pulsni valovi vertebralnih arterija međusobno se razliku 4 ms, a oba dolaze 20 ms, odnosno 16 ms prije pulsnog vala desne unutarnjekarotidne arterije. Anatomski kompletan model Willisovog kruga s asinkronim dolaskom pulsnih valova je za sva analizirana fiziološka opterećenja (tlak pulsa 40 mmHg, 60 mmHg i 100 mmHg),u usporedbi

svim ostalim modelima imao najniže vrijednost intenziteta tlaka pulsa (p<0,001, p=0.001, p<0.001) i maksimalnog tlaka (p=0,018, p=0,007, p=0,017).

Zaključak U fiziološkim uvjetima, Willisov krug omogućuje prigušivanje energije pulsnih valova te tako sprječava oštećenje moždane mikrocirukaclije i krvno – moždane barijere, odnosno štiti ih od štetnog utjecaja jakih arterijskih tlačnih pulzacija.

Ključne riječi: Willisov krug, tlak pulsa, pulsni val, moždana cirkulacija, reologija

9. Summary

Introduction Nearly 400 years ago, Thomas Willis described the arterial ring at the base of the brain (the circle of Willis, CW) and recognized it as a compensatory system in the case of arterial occlusion. This theory is still accepted. Several arguments are not supporting compensatory function: (1) Current theory is anthropocentric; it ignores other species and their analog structures; (2) Arterial pathologies appear after gene propagation; (3) According to the current theory, evolution has foresight; (4) Its commonness among animals indicates that it is probably a convergent evolutionary structure; (5) Communicating arteries are too small for effective blood flow, and (6) missing or hypoplastic in the majority of the population. Therefore, the CW probably serves as a passive pressure dissipating system; without considerable blood flow, pulse pressure is dissipated in CW. Thus, CW and its communicating arteries should protect cerebral arteries and BBB from barotrauma. Dissipation is possible because pulse waves arrive into the skull through different arteries asynchronously. We aim to investigate the asynchronous arrival of pulse waves to the CW and the effect of CW on pulse pressure.

Methods Fifty two young adults without clinical signs of cardiovascular, renal and metabolic disorders were recruited. Pulse wave asynchronicity was determined with simultaneous ultrasound and ECG measurements, using R wave as a reference point in order to calculate pulse wave time of arrival. CW was modeled on the basis of MR data. Computational fluid dynamic simulations of pulse waves were performed using experimental and published data. Pulse wave intensity and maximum pressure were obtained from different anatomical points in anatomically complete and incomplete CW.

Results Internal carotid arteries (ICA) pulse waves arrival into the cerebral circulation differed with the time difference of 11 ms (p=0,017), first being right ICA. Vertebral arteries pulse waves differed 4 ms among each other, arriving 20 ms before right ICA pulse wave into the cerebral circulation. Anatomically complete CW with asynchronus arrival of pulse waves under all simulated physiological conditions (pressure pulse of 40 mmHg, 60 mmHg and 100 mmHg)had the lowest pulse wave intensity (p<0,001, p=0.001, p<0.001) and maximum pressure (p=0,018, p=0,007, p=0,017) across all models.

Conclusion In physiological conditions, circle of Willis enables pulse wave energy dissipation in order to protect the cerebral microcirculation and blood – brain barrier from detrimental effects of strong arterial pressure pulsations.

Keywords: circle of Willis, pulse pressure, pulse wave, cerebral circulation, rheology

10. Literatura

1. Lo WB, Ellis H. The circle before Willis: a historical account of the intracranial anastomosis. Neurosurgery. 2010;66(1):7-18.
2. Willis T, Feindel W. The anatomy of the brain and nerves: Classics of Medicine Library; 1978.
3. Symonds C. The circle of Willis. British medical journal. 1955;1(4906):119.
4. Purves J. The Physiology of the Cerebral Circulation: University Press; 1972.
5. Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. American Biology Teacher. 1973;35(3):125-9.
6. Kardong KV. Vertebrates: comparative anatomy, function, evolution: McGraw-Hill Boston; 2006.
7. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. American Journal of Neuroradiology. 2005;26(10):2703.
8. Nornes H. The role of the circle of Willis in graded occlusion of the internal carotid artery in man. Acta neurochirurgica. 1973;28(3):165-77.
9. Edelman R, Mattle H, O'Reilly G, Wentz K, Liu C, Zhao B. Magnetic resonance imaging of flow dynamics in the circle of Willis. Stroke. 1990;21(1):56-65.
10. Hoksbergen A, Fülesdi B, Legemate D, Csiba L. Collateral Configuration of the Circle of Willis Transcranial Color-Coded Duplex Ultrasonography and Comparison With Postmortem Anatomy. Stroke. 2000;31(6):1346-51.
11. Ferguson N. Civilization: the West and the Rest: Penguin. com; 2011.
12. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2007;147(12):860-70.
13. Baumel JJ. Handbook of avian anatomy: nomina anatomica avium. Publications of the Nuttall Ornithological Club. 1993.
14. Aslan K, Atalgin H, Kurtul I, Bozkurt E. Patterns of the internal and cerebral carotid arteries in various avian species: a comparative study. Revue de médecine vétérinaire. 2006;157(12):619.
15. Lane N. Life ascending: the ten great inventions of evolution: Profile books; 2010.

16. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical neurology: Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
17. Ganong WF, Barrett KE. Review of medical physiology: McGraw-Hill Medical New York:; 2005.
18. Lippert H, Pabst R. Arterial variations in man: classification and frequency: Springer; 1985.
19. Krabbe-Hartkamp MJ, Van der Grond J, De Leeuw F, De Groot J, Algra A, Hillen B, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. Radiology. 1998;207(1):103-11.
20. De Silva KRD, Silva R, Gunasekera WL, Jayesekera R. Prevalence of typical circle of Willis and the variation in the anterior communicating artery: A study of a Sri Lankan population. Annals of Indian Academy of Neurology. 2009;12(3):157.
21. Eftekhar B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations?– Results of an anatomical study and review of literature. BMC neurology. 2006;6(1):22.
22. Kapoor K, Singh B, Dewan LIJ. Variations in the configuration of the circle of Willis. Anatomical science international. 2008;83(2):96-106.
23. Li Q, Li J, Lv F, Li K, Luo T, Xie P. A multidetector CT angiography study of variations in the circle of Willis in a Chinese population. Journal of Clinical Neuroscience. 2011;18(3):379-83.
24. Maaly MA, Ismail AA. Three dimensional magnetic resonance angiography of the circle of Willis: Anatomical variations in general Egyptian population. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2011;42(3):405-12.
25. Nordon David G, Rodrigues Junior OF. Variations in the brain circulation: the circle of Willis. Braz j morphol sci. 2012;29(4):243-7.
26. RIGGS HE, RUPP C. Variation in form of circle of Willis: the relation of the variations to collateral circulation: anatomic analysis. Archives of Neurology. 1963;8(1):8.
27. Orosz L, Hoksbergen AW, Molnár C, Siró P, Cassot F, Marc-Vergnes J-P, et al. Clinical applicability of a mathematical model in assessing the functional ability of the communicating arteries of the circle of Willis. Journal of the neurological sciences. 2009;287(1):94-9.

28. Cucchiara B, Wolf RL, Nagae L, Zhang Q, Kasner S, Datta R, et al. Migraine with Aura Is Associated with an Incomplete Circle of Willis: Results of a Prospective Observational Study. PloS one. 2013;8(7):e71007.
29. Sakellaropoulos A, Mourgela S, Kyrlesi A, Warnke J-P. Hypoplasia of multiple cerebral arteries: report of an unusual case. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2008;17(3):161-3.
30. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. Fluids Barriers CNS. 2011;8(1):5.
31. Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. Progress in neurobiology. 2011;94(3):238-58.
32. Parker KH. An introduction to wave intensity analysis. Medical & biological engineering & computing. 2009;47(2):175-88.
33. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-book: Elsevier Health Sciences; 2010.
34. Spencer EB, Sheafor DH, Hertzberg BS, Bowie JD, Nelson RC, Carroll BA, et al. Nonstenotic Internal Carotid Arteries: Effects of Age and Blood Pressure at the Time of Scanning on Doppler US Velocity Measurements1. Radiology. 2001;220(1):174-8.
35. Westerhof N, Sipkema P, Van Den Bos G, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. Cardiovascular research. 1972;6(6):648-56.
36. Tyberg JV, Davies JE, Wang Z, Whitelaw WA, Flewitt JA, Shrive NG, et al. Wave intensity analysis and the development of the reservoir–wave approach. Medical & biological engineering & computing. 2009;47(2):221-32.
37. Davies JE, Francis DP, Manisty CH, Hadjiloizou N, Aguado-Sierra J, Malik IS, et al., editors. A unifying explanation of the aortic pulse waveform in humans. Journal of the American College of Cardiology; 2007: ELSEVIER SCIENCE INC 360 PARK AVE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
38. Ogoh S, Fadel PJ, Zhang R, Selmer C, Jans Ø, Secher NH, et al. Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;288(4):H1526-H31.
39. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney Cause and Logic of Therapy. Hypertension. 2005;46(1):200-4.

40. Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. Neuropharmacology. 2008;55(3):281-8.
41. Meininger G, Davis M. Cellular mechanisms involved in the vascular myogenic response. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1992;263(3):H647-H59.
42. Golding EM, S Robertson C, Bryan Jr RM. Comparison of the myogenic response in rat cerebral arteries of different calibers. Brain research. 1998;785(2):293-8.
43. Cipolla MJ. The cerebral circulation. Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2009;1(1):1-59.
44. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum W, Patterson J. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1978;234(4):H371-H83.
45. Aaslid R, Lindegaard K-F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. Stroke. 1989;20(1):45-52.
46. Fukasawa H. Hemodynamical Studies of Cerebral Arteries by Means of Mathematical Analysis of Arterial Casts. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 1969;99(3):255-68.
47. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. Circulation research. 1990;66(1):8-17.
48. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. Pharmacology & therapeutics. 1995;66(1):149-73.
49. Willie C, Ainslie P. Cool head, hot brain: cerebral blood flow distribution during exercise. The Journal of Physiology. 2011;589(11):2657-8.
50. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. Neurosurgery. 1993;32(5):737-42.
51. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. Stroke. 2000;31(7):1672-8.
52. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhäupl KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during

hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. American journal of neuroradiology. 1997;18(10):1929-34.

53. Liu J, Zhu Y-S, Hill C, Armstrong K, Tarumi T, Hodics T, et al. Cerebral Autoregulation of Blood Velocity and Volumetric Flow During Steady-State Changes in Arterial Pressure. Hypertension. 2013;62(5):973-9.
54. Koller A, Toth P. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow. Journal of vascular research. 2012;49(5):375-89.
55. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. Critical care medicine. 1997;25(3):496-503.
56. Pott F, Van Lieshout JJ, Ide K, Madsen P, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity during intense static exercise is dominated by a Valsalva maneuver. Journal of Applied Physiology. 2003;94(4):1335-44.
57. Sugerman H, Felton W, Salvant J, Sismanis A, Kellum J. Effects of surgically induced weight loss on idiopathic intracranial hypertension in morbid obesity. Neurology. 1995;45(9):1655-9.
58. Zou R, Park E-H, Kelly EM, Egnor M, Wagshul ME, Madsen JR. Intracranial pressure waves: characterization of a pulsation absorber with notch filter properties using systems analysis. 2008.
59. Wagshul ME, Kelly EJ, Yu HJ, Garlick B, Zimmerman T, Egnor MR. Resonant and notch behavior in intracranial pressure dynamics: Laboratory investigation. Journal of Neurosurgery: Pediatrics. 2009;3(5):354-64.
60. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. Journal of neurosurgery. 1972;37(6):666-77.
61. Goljan EF. Rapid review pathology: with student consult online access: WB Saunders Company; 2013.
62. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran pathologic basis of disease: Elsevier Health Sciences; 2009.
63. Wang J, Parker K. Wave propagation in a model of the arterial circulation. Journal of biomechanics. 2004;37(4):457-70.
64. Alcalá-Cerra G, Tubbs RS, Niño-Hernández LM. Anatomical features and clinical relevance of a persistent trigeminal artery. Surgical neurology international. 2012;3.

65. Arter PPT, Derleme B. Persistent primitive trigeminal artery: a review. Turkish neurosurgery. 2012;22(4):399-406.
66. COLOMBO B, Murdaca G, Caiti M, Rodriguez G, Grassia L, Rossi E, et al. Intima-Media Thickness. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1108(1):121-6.
67. Touboul P-J, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). Cerebrovascular diseases. 2006;23(1):75-80.
68. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, Thom SM, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(1):H270-H6.
69. Alastruey J, Parker K, Peiró J, Sherwin S. Analysing the pattern of pulse waves in arterial networks: a time-domain study. Journal of Engineering Mathematics. 2009;64(4):331-51.
70. Pearce JM, Foster JB. An investigation of complicated migraine. Neurology. 1965;15(4):333-.
71. Halliday D, Resnick R, Walker J. Fundamentals of physics extended: John Wiley & Sons; 2010.
72. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. Journal of Applied Physiology. 2008;105(5):1652-60.
73. Vrselja Z, Brkic H, Mrdenovic S, Radic R, Curic G. Function of circle of Willis. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2014.
74. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study. Brain. 2011;134(11):3398-407.
75. Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased Cerebral Arterial Pulsatility in Patients With Leukoaraiosis Arterial Stiffness Enhances Transmission of Aortic Pulsatility. Stroke. 2012;43(10):2631-6.

76. Le Pira F, Lanaia F, Zappala G, Morana R, Panetta MR, Reggio E, et al. Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura. Functional neurology. 2004;19:101-6.
77. Meyer JS, Thornby J, Crawford K, Rauch GM. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headaches. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2000;40(8):638-46.
78. Mulder E, Linssen W, Passchier J, Orlebeke J, Geus Ed. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. Cephalalgia. 1999;19(6):557-65.
79. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. JAMA. 2012;308(18):1889-96.
80. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function A life-course study. Neurology. 2002;59(6):904-8.
81. de Araújo CM, Barbosa IG, Lemos SM, Domingues RB, Teixeira AL. Cognitive impairment in migraine.
82. Rist PM, Kang JH, Buring JE, Glymour MM, Grodstein F, Kurth T. Migraine and cognitive decline among women: prospective cohort study. BMJ: British Medical Journal. 2012;345.
83. Rist PM, Kurth T. Migraine and cognitive decline: a topical review. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2013;53(4):589-98.

11. Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime	**Zvonimir Vrselja**
Datum rođenja	21. siječnja 1987.

ZAPOSLENJE

• Datumi (od – do)	*1.9.2011. - danas*
Ustanova zaposlenja	*Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku*
Naziv radnog mjesta	*Asistent*
• Datumi (od – do)	*02.09.2013. - danas*
Ustanova zaposlenja	*Klinički bolnički centar Osijek*
Naziv radnog mjesta	*Liječnik specijalizant kliničke radiologije*

ŠKOLOVANJE

Datum	2005.-2011. godine
Ustanova	Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
Datum	2011. - danas
Ustanova	Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku