

lek. Radosław Rzepliński

**Zależności anatomiczne i hemodynamiczne występujące między
umieszczeniem stentów w wybranych odcinkach koła tętniczego
mózgu a odgałęzieniami tętnic wewnątrzczaszkowych**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Bogdan Ciszek

Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

Słowa kluczowe:

anatomia, krążenie mózgowe, tętnice przesywające, hemodynamika

anatomy, cerebral circulation, perforating arteries, hemodynamics

Niniejsza praca stanowiła część projektu OPUS finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki *Modelowanie hemodynamiki przepływu przez tętnice krążenia mózgowego o małej średnicy w warunkach fizjologicznych i po stentowaniu.*

Niniejszą pracę dedykuję

Moim Rodzicom, Annie i Andrzejowi Rzeplińskim.

1 Spis treści

2	Spis rycin	6
3	Spis tabel	8
4	Wykaz stosowanych skrótów	9
5	Streszczenie w języku polskim	10
6	Streszczenie w języku angielskim.....	12
7	Wstęp	14
7.1	Zarys anatomii i znaczenie krążenia mózgowego.....	14
7.2	Anatomia głównych grup perforatorów krążenia mózgowego.....	16
7.2.1	Układ istoty dziurkowanej przedniej	18
7.2.2	Układ istoty dziurkowanej tylnej	19
7.2.3	Perforatory mostu i rdzenia przedłużonego	21
7.2.4	Budowa histologiczna naczyń przesywających	21
7.2.5	Obrazowanie tętnic przesywających	23
7.3	Znaczenie kliniczne tętnic przesywających.....	26
7.3.1	Perforatory a zespoły naczyniowe mózgowia.....	26
7.3.2	Fizjologia i patofizjologia tętnic przesywających.....	31
7.3.3	Perforatory a interwencje wewnątrzczaszkowe	32
7.4	Rola hemodynamiki w fizjologii i patofizjologii przepływu	33
7.4.1	Odpowiedź ściany naczynia na różne typy przepływu krwi.....	34
7.4.2	Mechanoreceptory śródbłonna.....	37
7.4.3	Symulacje przepływu krwi w naczyniach krwionośnych.....	38
7.4.4	Wielkości obliczane podczas symulacji przepływu.....	40
8	Założenia i cel pracy	42
9	Materiał i metody	43
9.1	Przygotowanie preparatów tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej z perforatorami	43

9.1.1	Pomiar ciśnienia nastrzykiwania preparatów	45
9.2	Analiza pod mikroskopem operacyjnym.....	47
9.3	Skanowanie przy pomocy mikrotomografii komputerowej.....	47
9.4	Analiza zdjęć radiologicznych	48
9.4.1	Pomiary miejsc odejścia perforatorów.....	49
9.5	Analizy potencjalnego wpływu obecności stentów na przepływ krwi	55
9.6	Numeryczne symulacje przepływu krwi przez naczynia	56
9.7	Analizy statystyczne.....	58
10	Wyniki.....	61
10.1	Kolekcja preparatów tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej wraz z perforatorami	61
10.2	Walidacja metody uzyskiwania geometrii z użyciem mikro-CT	62
10.3	Pomiary miejsc odejścia perforatorów tętnicy środkowej.....	65
10.3.1	Związek geometrii miejsca odejścia perforatora z jego przebiegiem oraz wiekiem	66
10.4	Pomiary miejsc odejścia perforatorów tętnicy podstawnej	69
10.4.1	Związek geometrii miejsca odejścia perforatora z jego przebiegiem oraz wiekiem	70
10.5	Porównanie rozmiarów stentów i ujść perforatorów	72
10.6	Symulacje hemodynamiczne	73
11	Dyskusja.....	76
11.1	Technika pozyskiwania trójwymiarowych modeli tętnic przeszzywających... 76	
11.1.1	Porównanie wyników skanowania przy pomocy klasycznego i mikrotomografu komputerowego.....	78
11.2	Morfometria miejsc odejścia naczyń przeszzywających.....	79
11.2.1	Przygotowanie kolekcji modeli naczyń i dokonanie pomiarów	79
11.2.2	Charakterystyka badanej grupy.....	81
11.2.3	Kształt miejsc odejścia tętnic przeszzywających.....	82

11.3	Potencjalny wpływ stentowania MCA i BA na drożność perforatorów	86
11.4	Symulacje przepływu krwi przez tętnice przeszzywające	88
11.4.1	Warunki początkowo – brzegowe i wyniki symulacji	89
11.5	Ograniczenia badania	92
12	Podsumowanie i wnioski	93
12.1	Wnioski.....	94
13	Piśmiennictwo.....	95
14	Piśmiennictwo (spis alfabetyczny).....	107
15	Zaświadczenie Komisji Bioetycznej	118
16	Podziękowania	119

2 Spis rycin

Ryc. 1 Koło tętnicze mózgu.	15
Ryc. 2 Porównanie głębokich i powierzchownych tętnic przesywających.	17
Ryc. 3 Naczynia przesywające istoty dziurkowanej tylnej oraz mostu i rdzenia przedłużonego.	20
Ryc. 4 Schemat budowy histologicznej ścian tętnic wewnątrzczaszkowych w zależności od kalibru naczynia.	22
Ryc. 5 Obraz histologiczny dystalnego odcinka perforatora tętnicy środkowej mózgu.	23
Ryc. 6 Tętnica środkowa mózgu zobrazowana przy pomocy angiografii tomografii komputerowej.	24
Ryc. 7 Tętnica środkowa mózgu i kręgową zobrazowane przy pomocy ultrasonografii przezczaszkowej.	25
Ryc. 8 Przykładowa symulacja przepływu krwi przez naczynie tętnicze z istotnym zwężeniem.	39
Ryc. 9 Stanowisko badawcze, w skład którego wchodzi m.in. mikroskop operacyjny, endoskop z zestawem płuczącym, narzędzia mikrochirurgiczne.	43
Ryc. 10 Preparat lewej tętnicy środkowej mózgu.	44
Ryc. 11 Przykładowe preparaty tętnicy podstawnej.	45
Ryc. 12 Układ doświadczalny użyty do pomiaru ciśnienia nastrzykiwania.	46
Ryc. 13 Kwadranty tętnicy podstawnej.	48
Ryc. 14 Przykład ustawienia płaszczyzn MPR dla pomiarów perforatora odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu.	50
Ryc. 15 Pomiar miejsc odejścia perforatorów.	51
Ryc. 16 Szczegółowe ilustracje pomiaru miejsca odejścia perforatora.	52
Ryc. 17 Pomiar kąta odejścia perforatora tętnicy podstawnej.	53
Ryc. 18 Wyznaczanie kąta odchylenia osi perforatora od osi naczynia macierzystego.	54
Ryc. 19 Obliczanie pola powierzchni części miejsca odejścia perforatora niezakrytej przez stent.	55
Ryc. 20 Domena przepływu wykorzystana na potrzeby symulacji przepływu krwi przez tętnicę podstawną.	57
Ryc. 21 Profil prędkości przepływu krwi przez tętnicę podstawną użyty do wykonania symulacji.	58

Ryc. 22 <i>Flow diagramy</i> przedstawiające proces włączenia perforatorów do analizy statystycznej.	59
Ryc. 23 Przykładowe modele tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej mózgu.	62
Ryc. 24 Porównanie obrazu tętnicy podstawnej w CT i mikro-CT	64
Ryc. 25 Porównanie obrazu tętnicy środkowej mózgu w CT i mikro-CT.	65
Ryc. 26 Relacje pomiędzy kątami odchylenia osi perforatora i osi krótkiej jego miejsca odejścia od osi naczynia macierzystego	67
Ryc. 27 Relacje pomiędzy stosunkiem długości osi miejsca odejścia perforatora a wiekiem i nasileniem miażdżycy.	68
Ryc. 28 Kąty odejścia tętnic mostowych.	70
Ryc. 29 Relacje pomiędzy kątami odchylenia osi perforatora i osi krótkiej jego miejsca odejścia od naczynia macierzystego (perforatory tętnicy podstawnej).	71
Ryc. 30 Wyniki symulacji numerycznych przepływu krwi przez tętnicę podstawną i odchodzące od niej naczynia przeszywające.	73
Ryc. 31 Rozkład średnich prędkości przepływu w gałęziach tętnicy podstawnej	74
Ryc. 32 Rozkłady średnich naprężeń ścinających w okolicach miejsc odejścia perforatorów.	75
Ryc. 33 Porównanie wyjściowych, surowych oraz ostatecznych modeli tętnic środkowej mózgu i podstawnej wraz z tętnicami przeszywającymi.	80
Ryc. 34 Inspekcja miejsc odejścia perforatorów prawej tętnicy środkowej mózgu z użyciem mikroskopu operacyjnego – porównanie widoku mikroskopowego i wyników obrazowania radiologicznego.	83
Ryc. 35 Przedstawienie początkowego przebiegu perforatorów odchodzących w przybliżeniu równoległe do naczynia macierzystego.	84
Ryc. 36 Przykłady układów samopodobnych.	91

3 Spis tabel

Tabela 1 Najważniejsze struktury unaczyniane przez tętnice układu istoty dziurkowanej przedniej i zespoły naczyniowe towarzyszące ich uszkodzeniom. ^{63,64}	27
Tabela 2 Podsumowanie wpływu różnych charakterów przepływu krwi na morfologię i funkcjonowanie ściany naczynia.....	35
Tabela 3 Wyniki pomiarów ciśnienia nastrzykiwania.....	46
Tabela 4 Charakterystyka preparatów tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej mózgu. 61	
Tabela 5 Charakterystyka perforatorów tętnicy środkowej mózgu	66
Tabela 6 Charakterystyka perforatorów tętnicy podstawnej	69
Tabela 7 Wyniki obliczeń zakrycia miejsc odejścia perforatorów przez stent.....	72

4 Wykaz stosowanych skrótów

skrót	miano angielskie	miano łacińskie	miano polskie
ACA	anterior cerebral artery	<i>arteria cerebri anterior</i>	t. przednia mózgu
CFD	computational fluid dynamics	-	obliczeniowa mechanika płynów
CT	computed tomography	-	tomografia komputerowa
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	-	obrazowanie cyfrowe i wymiana obrazów w medycynie
GB	gigabyte	-	gigabajt
ICA	internal carotid artery	<i>arteria carotis interna</i>	t. szyjna wewnętrzna
MCA	middle cerebral artery	<i>arteria cerebri media</i>	t. środkowa mózgu
MIP	maximum intensity projection	-	projekcja najwyższych natężeń
MRI	magnetic resonance imaging	-	badanie rezonansem magnetycznym
OSI	oscillatory shear index	-	wskaźnik oscylacyjnego naprężenia
OUN	central nervous system	<i>systema nervosum centrale</i>	ośrodkowy układ nerwowy
PCA	posterior cerebral artery	<i>arteria cerebri posterior</i>	tętnica tylna mózgu
Q1, Q3	1 st , 3 rd quartile	-	pierwszy, trzeci kwartył
RRT	relative residence time	-	względny czas zalegania
TAWSS	time-averaged wall shear stress	-	uśrednione w czasie naprężenia ścinające
TIA	transient ischemic attack	-	przejściowy incydent niedokrwienny
VA	vertebral artery	<i>arteria vertebralis</i>	tętnica kręgową

5 Streszczenie w języku polskim

Choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego stanowią narastający problem kliniczny i społeczny. Miejscem ich rozwoju jest krążenie mózgowe, które wyróżnia się złożoną budową anatomiczną i ścisłym połączeniem z funkcjonowaniem mózgowia. Jego odrębność jest szczególnie widoczna w zakresie tętnic przesywających – drobnych naczyń wnikających w tkankę nerwową pnia mózgu oraz w obrębie istot dziurkowanych przedniej i tylnej. Choć są to naczynia o małej średnicy, często nieprzekraczającej 0.7 mm, unaczyniają struktury kluczowe dla życia człowieka i biorą udział w rozwoju wielu patologii (m.in. udarów lakunarnych, krwotoków śródmózgowych, otępienia). Co jednak najistotniejsze ze względów patofizjologicznych, odchodzą one bezpośrednio od wysokociśnieniowych tętnic wewnątrzczaszkowych, dlatego wydaje się, że są szczególnie narażone na uszkodzenia. W warunkach klinicznych wykonuje się obecnie wiele różnorodnych interwencji w zakresie krążenia mózgowego, w tym implantuje się stenty, które mogą być źródłem powikłań ze strony naczyń przesywających, czyli perforatorów. Kluczowe jest zatem badanie warunków hemodynamicznych, a jedną z najpowszechniej stosowanych metod jest obliczeniowa mechanika płynów.

Dotychczas prowadzone badania nad perforatorami wykorzystywały techniki optyczne i brak było trójwymiarowych modeli umożliwiających dokładne badania morfologiczne i symulacyjne. Główny cel pracy stanowiło opracowanie metodologii pozyskiwania geometrycznych modeli naczyń przesywających odchodzących od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej, natomiast dodatkowymi było opisanie morfologii miejsc odejścia perforatorów, relacji przestrzennych między fragmentami stentu a ujściami naczyń przesywających, ocena zachowania drożności odgałęzień, jak również ocena możliwości wykonania symulacji komputerowych warunków hemodynamicznych.

Zasadniczym wynikiem pracy jest metodologia otrzymywanie trójwymiarowych modeli perforatorów. Uzyskuje się je nastrzykując odpowiednio przygotowane preparaty mózgowia człowieka środkiem kontrastowym i po utrwaleniu skanując je przy pomocy mikrotomografii komputerowej. Kluczowe jest właśnie zastosowanie mikrotomografu, ponieważ otrzymywane wyniki radiologiczne cechują się około 10 krotnie wyższą dokładnością niż powszechnie stosowane metody obrazowania. Adekwatność ciśnienia nastrzykiwania oraz dokładność odzwierciedlenia naczyń (również w porównaniu ze standardową tomografią komputerową) zostały potwierdzone w dodatkowych doświadczeniach. Metoda jest powtarzalna, dostarcza wysokiej jakości modeli i nie wymaga drogich odczynników.

Pozostałe cele niniejszej pracy zrealizowano wykorzystując kolekcję preparatów tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej wraz z perforatorami (łącznie odpowiednio 165 i 158 perforatorów). Zbadano geometrię miejsc odejścia naczyń przeszywających – obszarów szczególnie interesujących ze względów hemodynamicznych, ponieważ łączą wysokociśnieniowe naczynia macierzyste z drobnymi tętnicami. Odkryto, że rzeczone miejsca odejścia nie mają kształtu okrągłego, lecz owalne, a analizy statystyczne z użyciem liniowych modeli mieszanych pokazały, że obrót owalu względem naczynia macierzystego ma związek z kierunkiem przebiegu początkowego odcinka perforatora, natomiast nasilenie zwężenia może wzrastać z wiekiem. Jest to szczególnie ciekawe odkrycie w kontekście udziału naczyń przeszywających w patofizjologii choroby małych naczyń i otępienia.

Relacje przestrzenne między fragmentami stentów a miejscami odejścia perforatorów oraz ocenę zachowania ich drożności przeanalizowano obliczając stopień zakrycia miejsc odejścia przez rozpórki różnorodnych stentów (klasycznych i tzw. flow diverterów). Stopień zakrycia był wyższy w przypadku stentów klasycznych, które zbudowane są z szerszych rozpórek, i wynosił do 50% dla większości perforatorów. W przypadku flow diverterów stopień zakrycia był około 2-3 krotnie niższy. Należy jednak zwrócić uwagę, że mniejsze z perforatorów mogą zostać całkowicie odcięte od napływu krwi przez pojedynczą rozpórkę stentu, co tyczy się zwłaszcza stentów klasycznych. Opisane zjawisko może leżeć u podstaw obserwowanych klinicznie powikłań niedokrwiennych po wybranych procedurach neuroradiologicznych.

Przeprowadzono podstawowe symulacje przepływu krwi przez trójwymiarowy model tętnicy podstawnej, które wykazały, że możliwe jest przeprowadzenie badań warunków hemodynamicznych panujących w tętnicach przeszywających. Uwidoczniono złożone warunki w miejscach odejścia perforatorów, mogące odpowiadać za ich zwężanie. Zagadnienie to wymaga dalszych, wnikliwych badań.

6 Streszczenie w języku angielskim

Cerebrovascular diseases are a growing clinical and social problem. The cerebral circulation – the site of their development – is distinguished by its complex anatomy and close connection to the proper functioning of the brain. Its distinctiveness is particularly evident in the case of the perforating arteries – small arteries penetrating the nervous tissue of the brainstem and the anterior and posterior perforated substances. Although the diameter of the perforators often does not exceed 0.7 mm, they supply structures vital to human life and are involved in the development of various pathologies (lacunar infarct, intracerebral hemorrhage, dementia, among others). Most importantly from the pathophysiological reasons, they branch directly from the high-pressure intracranial arteries, therefore they appear to be particularly vulnerable. A wide variety of neurovascular interventions are being performed in the clinical setting, including stents implantations, which can be a source of complications from the perforating arteries. It is therefore crucial to study hemodynamics, and one of the most widely used methods is computational fluid dynamics.

Previous studies on the perforating arteries have used optical techniques only and lacked three-dimensional models to enable precise morphological and simulation studies. The main aim of the study was to develop a methodology for obtaining geometric models of the perforating arteries branching from the middle cerebral artery and the basilar artery. Additional aims were to describe the morphology of the perforators branching sites, the spatial relationships between stent struts and the perforators branching sites, to evaluate perforators patency, as well as to assess the feasibility of performing computer simulations of hemodynamic conditions.

The main result of the study is the methodology for obtaining three-dimensional models of the perforating arteries. They are obtained by injecting carefully prepared specimens of the human brain with a contrast medium and scanning with the use of microcomputed tomography after fixation in formaldehyde solution. It is the use of microtomography scanner that is crucial, as the radiological results are about 10 times more accurate than commonly used imaging techniques. The adequacy of the injection pressure and the precision of visualization were confirmed in additional experiments (also compared to standard CT). The method is reproducible, provides high-quality models and does not require expensive reagents.

Additional objectives of the study were realized using a collection of the specimens of the middle cerebral artery and the basilar artery with their perforators (165 and 158 perforating

arteries in total, respectively). The geometry of the perforators branching sites was studied – areas of hemodynamic interest, as they connect the high-pressure parent arteries with arterioles. It was discovered that branching sites are not circular but oval in shape and statistical analysis using linear mixed models revealed that the rotation of the oval relative to the parent artery is related to the perforator course, while the severity of stenosis may increase with age. This is particularly interesting finding in the context of small vessel disease and dementia pathophysiology.

Spatial relationships between stent struts and perforators branching sites as well as assessment of their patency were studied by calculating coverage percentages of the branching ostia by stent struts of different widths (typical of classic and so-called flow diverting stents). The degree of coverage was higher in case of classic stents, which are constructed of with wider struts, and amounted to up to 50% for most perforating arteries. For flow diverters, the percentage of coverage was about 2-3 times lower. However, it should be stressed out that smaller perforators can be completely covered by stent strut, which is especially true for classic stents. The described phenomenon may underlie the clinically observed ischemic complications after selected neuroradiological procedures.

Basic simulations of blood flow through a three-dimensional model of the basilar artery were carried out, demonstrating that it is possible to study the hemodynamic conditions prevailing in the perforating arteries. Complex conditions at the perforator branching sites that may be responsible for their narrowing were visualized. This topic requires further in-depth research.

7 Wstęp

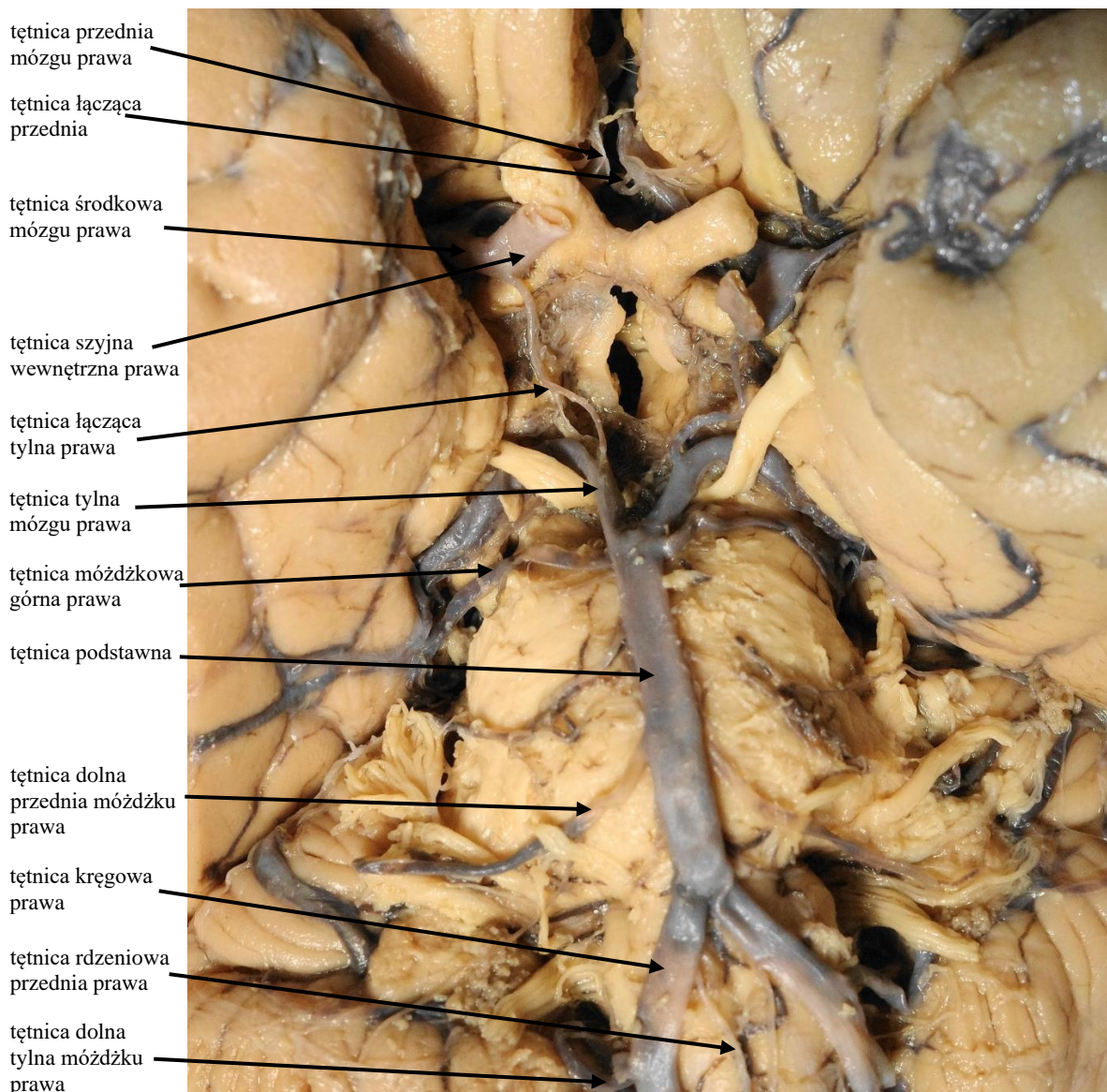
Na tle wszystkich innych organizmów żywych człowieka wyróżnia samoświadomość. Nie potrafimy wyjaśnić genezy rozwoju ani mechanizmów stojących za samoświadomością, wydaje się jednak, że jest ona szczególnym wytworem ludzkiego mózgowia. Warunkiem koniecznym dla jego (i naszego) sprawnego funkcjonowania jest prawidłowy przepływ krwi dostarczającej niezbędnych składników odżywczych i odbierającej produkty przemiany materii. Mózgowie to narząd tak istotny dla organizmu, że jako jedyny zaopatrywany jest przez układ zespolonych tętnic zwany kołem tętniczym mózgu, mającym zabezpieczać go przed niedokrwieniem. Wszystko to wskazuje, że krążenie mózgowe zasługuje na poświęcenie mu szczególnej uwagi.

Niniejsze wprowadzenie ma na celu przedstawienie zagadnień badanych w ramach rozprawy doktorskiej w kontekście aktualnej wiedzy. W pierwszej kolejności przedstawiono anatomię krążenia mózgowego, a następnie scharakteryzowano naczynia przesywające, główne ich grupy, budowę histologiczną i metody obrazowania (rozdział 7.2). Rozdział 7.3 poświęcony został funkcjom perforatorów – przegląd zespołów naczyniowych rozwijanych w wyniku ich uszkodzenia ilustruje znaczenie zaopatrywanych struktur, a złożoność fizjologii i patofizjologii sygnalizuje kierunki trwających wielodyscyplinarnych badań. Wprowadzenie zamyka zarys interakcji ścian naczyń krwionośnych z przepływającą krwią oraz opis hemodynamicznych badań symulacyjnych (rozdział 7.4).

7.1 Zarys anatomii i znaczenie krążenia mózgowego.

Mózgowie zaopatrywane jest w krew przez 4 tętnice: parzyste tętnice szyjne wewnętrzne (*arteriae carotis internae*) oraz tętnice kręgowie (*arteriae vertebrales*), które są bezpośrednimi odgałęzieniami odpowiednio tętnic szyjnych wspólnych (*arteria carotis communis*) i tętnic podobojczykowych (*arteria subclavia*).¹⁻³ Tętnice szyjne wewnętrzne po przebiegu na szyi w pęczku naczyniowo-nerwowym osiągają podstawę czaszki, gdzie przechodząc przez jednoimienny kanał (*canalis caroticus*) będący częścią piramidy kości skroniowej docierają do jamy czaszki. Dopiero po przebiegu w górnej części otworu poszarpanego a następnie przez zatokę jamistą (*sinus cavernosus*) przebijają oponę twardą (*dura mater*) w okolicy wyrostka pochylego przedniego. Tętnice kręgowie przebiegają na szyi przez otwory wyrostków poprzecznych 6 górnych kręgów szyjnych (*foramina transversaria*), następnie kierują się początkowo przysrodkowo w jednoimiennych bruzdach wyłobionych na górnej powierzchni łuku tylnego kręgu szczytowego (*sulcus arteriae vertebralis*), po czym skręcają w kierunku

górnopryśrodkowym i przebijają oponę twardą. Dalszy przebieg obu par tętnic odbywa się w przestrzeni podpajęczynówkowej (*spatium subarachnoideum*). Tętnica szyjna wewnętrzna po krótkim przebiegu dzieli się na dwie gałęzie końcowe: tętnicę środkową mózgu (*arteria cerebri media*) oraz tętnicę przednią mózgu (*arteria cerebri anterior*). Tętnice kręgowe natomiast łączą się w okolicy linii pośrodkowej tworząc tętnicę podstawną (*arteria basilaris*), która po przebiegu w jednoimiennej bruzdzie mostu dzieli się na tętnice tylne mózgu (*arteria cerebri posterior*). Połączenie obu układów tętnic – kręgowo-podstawnego oraz szyjno-tętniczego – stanowi tętnica łącząca tylna (*arteria communicans posterior*), która przebiega od tętnicy szyjnej wewnętrznej do tętnicy tylnej mózgu. Opisany układ zespożeń tętnic na podstawie mózgu nazywany kołem tętniczym mózgu (*circulus arteriosus cerebri*) domknięty jest przez tętnicę łączącą przednią (*arteria communicans anterior*, Ryc. 1).⁴



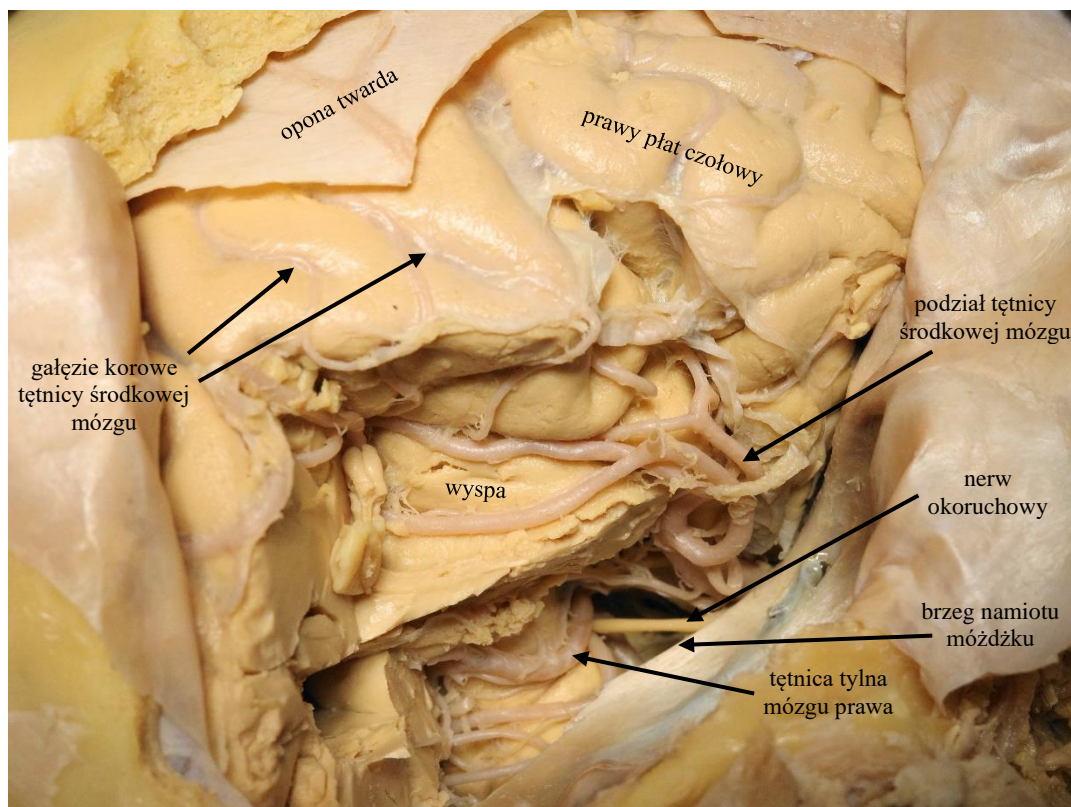
Ryc. 1 Koło tętnicze mózgu. Materiał własny.

7.2 Anatomia głównych grup perforatorów krążenia mózgowego.

Unaczynienie tętnicze powierzchni górnobocznej mózgu oraz mózdzku (*cerebellum*) jest zgoła inne od unaczynienia pnia mózgu (*truncus cerebri*) i struktur głębokich półkul mózgu (*hemisphaerium cerebri*). O ile w pierwszym przypadku główne tętnice koła tętniczego mózgu dzielą się stopniowo dychotomicznie i oddają ostatecznie tętniczki przebijające powierzchnie mózgowia, o tyle pień mózgu i struktury głębokie (wzgórze, jądra podstawy, torebka wewnętrzna itd.) zaopatrywane są przez małe tętnice i tętniczki o średnicy około 0.2 – 0.6 mm odchodzące bezpośrednio od dużych tętnic wewnątrzczaszkowych podstawy mózgu (Ryc. 2). Naczynia te zwyczajowo nazywane są tętnicami przeszywającymi (*arteriae perforantes*), choć anatomicznie perforatorem nazywany jest jedynie fragment naczynia wnikający w tkankę nerwową. Ich charakter (odejście niskociśnieniowej tętniczki od wysokociśnieniowej dużej tętnicy) stanowi ewenement na skalę całego organizmu człowieka.

W literaturze perforatory przebijające powierzchnię górnoboczną półkuli mózgu nazywane są perforatorami powierzchniowymi (ang. *superficial cerebral perforators*), natomiast perforatory odchodzące od tętnicy środkowej mózgu określane są jako perforatory głębokie lub perforatory jąder podstawy (ang. *deep cerebral perforators*, *basal ganglia perforators*). W niniejszej pracy nazwą „tętnica przeszywająca” określano całe naczynie dające początek gałęziom przebijającym powierzchnię mózgu, tak jak jest to określone w literaturze. Obecnie brak jest oddzielnego, wspólnego miana nazywającego takie naczynia, co wymuszałoby stosowanie długich i nieporęcznych nazw (np. „tętnice środkowe przednio-boczne i przednio-przyśrodkowe oraz gałęzie przeszywające tętnic naczyniówkowej przedniej, łączącej tylnej i szyjnej wewnętrznej” zamiast „perforatory głębokie”).

W kolejnych podrozdziałach scharakteryzowano krótko główne grupy tętnic przeszywających (7.2.1-7.2.3), po czym przedstawiono ich histologię (7.2.4) i metody obrazowania (7.2.5).



Ryc. 2 Porównanie głębokich i powierzchniowych tętnic przesywających. Istota dziurkowana przednia (wiersz górny, gwiazdka) i powierzchnia górnoboczna prawej półkuli mózgu uwidoczniona przez kraniektomię pterionalną prawostronną (wiersz dolny). Tętnica środkowa mózgu dzieli się stopniowo na powierzchni wyspy i oddaje gałęzie korowe, które dają początek perforatorom powierzchniowym przebijającym prostopadle korę mózgu. Przednia część prawego płata skroniowego została usunięta. Materiał własny.

7.2.1 Układ istoty dziurkowanej przedniej

Tętnice przesywające biorące swój początek z układu szyjno-tętniczego zasadniczo przebijają brzuszną powierzchnię mózgowia w obszarze istoty dziurkowanej przedniej (*substantia perforata anterior*),⁵ którą od przodu ograniczają prążki węchowe przyśrodkowy i boczny (*striae olfactoriae medialis et lateralis*), przyśrodkowo i od tyłu pasmo wzrokowe (*tractus opticus*), natomiast bocznie konar skroniowy (*pedunculus temporalis*).⁶ W przestrzeni podpajęczynówkowej poniżej istoty dziurkowanej przedniej przebiega część zespoleniowa tętnicy szyjnej wewnętrznej (*pars communicans arteriae carotis internae, C7*)⁷ wraz z gałęziami końcowymi: tętnicą środkową mózgu i tętnicą przednią mózgu. To właśnie okolica podziału tętnicy szyjnej wewnętrznej jest miejscem odejścia znakomitej większości tętnic przesywających układu szyjno-tętniczego: oprócz odcinka C7 tętnicy szyjnej wewnętrznej odchodzą one od odcinków M1 i M2 tętnicy środkowej mózgu oraz odcinków A1 i A2 tętnicy przedniej mózgu. Pojedyncze perforatory mogą również brać swój początek z tętnicy naczyniówkowej przedniej (*arteria choroidea anterior*) i tętnicy łączącej tylnej (*arteria communicans posterior*).⁸

Zgodnie z najnowszym mianownictwem perforatory odchodzące od odcinka A1 tętnicy przedniej mózgu stanowią część tętnic środkowych przednio-przyśrodkowych (*arteriae centrales anteromediales*), natomiast perforatory tętnicy środkowej mózgu to tętnice środkowe przednio-boczne (*arteriae centrales anterolaterales*), nazywane również tętnicami soczewkowo-prążkowiowymi (*arteriae lenticulostriatae*). Początkowe odcinki zarówno tętnic środkowych przednio-bocznych, jak i przednio-przyśrodkowych, mają charakterystyczny, wsteczny przebieg względem naczynia macierzystego: po odejściu odpowiednio od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy przedniej mózgu znaczna część naczyń przebiega w przybliżeniu równoległe do głównego pnia w kierunku istoty dziurkowanej przedniej.

Po przebicciu powierzchni mózgu naczynia przesywające zmiierzają do struktur leżących bezpośrednio nad oraz do przodu i do tyłu od istoty dziurkowanej przedniej: ciała prążkowanego (*corpus striatum: nucleus lentiformis et nucleus caudatus*), jądro soczewkowane i jądro ogoniaste), torebki wewnętrznej (*capsula interna*), wzgórza (*thalamus*), podwzgórza (*hypothalamus*), niskowzgórza (*subthalamus*), jądra podstawnego Meynerta (*nucleus basalis*), spoidła przedniego (*commisura anterior*).⁹⁻²²

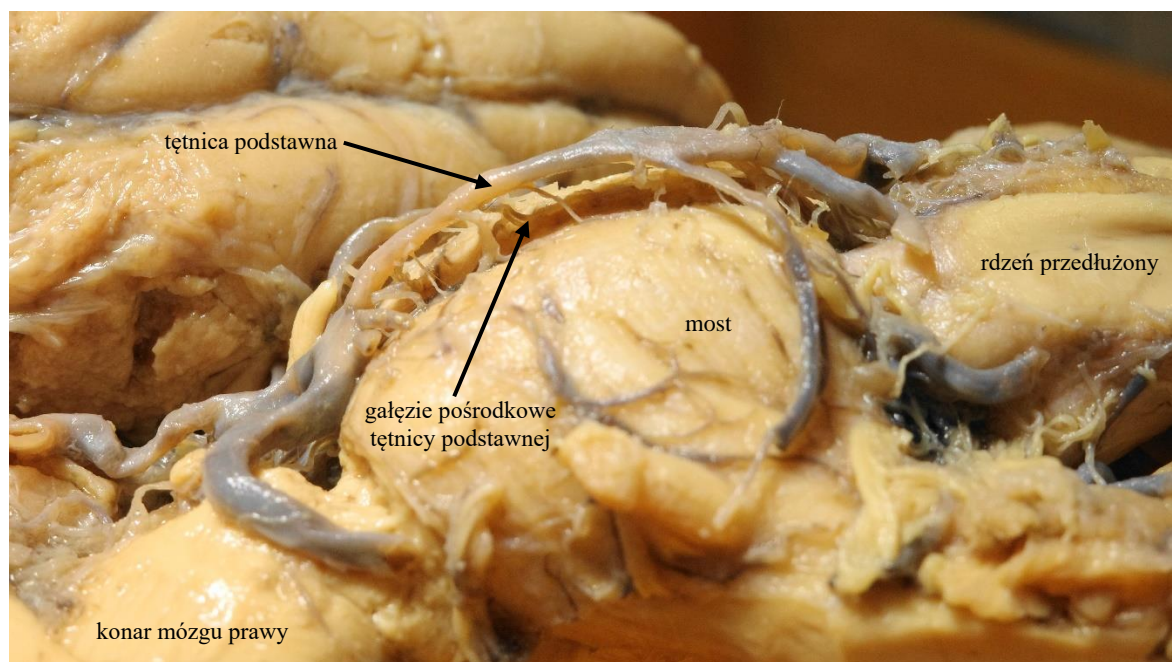
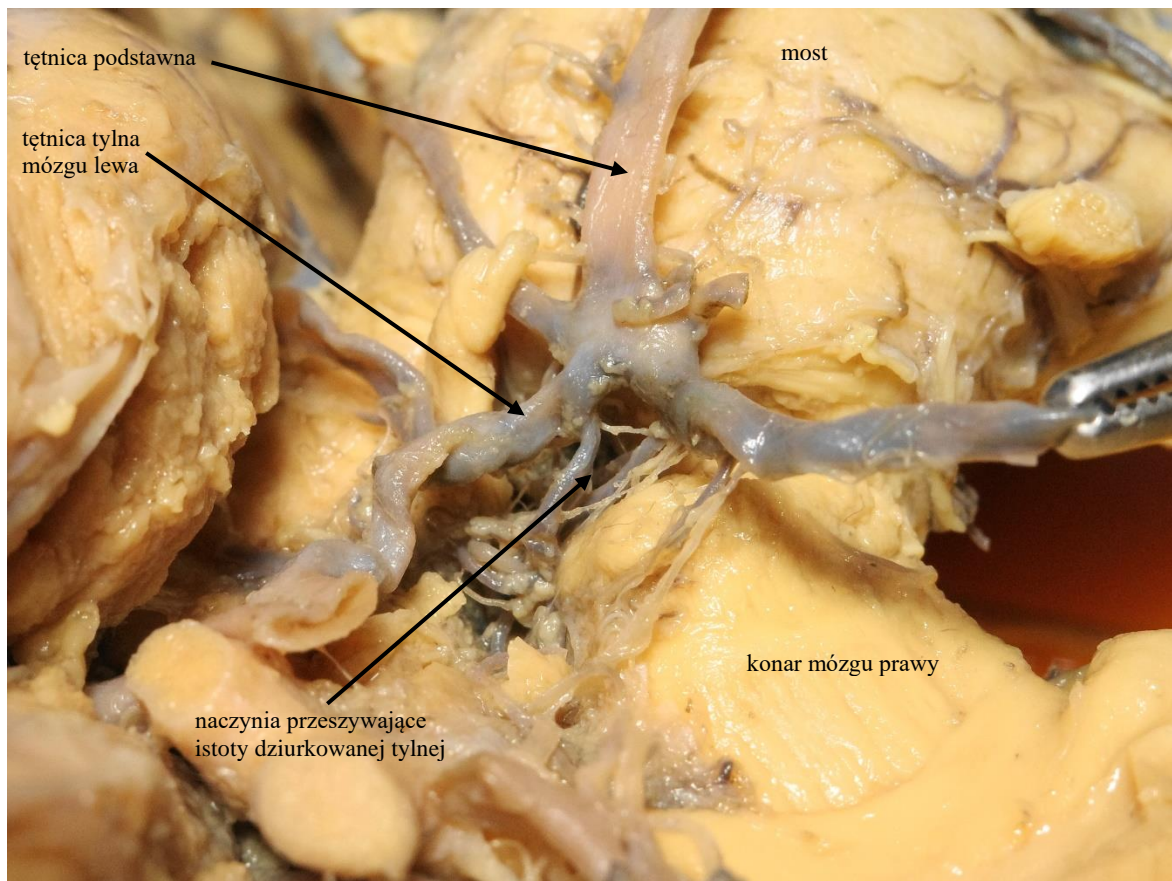
Warto w tym miejscu wyjaśnić, dlaczego układ tętnic zaopatrujących powierzchnię górno-boczną półkul mózgu (dystalne gałęzie tętnic środkowej i przedniej mózgu) oraz układ tętnic istoty dziurkowanej przedniej wykazują takie różnice morfologiczne. Wśród gadów i

organizmów filogenetycznie młodszych opisana asymetria nie występuje – brak jest tętnicy środkowej mózgu, a naczynia zaopatrujące struktury głębokie oraz powierzchni półkul mózgu mają podobne wielkości. Dopiero znaczny rozwój półkul mózgu u ptaków i ssaków doprowadził do konieczności rozwoju zaopatrzenia tętniczego dla nowopowstałych obszarów, co dokonało się poprzez zwiększenie kalibru tętnic filogenetycznie starszych, unaczyniających struktury, z których wyewoluowała *neocortex*.

W ten sposób powstała tętnica środkowa mózgu, uznawana przez niektórych autorów za „dominujący perforator” wśród naczyń prążkowiowych bocznych.²³ Kaliber rzeczony tętnicy jest więc wtórny do unaczynianej powierzchni górno-bocznej półkuli mózgu. Objętość obszarów zaopatrzonych przez pozostałe perforatory nie zmieniła się tak istotnie, z czego wynika obserwowana znaczna dysproporcja obu układów (**Ryc. 2**).

7.2.2 Układ istoty dziurkowanej tylnej

Istota dziurkowana tylna (*substantia perforata posterior*) leży w dole międzykonarowym (*fossa interpeduncularis*) w obrębie śródmózgowia. Przeszywają ją liczne naczynia biorące swój początek z dystalnego odcinka tętnicy podstawnej, z początkowych odcinków tętnic tylnych mózgu oraz tętnic łączących tylnych (**Ryc. 3**). Po wniknięciu w tkankę nerwową część naczyń biegnie w kierunku tylnym unaczyniając przyśrodkowe części konarów mózgu (m.in. istotę czarną, *substantia nigra*, jądro czerwienne, *nucleus ruber*), część natomiast kieruje się ku górze w stronę międzymózgowia, gdzie zaopatrują m.in. wzgórze, odnogę tylną torebki wewnętrznej, podwzgórze, niskowzgórze. Istotną z klinicznego punktu widzenia odmianą jest odejście wspólnym pniem prawej i lewej tętnicy przeszywającej wzgórze (*a. thalami perforans*). Naczynie to, zwane tętnicą Percherona, odchodzi od odcinka P1 tętnicy tylnej mózgu, a jego zatkanie prowadzi do pojawienia się głębokich zaburzeń świadomości w wyniku obustronnego niedokrwienia wzgórza.



Ryc. 3 Naczynia przeszywające istoty dziurkowej tylnej oraz mostu i rdzenia przedłużonego. Materiał własny.

7.2.3 Perforatory mostu i rdzenia przedłużonego

Most unaczyniony jest głównie przez tętniczki odchodzące bezpośrednio od tętnicy podstawnej nazywane tętnicami mostu (*arteriae pontis*, Ryc. 3). Wyróżnia się pięć grup tych naczyń: ²⁴⁻³⁸

1. tętnice przyśrodkowe (*aa. paramedianae*),
2. tętnice okalające krótkie (*aa. circumflexae breves*),
3. tętnice łączące cechy powyższych dwóch typów,
4. tętnice okalające długie (*aa. circumflexae longes*),
5. tętnice pośrodkowe (*aa. medianes*).

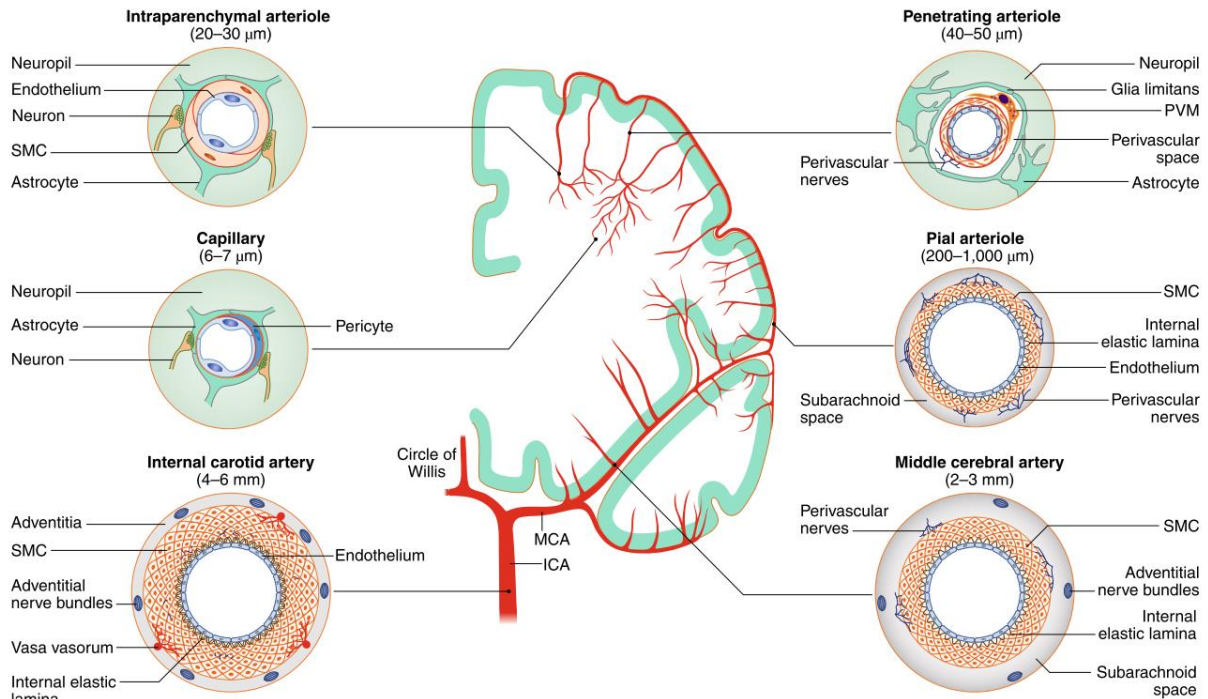
Odchodzą one na całej długości tętnicy podstawnej i w zależności od typu bezpośrednio wnikają w most w obrębie *sulcus basilaris* (tt. pośrodkowe) lub po różnej długości przebiegu wokół mostu oddają kilka perforatorów końcowych. W unaczynieniu mostu biorą również udział tętnice mózdkowa górna (*a. cerebelli superior*, w 5% przypadków) oraz dolna przednia mózdku (*a. cerebelli anterior posterior*, w 25% przypadków). ²⁴

Ze względu na przejściowy charakter rdzenia przedłużonego, jego unaczynienie wykazuje cechy zarówno zaopatrzenia mostu, jak i rdzenia kręgowego. Górna część rdzenia przedłużonego jest unaczyniona przez tętnice mostu oraz drobne perforatory odchodzące bezpośrednio od tętnice kręgowych oraz tętnic dolnych tylnych mózdku (*a. cerebelli posteriori inferior*). Dolna część rdzenia przedłużonego otrzymuje krew od tętnic rdzeniowych przedniej i tylnych, gałęzi tętnic kręgowych (*aa. spinales anterior et posteriores*).

7.2.4 Budowa histologiczna naczyń przesywających

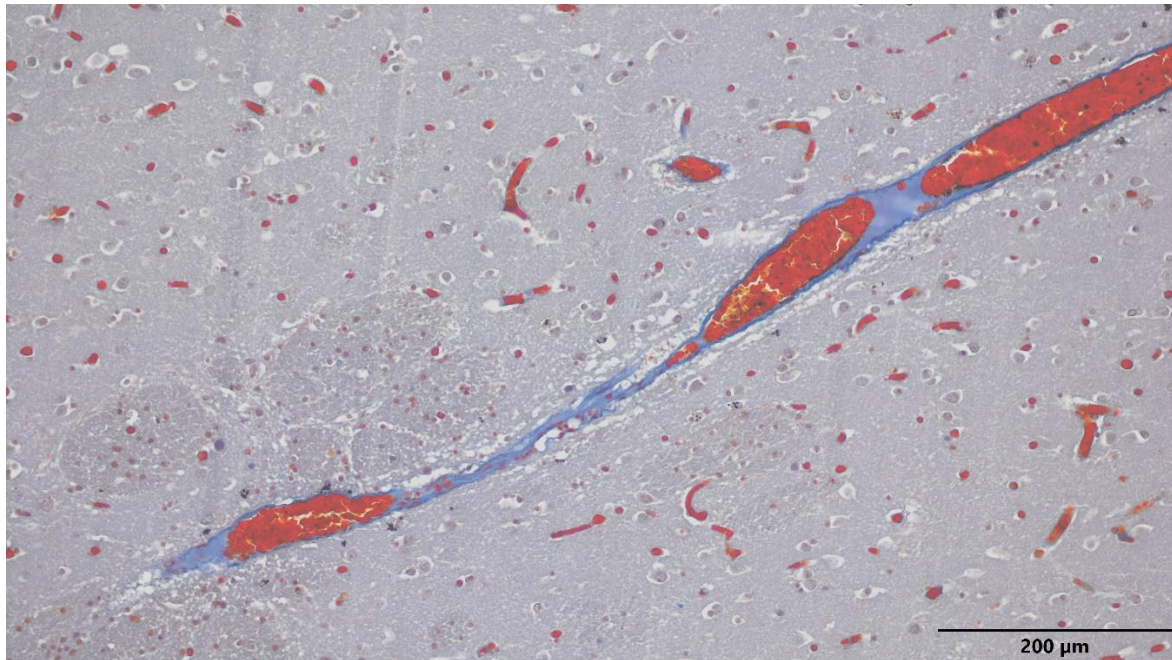
Początkowy odcinek przebiegu tętnic przesywających zbudowany jest w sposób typowy dla tętnic wewnątrzczaszkowych. Najbardziej wewnątrznie znajduje się leżący na błonie podstawnej śródbłonek, oddzielony zbudowaną z włókien elastynowych błoną sprężystą od warstwy środkowej utworzonej z mięśniówki gładkiej. Zewnętrzną warstwę stanowi łącznotkankowa przydanka, pod którą przebiegają sploty nerwowe. ^{39,40} Z niedawno przeprowadzonych badań wiadomo, że śródbłonek jest heterogenny w obrębie OUN, jednak nie wyodrębniono jeszcze fenotypu czy ekspresji genów typowej dla perforatorów. ⁴¹ Unerwienie tętnic ma trojaki pochodzenie: współczulne (ze zwoju szyjnego górnego),

przywspółczulne (ze zwojów skrzydłowo-podniebiennego i usznego) oraz somatyczne (od nerwu trójdzielnego).⁴² Unerwienie współczulne chroni przed niekontrolowanymi wzrostami przepływu krwi podczas wzrostów ciśnienia tętniczego, natomiast rola unerwienia przywspółczulnego i somatycznego jest niejasna.⁴³



Ryc. 4 Schemat budowy histologicznej ścian tętnic wewnątrzczaszkowych w zależności od kalibru naczynia. Źródło: Samantha Schaeffer, Constantino Iadecola *Revisiting the neurovascular unit* Nature Neuroscience 2021⁴¹ (uzyskano zgodę wydawcy na użycie ilustracji).

Po wnikięciu w mózg tętnice przesywające otoczone są przestrzeniami Robina-Virchowa, a wraz z przebiegiem spada liczba warstw komórek mięśniowych.⁴¹ Od miejsc, gdzie mięśniówka składa się z pojedynczej warstwy, kończą się przestrzenie Robina-Virchowa, jak również opisane powyżej unerwienie.⁴⁴ Dystalnie pojawiają się zakończenia nerwowe od jąder podstawnego Meynerta, miejsca sinawego i j. wielkiego szwu,^{39,42,45} które za pośrednictwem astrocytów i interneuronów modulują sprzężenie nerwowo-naczyniowe.⁴⁵⁻⁴⁸ Mięśniówka staje się przerywana, a naczynie dzieli się na włosniczki (**Ryc. 5**).



Ryc. 5 Obraz histologiczny dystalnego odcinka perforatora tętnicy środkowej mózgu. Tętniczka o średnicy około $50\ \mu\text{m}$ wewnątrz tkanki nerwowej jąder podstawy mózgowia. Naczynie częściowo wypełnione jest zabarwionymi na czerwono erytrocytami. Barwienie Mallory'ego, materiały własne.

7.2.5 Obrazowanie tętnic przeszywających

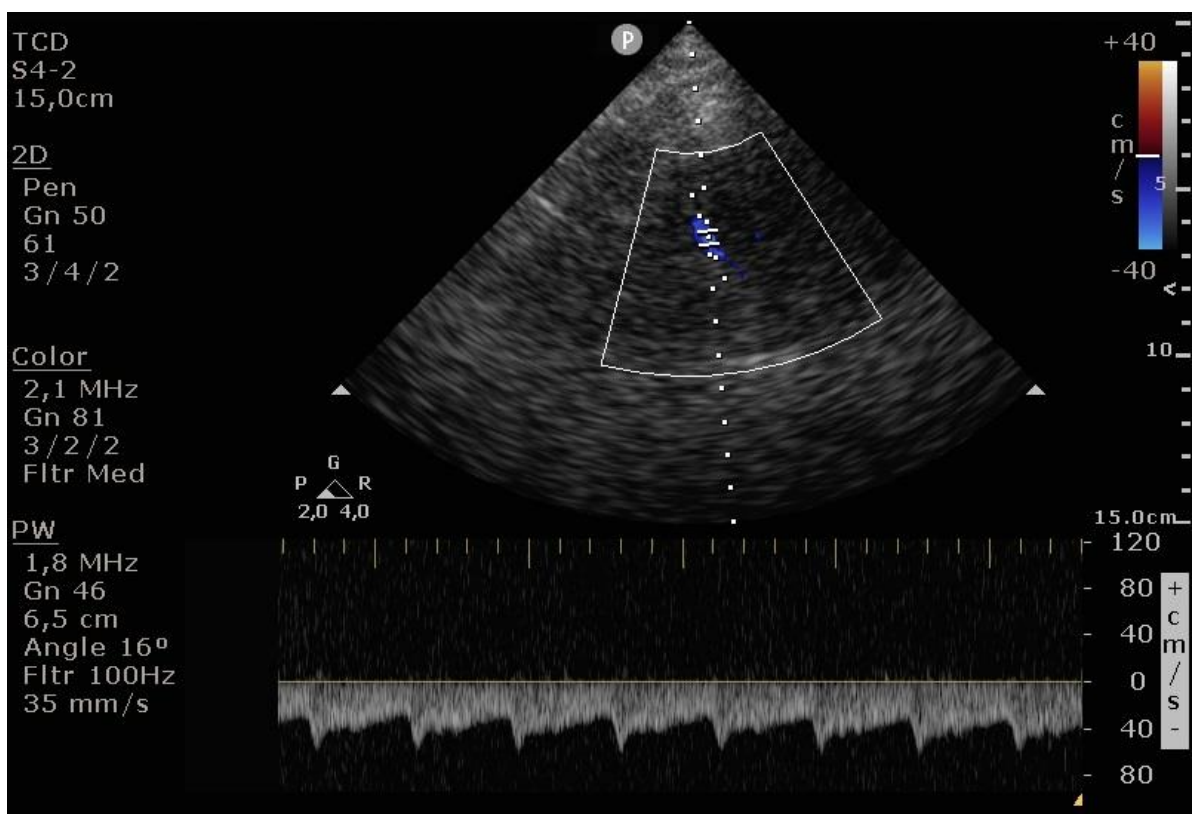
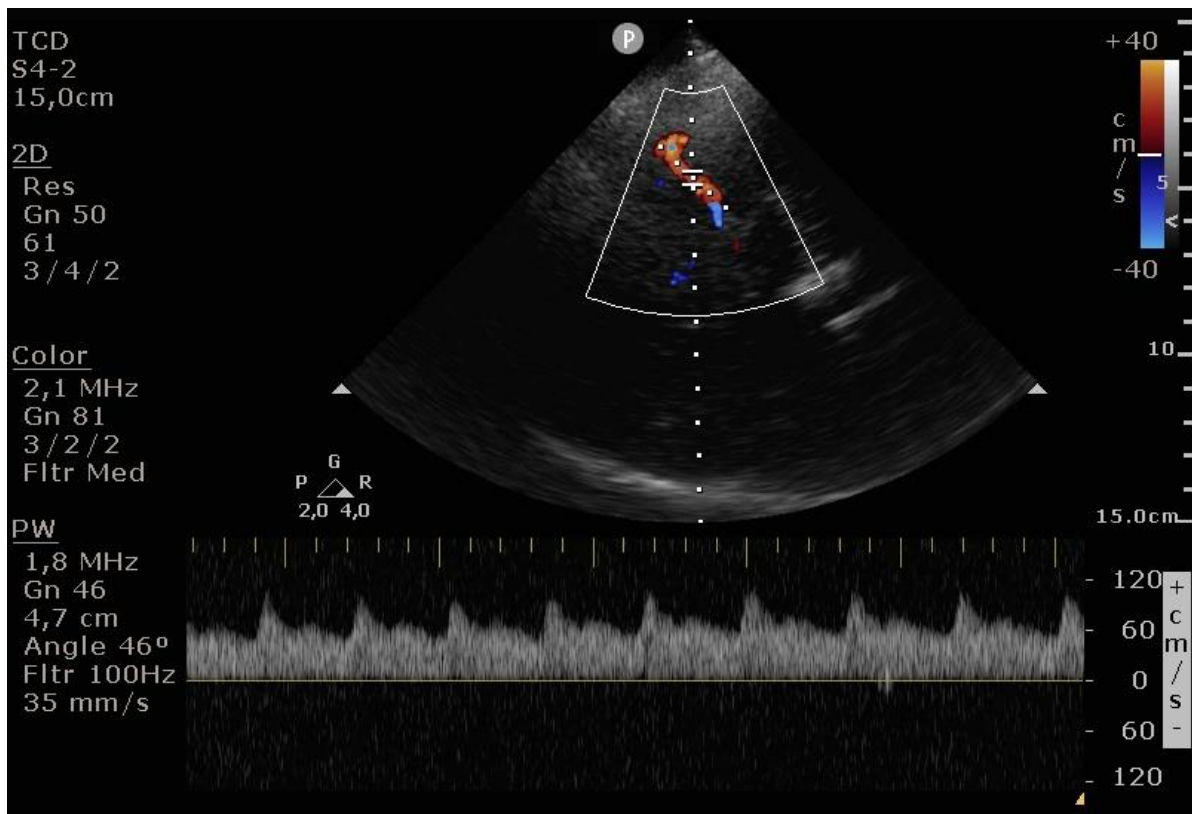
Ze względu na małą średnicę, poniżej 1mm, trudno obrazuje się tętnice przeszywające, dlatego przez długi czas jedyną dostępną metodą ich badania była analiza preparatów anatomicznych. Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera przezczaszkowego i skanowanie przy pomocy standardowo używanych klinicznie tomografów komputerowych ma zbyt niską rozdzielczość, aby zobrazować perforatory (Ryc. 6 i Ryc. 7).⁴⁹⁻⁵² Angiografia subtrakcyjna jest w stanie uwidocznic największe z perforatorów, jednak jest to badanie inwazyjne, a osiągnane obrazy naczyń przeszywających nie są wysokiej jakości. W ostatnim czasie pojawiły się próby zobrazowania tych naczyń w MRI, szczególnie 7T (ze względu na lepszą rozdzielczość). Wielu zespołom udało się uwidocznic tętnice soczewkowo-prążkowiowe, jednak ponownie tylko największe z nich, dlatego trwają prace nad udoskonaleniem technik obrazowania.⁵³⁻⁵⁶ Żadna z wymienionych metod nie daje możliwości wiernego i dokładnego odwzorowania trójwymiarowej geometrii naczyń przeszywających.

Warto podkreślić, że szeroko stosowane w modelach doświadczalnych modele obrazowania i badania przepływu mózgowego *in vivo* często biorą pod uwagę jedynie naczynia korowe (np. obserwacja przepływu korowego przez przygotowane uprzednio okno kostne w

modelu szczurzym).^{57,58} Dlatego też modele te nie są odpowiednie do badania tętnic przeszywających struktur głębokich.



Ryc. 6 Tętnica środkowa mózgu zobrazona przy pomocy angiografii tomografii komputerowej. Rekonstrukcja MIP (ang. *maximum intensity projection*) o szerokości 5 mm. Naczynia przeszywające nie są widoczne. Zobrazowano jedynie naczynie zmierzające ku tyłowi i otaczające konar mózgu, które może być mylnie nazwane tętnicą naczyniówkową przednią prawą (gwiazdka), ponieważ jest to żyła środkowa mózgu głęboka prawa przechodząca w żyłę podstawną. Materiał własny.



Ryc. 7 Tętnica środkowa mózgu (panel górny) i kręgową (panel dolny) zobrazowane przy pomocy ultrasonografii przezczaszkowej z opcją Dopplera kolorowego przez odpowiednio okno skroniowe i podpotyliczne. Tętnice przesywające nie są widoczne. Materiał własny.

7.3 Znaczenie kliniczne tętnic przesywających

Istota kliniczna perforatorów najwyraźniej uwidacznia się w sytuacjach ich uszkodzenia np. w wyniku zatkania przez materiał zatorowy, dlatego niniejszy rozdział otwiera przegląd zespołów naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego związanych z perforatorami (7.3.1). W dalszej części scharakteryzowano fizjologiczne i patofizjologiczne uwarunkowania tętnic przesywających (7.3.2), po czym opisano ich znaczenie podczas planowania i wykonywania wybranych zabiegów wewnątrzczaszkowych (7.3.3).

7.3.1 Perforatory a zespoły naczyniowe mózgowia

Zasadniczą funkcją perforatorów jest zaopatrywanie unaczynianych struktur w tlen i składniki odżywcze oraz odprowadzanie produktów przemiany materii. Zapotrzebowanie energetyczne ośrodkowego układu nerwowego jest wysokie i może być zapewnione jedynie przez nieprzerwany dopływ odpowiednio utlenowanej krwi. Komórki nerwowe pozyskują energię w głównej mierze z tlenowego metabolizmu glukozy i nie posiadają zmagazynowanych zapasów energetycznych, dlatego przerwanie dopływu krwi prowadzi do upośledzenia ich funkcji w ciągu kilku sekund.

W ciągu minuty przez mózgowie przepływa około 750 ml krwi, co odpowiada przepływowi ok. 50-55 ml/min/100 g tkanki nerwowej.^{59,60} Warto podkreślić, że przepływ przez istotę szarą jest około dwukrotnie wyższy niż przez istotę białą, a raportowane dokładne wartości wykazują dużą rozbieżność w zależności od stosowanej metody badania.^{61,62} Minimalny przepływ konieczny dla utrzymania funkcjonowania neuronów wynosi około 20 ml/min/100g tkanki. W trakcie godzinnego niedokrwienia do śmierci neuronów dochodzi przy spadku przepływu poniżej ok. 10 ml/min/100g tkanki nerwowej, a zatem w sytuacji pośrednich wartości przepływu neurony funkcjonują, ale również nie obumierają. W przypadku przywrócenia dopływu krwi podejmują one funkcję, co leży u podstaw wyjaśnienia skuteczności leczenia reperfuzyjnego udarów niedokrwiennych oraz obrazu klinicznego przemijających ataków niedokrwiennych (TIA, ang. *transient ischemic attack*).

Jak przedstawiono w poprzednich rozdziałach, zakres unaczynienia perforatorów obejmuje elementy układu piramidowego i pozapiramidowego, elementy drogi czuciowej, ośrodki odpowiedzialne za świadomość, mowę, ruchomość gałek ocznych, akomodację, reakcję źrenic na światło, jak również homeostazę organizmu. Dlatego też prawidłowy przepływ krwi przez te naczynia jest kluczowy dla funkcjonowania człowieka. Niedokrwienie

zaopatrywanych struktur w przebiegu TIA lub udaru lakunarnego może więc prowadzić do szeregu objawów, których nasilenie zależy od lokalizacji i rozległości ogniska.^{54,63-67}

Zakres unaczynienia tętnic układu istoty dziurkowanej przedniej jest rozległy i obejmuje struktury między mózgowia, jąder podstawy oraz okolicznych dróg istoty białej. Zespoły naczyniowe wywołane ich uszkodzeniem podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1 Najważniejsze struktury unaczyniane przez tętnice układu istoty dziurkowanej przedniej i zespoły naczyniowe towarzyszące ich uszkodzeniom.^{63,64}

Unaczyniana struktura	Czynność struktury	Objawy wywoływane uszkodzeniem
torebka wewnętrzna i przylegająca część wieńca promienistego, pęczek łukowaty	drogi wstępujące i zstępujące, promienistość wzrokowa	niedowłady i porażenia, zaburzenia czucia, niedowidzenie połowicze jednoimienne, afazja, dysartria
gałka błada, skorupa, głowa i trzon jądra ogoniastego, niskowzgórze	kontrola ruchu, procesów poznawczych, emocji, uczenia się	zaburzenia napięcia mięśniowego, planowania i wykonywania ruchów (np. parkinsonizm, choroba Huntingtona)
istota bezimienna, jądro półleżące		zaburzenia zachowania, anhedonia, zaburzenia poznawcze
przednia część wzgórza	element drogi czuciowej, regulacja mowy, ruchu, świadomości	zaburzenia czucia, afazja, zaburzenia świadomości i pamięci
podwzgórze, lejek przysadki, sklepienie, spoidło przednie	regulacja hormonalna, elementy układu limbicznego oraz kręgu Papeza	m.in. moczówka prosta, hiponatremia, pierwotna niedoczynność kory nadnerczy, zaburzenia świadomości, motywacji, napędu, apetytu, połykania, koordynacji, amnezja

Wielość jąder podkorowych i dróg istoty białej pnia mózgu oraz znaczne zróżnicowanie ich funkcji jest przyczyną występowania wielu klinicznych zespołów naczyniowych; zrozumienie ich podłoża możliwe jest jedynie dzięki wnikliwej znajomości neuroanatomii. Wiele z nich ma charakter zespołów naprzemiennych – uszkodzone jest jądro nerwu czaszkowego i przebiegające w jego bliskości drogi, które ulegają skrzyżowaniu poniżej miejsca uszkodzenia. Poniżej scharakteryzowano najczęstsze zespoły naczyniowe pnia mózgu (na podstawie M. Baehr, M. Frotscher *Topical Diagnosis in Neurology*, Thieme 2019):

1. Zespół grzbietowo-boczny opuszki (zespół Wallenberga)

Przyczyną rozwinięcia zespołu Wallenberga jest zamknięcie perforatorów tętnicy dolnej tylnej mózdzku lub tętnicy kręgosłupowej. Dochodzi wówczas do pojawienia się zawrotów głowy, oczopląsu i tendencji do upadania na stronę uszkodzenia (jądro przedsionkowe dolne), tachykardii i duszności (jądro grzbietowe nerwu błędnego), tożstronnej ataksji i asynergii (konar dolny mózdzku), nudności i wymiotów (pole najdalsze), tożstronnego porażenia podniebienia, gardła i krtani, a więc dysartrii i dysfonii (jądro dwuznaczne), zniesienia czucia bólu i temperatury na twarzy i zniesienia odruchu rogówkowego po stronie uszkodzenia (jądro rdzeniowe nerwu trójdzielnego), zespołu Hornera po stronie uszkodzenia (włókna współczulne), ataksji i zmniejszenia napięcia mięśniowego po stronie uszkodzenia (droga rdzeniowo-mózdkowa przednia), zniesienia czucia bólu i temperatury przeciwległej połowy ciała (droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna), czkawki (twór siatkowaty), ageuzji (jądro pasma samotnego).

2. Zespół przyśrodkowy opuszki (zespół Dejerine-Roussy)

Uszkodzenie przyśrodkowo-brzuszej części rdzenia przedłużonego objawia się oczopląsem (pęczek podłużny przyśrodkowy), przeciwstronnym zaburzeniem czucia dotyku, wibracji i ułożenia (wstęga przyśrodkowa), miorytmiami podniebienia i gardła po stronie uszkodzenia (oliwka), obwodowego porażenia nerwu podjęzykowego po stronie uszkodzenia (wewnątrzmożgowski przebieg włókien nerwu XII) oraz przeciwstronnym niedowładem z objawem Babińskiego (piramida).

3. Zespół doogonowej części podstawnej części mostu (zespół Millarda-Gublera, zespół Foville'a)

Zespół Millarda-Gublera można zaobserwować w przypadku zamknięcia tętnic mostowych, a dokładniej gałęzi okalających krótkich unaczyniających dolną część mostu.

Rozwijają się wówczas przeciwstronne zaburzenia czucia dotyku, ułożenia i wibracji (wstęga przyśrodkowa), utrata słuchu (wstęga boczna), obwodowe porażenie nerwów odwodzącego i twarzowego po stronie uszkodzenia (jądra nerwów VI i VII), zniesienie czucia bólu i temperatury przeciwnej połowy ciała (droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna) oraz przeciwstronne porażenie spastyczne (droga piramidowa).

4. Zespół doogonowej części nakrywki mostu

Zamknięcie gałęzi okalających krótkich i długich tętnicy podstawnej prowadzi do pojawienia się zespołu neurologicznego, w skład którego wchodzi: oczopląs i porażenie spojrzenia w stronę uszkodzenia (pęczek podłużny przyśrodkowy), obwodowe porażenia nerwów odwodzącego i twarzowego po stronie uszkodzenia (jądra nerwów VI i VII), hemiataksja, drżenie zamiarowe, adiadochokineza, dysartria mózdkowa (konar środkowy mózdku), zespół Hornera po stronie uszkodzenia (włókna współczulne), oczopląs i zawroty głowy (jądra przedsionkowe), tożstronne zaburzenia czucia bólu i temperatury twarzy (jądro rdzeniowe nerwu trójdzielnego), miorytmie podniebienia i gardła (droga środkowa nakrywki), asynergia i obniżenie napięcia mięśniowego po stronie uszkodzenia (droga rdzeniowo-mózdkowa przednia), utrata słuchu (wstęga boczna), zniesienie czucia bólu i temperatury przeciwnej połowy ciała (droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna), upośledzenie czucia dotyku, wibracji i ułożenia przeciwnej połowy ciała (wstęga przyśrodkowa).

5. Zespół środkowej części nakrywki mostu

Do rozwoju zespołu środkowej części nakrywki mostu dochodzi w wyniku zamknięcia gałęzi okalających długich górnej części tętnicy podstawnej oraz tętnicy mózdkowej górnej. Można wówczas zaobserwować hemiataksję, drżenie zamiarowe, adiadochokinezę i dyzartrię mózdkową (konar górny mózdku), zniesienie czucia dyskryminatywnego twarzy po stronie uszkodzenia (jądro główne czuciowe nerwu trójdzielnego), tożstronne zaburzenia czucia bólu i temperatury twarzy (jądro rdzeniowe nerwu trójdzielnego), obwodowe porażenie mięśni zucia (jądro ruchowe nerwu trójdzielnego), miorytmie podniebienia i gardła (środkowa droga nakrywki), zniesienie odruchu mrugania (droga pokrywowo-rdzeniowa), zniesienie czucia bólu i temperatury przeciwległej połowy ciała (droga rdzeniowo-wzgórzowa boczna), utrata słuchu (wstęga boczna), zniesienie czucia dotyku, wibracji i ułożenia przeciwległej połowy ciała (wstęga przyśrodkowa), ośrodkowe porażenia nerwów twarzowego, językowo-gardłowego, błędnego i podjęzykowego (droga korowo-jądrowa).

6. Zespół środkowej części podstawnej części mostu

Wynikiem zamknięcia gałęzi przyśrodkowych i okalających krótkich tętnicy podstawnej jest powstanie zespołu środkowej części nakrywki mostu, który charakteryzuje się zniesieniem wszystkich modalności czucia tożstronnej połowy twarzy (wewnątrzmożgowiowy przebieg włókien nerwu trójdzielnego), hemiataksją i asynergią po stronie uszkodzenia (konar środkowy mózdzku), przeciwstronnym porażeniem spastycznym (droga korowo-rdzeniowa) oraz tożstronną dystaksją (jądra mostu).

7. Zespół jądra czerwienego (zespół Benedikta)

Do selektywnego uszkodzenia jądra czerwienego dochodzi w przypadku zamknięcia odpowiedniej tętniczki istoty dziurkowanej tylnej odchodzącej od tętnicy tylnej mózgu lub tętnicy podstawnej. Zaobserwować można wówczas przeciwstronny zespół hiperkinetyczny (drżenie, choreoatetoz), jak również cechy uszkodzenia struktur przylegających: porażenie nerwu okoruchowego z rozszerzeniem źrenicy po stronie niedokrwienia (wewnątrzmożgowiowy przebieg włókien nerwu III), przeciwstronną sztywność (istota czarna), przeciwstronne zaburzenia czucia głębokiego i wibracji (wstęga przyśrodkowa).

8. Zespół konara mózgu (zespół Webera)

Zamknięcie tętnic istoty dziurkowanej tylnej unaczyniających konar mózgu prowadzi do wystąpienia złożonego zespołu neurologicznego: porażenia nerwu okoruchowego z rozszerzeniem źrenicy po stronie uszkodzenia, przeciwstronnego spastycznego porażenia połowiczego (droga korowo-rdzeniowa), przeciwstronnej sztywności parkinsonowskiej (istota czarna), przeciwstronnej dystaksji (droga korowo-mostowa), jak również przeciwstronnego ośrodkowego porażenia nerwów twarzowego i podjęzykowego (droga korowo-jądrowa).

Udary z zakresu tętnic przesywających, jak również ich strukturalne uszkodzenie mogą być początkowo nieme klinicznie, jednak wraz z upływem lat przyczyniają się do rozwoju różnych form otępienia, w szczególności otępienia naczyniopochodnego i choroby Alzheimera. W 2010 roku na otępienie chorowało na świecie 36.5 miliona osób; do 2050 roku liczba ta ma wzrosnąć ponad trzykrotnie.⁶⁸ W świetle najnowszych badań wydaje się, że nie musi wcale dochodzić do istotnego niedokrwienia (dokonane udary lakunarne, TIA), aby funkcja układu nerwowego była zaburzona – np. sama dysfunkcja lewego przedsionka serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia (szczególnie, jeśli wystąpi w młodym wieku).⁶⁹⁻⁷¹

Perforatory jąder podstawy są źródłem krwotoków śródmózgowych – rodzaju udaru krwotocznego o poważnym rokowaniu związanego najczęściej z nadciśnieniem tętniczym,^{72,73} natomiast perforatory mostu (głównie gałęzie pośrodkowe) mają znaczenie przy powstawaniu krwotoków Dureta związanych z wklonowaniem pnia mózgu w otwór wielki.²⁴

7.3.2 Fizjologia i patofizjologia tętnic przeszywających

Tętnice przeszywające są naczyniami oporowymi³⁹ i wykazują spoczynkowe napięcie miogenne, mniejsze jednak niż duże tętnice wewnątrzczaszkowe.⁷⁴⁻⁷⁶ Biorą udział w autoregulacji przepływu mózgowego: zmieniają napięcie w odpowiedzi na wahania ciśnienia tętniczego, tak aby utrzymać stały gradient ciśnienia przez ścianę naczynia.^{43,74,77-79} Warto zaznaczyć, że jest to mechanizm niezależny od śródbłonna. Wydaje się, że perforatory głębokie mogą podlegać wyższym ciśnieniom niż perforatory powierzchniowe i być bardziej narażone na udary, jednak nie zostało to do tej pory ostatecznie potwierdzone.⁸⁰⁻⁸²

Tętnice przeszywające reagują również na czynniki chemiczne: w szczególności rozszerzają się w odpowiedzi na hiperkapnię (w wyniku bezpośredniego działania dwutlenku węgla na mięśniówkę gładką, jak również poprzez neuronalny tlenek azotu i kanały wrażliwe na zmianę odczynu tkanki)⁸³⁻⁸⁶ i hipoksję (przez bezpośredni wpływ na ścianę naczynia, mediatory uwalniane przez tkankę nerwową i aktywację jąder wykrywających prężność tlenu)^{39,87}. Śródbłonek natomiast odgrywa główną rolę w naczyniowej komponente sprzężenia nerwowo-naczyniowego:^{39,41,43,88-91} otrzymawszy i odczytawszy informację o potrzebie zwiększenia przepływu przekazują ją proksymalnie prowadząc do lokalnego rozszerzenia tętniczek (np. neuronalny NO może specyficznym wpływać na tętniczki wewnątrzczaszkowe).⁹²

Tętnice przeszywające biorą również udział w oczyszczaniu tkanki nerwowej z metabolitów i toksyn na drodze przeznaczeniowej, okołonaczyniowej i przynaczyniowej (*transvascular, perivascular and paravascular pathways*).^{39,43} Kluczowe znaczenie mają tutaj przestrzenie okołonaczyniowe, zwane również przestrzeniami Robina-Virchowa, które są obecnie przedmiotem wielu badań nad układem limfatycznym.⁹³⁻⁹⁶ Część autorów postuluje, że łączą się one bezpośrednio z przestrzenią podpajęczynówkową, jednak wyniki własnych doświadczeń autora i część literatury przeczą tej tezie.⁹⁷ Wydaje się, że rozcięcie przestrzeni okołonaczyniowych związane z chorobą małych naczyń może upośledzać dynamikę płynu śródmiąższowego upośledzając oczyszczanie tkanki nerwowej.⁹⁸ Ponadto, uszkodzenie

śródbłonka perforatorów prowadzi do zmiany fenotypu na wazokonstrykcyjny, prozakrzepowy, prozapalny, rozszczelnia barierę krew-mózg i upośledza autoregulację.⁹⁹

Dysfunkcji nerwowo-naczyniowa uznawana jest również za wczesny czynnik patogenny w rozwoju choroby Alzheimera.^{100,101} Uszkodzenie lub upośledzenie czynności jądra podstawnego Meynerta na wczesnym etapie choroby Alzheimera i otępienia z ciałami Lewiego może po części tłumaczyć spadek mózgowego przepływu krwi i kliniczną efektywność inhibitorów cholinesterazy, ponieważ wspomniane jądro jest źródłem włókien unerwiających tętnice przebiegające wewnątrz tkanki nerwowej.^{102,103}

7.3.3 Perforatory a interwencje wewnątrzczaszkowe

Problematyka zachowania struktury tętnicy przesywających związana jest z wieloma interwencjami wewnątrzczaszkowymi. Jednym z głównych obszarów jest leczenie chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego, które może wiązać się z uszkodzeniem perforatorów w różnych mechanizmach.^{104,105} Podczas operacji neurochirurgicznych perforatory mogą zostać uszkodzone np. podczas preparowania tętniaka lub w wyniku założenia zacisku naczyniowego (również czasowego). Procedury neuroradiologiczne mogą prowadzić bezpośrednio do upośledzenia przepływu przez perforatory (np. w wyniku embolizacji tętniaka, od którego odchodzi naczynie) lub w wyniku stopniowej przebudowy naczynia macierzystego po implantacji stentu klasycznego lub flow-divertera. Znane są i opisywane w literaturze zarówno ostre jak i opóźnione powikłania związane z uszkodzeniem perforatorów w wyżej wymienionych mechanizmach.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Kolejną grupą zabiegów wewnątrzczaszkowych, podczas których perforatory narażone są na uszkodzenie, są zbiegu neuroonkologiczne.¹¹⁰ Guzy środkowego dołu czaski (np. oponiaki okolicy siodła tureckiego) mogą ściśle otaczać tętnicę szyjną wewnętrzną i okolicę jej podziału, a w konsekwencji tętnice środkowe przednio-przyśrodkowe i przednio-boczne. Odpreparowanie guza od tętnicy może wiązać się z ich uszkodzeniem, rozwojem udarów i wystąpieniem ciężkich zespołów neurologicznych, dlatego dla przykładu w przypadku oponiaków przyśrodkowej części skrzydła mniejszego czy wyrostka pochylego przedniego wydaje się, że korzystniejsze od wyszkieleutowania tętnicy szyjnej wewnętrznej, tętnicy środkowej mózgu i tętnicy przedniej mózgu jest pozostawienie fragmentów guza otaczających naczynia i następcza radioterapia.¹¹¹ Podobnie w przypadku glejaków wyspy – zakres resekcji jest ograniczony od strony przyśrodkowej przez tętnice soczkowo-prążkowiowe boczne,

ponieważ zbyt głęboka resekcja prowadzi do uszkodzenia tych naczyń i niedokrwienia torebki wewnętrznej i wieńca promienistego klinicznie objawiającego się przeciwstronnym porażeniem połowicznym.¹¹²

Podane powyżej przypadki stanowią reprezentatywne przykłady, jednak analogiczne, poważne konsekwencje muszą być brane pod uwagę przy okazji leczenia jakichkolwiek patologii znajdujących się sąsiedztwie tętnic przeszywających podstawy mózgu. Znajomość ich anatomii pozwala optymalnie zaplanować i przeprowadzić zabieg.

7.4 Rola hemodynamiki w fizjologii i patofizjologii przepływu

Od dawna było wiadomo, że ściany naczyń krwionośnych nie pełnią jedynie biernej funkcji doprowadzania krwi do zaopatrywanych struktur. Już w drugiej połowie XIX wieku niemiecki uczyony Rudolf Virchow sformułował klasyczną triadę czynników wpływających na hemostazę uwzględniając w niej czynność śródbłonna.¹¹³ Wnikliwe badania doprowadziły do odkrycia i opisanego kolejnych procesów, w które zaangażowana jest ściana naczynia:¹¹⁴ kontrola napięcia i średnicy naczyń prowadząca do regulacji miejscowego przepływu krwi, kontrola przechodzenia płynu, cząstek i hormonów, jak również płytek i komórek krwi, co ma znaczenie w odżywianiu tkanek, regulacji reakcji zapalnej, naprawiania uszkodzeń tkanek czy kierowania układu odpornościowego do źródeł infekcji; modulacja hemostazy i fibrynoliny, angiogeneza itd.

To jednak dopiero odkrycia ostatnich dekad rzuciły nowe światło na powyższe funkcje, gdy powiązano reakcje ściany naczynia z warunkami hemodynamicznymi wywieranymi przez przepływającą krew. Zagadnienie to jest szczególnie ciekawe ze względu na interdyscyplinarność – wymaga znajomości nauk podstawowych: anatomii, histologii, fizjologii, ale również nauk klinicznych (neurologii, kardiologii) i fizyki czy matematyki. Poniższy rozdział otwiera część poświęconą opisowi reakcji naczynia na podstawowe typy przepływu krwi (7.4.1), po czym przedstawiono mechanoreceptory śródbłonna – struktury, dzięki którym interakcje w ogóle zachodzą (7.4.2). Następnie scharakteryzowano badania symulacyjne przepływu krwi (7.4.3) i zaprezentowano obliczane w nich podstawowe wielkości fizyczne (7.4.4).

7.4.1 Odpowiedź ściany naczynia na różne typy przepływu krwi

Komórki śródbłonna, stanowiące najbardziej wewnętrznie leżącą warstwę ściany naczynia, wystawione są przez cały czas na działanie sił hemodynamicznych. W warunkach fizjologicznych natężenie przepływu krwi stanowi dla nich informację o zapotrzebowaniu unaczynionych tkanek w tlen i składniki odżywcze, która jest odczytywana i wywołuje określone reakcje. ¹¹⁵ Badania wskazują, że raczej zmiany niż bezwzględne wartości obciążenia hemodynamicznego aktywują śródbłonek. ¹¹⁶⁻¹¹⁹

Pierwszym omówionym bodźcem będzie wzrost przepływu krwi przez naczynie. Przykładem może być rozszerzenie mikrokrążenia w wyniku zgromadzenia metabolitów w mięśniach czworogłowych ud podczas jazdy na rowerze, co prowadzi do spadku oporu naczyniowego w tej części łożyska naczyniowego i zwiększenia prędkości przepływu krwi przez tętnice udowe głębokie i gałęzie zaopatrujące mięsień (głównie tętnica okalająca udo boczna, łac. *arteria circumflexa lateralis femoris*). Śródbłonek odczytuje wzrost tarcia przepływającego płynu, co prowadzi do uwolnienia substancji wazodylatacyjnych, rozszerzenia naczynia i zapewnienia odpowiedniego dopływu krwi. W dłuższej perspektywie czasu przy powtarzaniu się takich sytuacji naczynia doprowadzające krew do pracującego mięśnia ulegają przebudowie: średnica wewnętrzna tętnic ulega zwiększeniu z zachowaniem prawidłowych warstw ich ścian, co leży u podstaw adaptacji w treningu wytrzymałościowym. ^{115,117,120}

Analogiczne reakcje dostosowania unaczynienia tętniczego do zapotrzebowania tkanek obserwowane są chociażby podczas wzrostu organizmu czy poszczególnych narządów, również w warunkach patofizjologicznych (np. w przypadku rozwoju nowotworów). Zwiększenie przepływu jest zatem równoznaczne z informacją o wzroście zapotrzebowania energetycznego i potrzebie wzrostu kalibru naczynia.

Również spadek przepływu krwi niesie komórkom śródbłonna istotne informacje, jednak tym razem o zbyt dużym dopływie krwi w stosunku do zapotrzebowania. Tarcie przepływającej krwi o komórki śródbłonna spada, a sam przepływ może przestać być laminarny, zaczynają występować obszary recyrkulacji i względnego zastoju. Przykładem może być mięsień, który nie pracuje i wykazuje jedynie spoczynkowy metabolizm. Wówczas tętnica zwęża się poprzez skurcz mięśni gładkich, ograniczając dopływ krwi. W dłuższej perspektywie naczynie ulega przebudowie, jednak zgoła innej niż w poprzednim przypadku – ściana naczynia przerasta, jednak ze zmniejszeniem średnicy wewnętrznej, a budowa ściany jest zaburzona w wyniku

przekształcenia fenotypu i migracji komórek mięśni gładkich w kierunku błony wewnętrznej.
118,121-124

Podobne reakcje i przebudowę można zaobserwować w narządach podlegających zanikowi (np. grasicy), gdy unaczynienie tętnicze również inwoluuje. A zatem zmniejszenie przepływu i pojawienie się obszarów recyrkulacji i zastoju stanowi informację o spadku zapotrzebowania w dopływ krwi oraz możliwości redukcji światła naczynia.

Tabela 2 Podsumowanie wpływu różnych charakterów przepływu krwi na morfologię i funkcjonowanie ściany naczynia.

Cecha komórek śródbłonna	laminarny przepływ krwi fizjologiczne naprężenia ścinające	przepływ krwi zaburzony z obszarami recyrkulacji i zastoju naprężenia ścinające obniżone
wpływ na średnicę naczynia	rozszerzenie naczynia	skurcz naczynia
przepuszczalność, wychwytywanie LDL	niska	wysoka
szybkość odnowy komórek i syntezy DNA	niska	wysoka
morfologia	komórki podłużne, o podobnym kształcie	komórki wielokątne, różnokształtne
ekspresja cząsteczek adhezyjnych, genów stanu zapalnego i chemokin	niska	wysoka
adhezja leukocytów, agregacja płytek krwi	hamowanie	promocja
stres oksydacyjny, wytwarzanie reaktywnych form tlenu	niski	wysoki
aktywacja komórek mięśni gładkich warstwy środkowej	niska	wysoka
naprawa uszkodzeń, endotelializacja	promocja	opóźnienie
miażdżycy i wykrzepianie	hamowanie	promocja

Opracowanie własne na podstawie J. Chiu *Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives*, *Physiological Reviews* 2011 ¹¹⁵

Opisane powyżej dwa typy zmian przepływu krwi oraz odpowiadające im reakcje ściany naczyń stanowią modelowe przykłady wpływu hemodynamiki na funkcjonowanie układu naczyniowego. Wnikliwe badania pokazały, że u podstaw tych reakcji leży odczytanie informacji o charakterze przepływu przez mechanoreceptory komórek śródbłonna, które następnie sterują odpowiedzią całej ściany naczyń. ^{118,125,126} Korespondujące cechy morfologiczne i czynnościowe przedstawiono w powyższej tabeli.

W kontekście reakcji na wzrost i spadek przepływu wprowadzono pojęcia odpowiednio eutroficznego i hipertroficznego wzrostu naczyń. ¹²⁷ Eutroficzny wzrost prowadzi do zwiększenia wewnętrznej średnicy naczyń i dostosowania do zwiększenia zapotrzebowania w krew, natomiast przerost hipertroficzny to rozrost ściany naczyń i zwężenie jego światła. Wydaje się, że śródbłonek wywołując odpowiednie reakcje działa w kierunku utrzymania w układzie tętniczym stałego naprężenia ścinającego, a więc wielkości tarcia przepływającego płynu, na poziomie około $15 - 20 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$, czyli $1.5 - 2 \text{ Pa}$. ¹²⁸⁻¹³⁰

Nietrudno sobie wyobrazić, że w warunkach patofizjologicznych opisane wyżej schematy reakcji ulegają wypaczeniu. Układ naczyniowy nie trzyma się klasycznych schematów – naczynia dzielą się (i to niesymetrycznie), czasami ponownie łączą, mają kręty przebieg wtórny do filo- i ontogenetycznych migracji unaczynianych narządów i ich części, a różnorakie anomalie i odmiany anatomiczne czy histologiczne mogą prowadzić do lokalnych zaburzeń hemodynamicznych. Obserwacje kliniczne sugerowały, że niektóre miejsca są szczególnie narażone na występowanie konkretnych patologii (np. miejsca podziału tętnic wewnątrzczaszkowych na powstanie tętniaków czy zakrzywienia tętnic na rozwinięcie blaszki miażdżycowej), co skłoniło badaczy do zajęcia się analizami lokalnych warunków hemodynamicznych.

Dodatkowym, bardzo ciekawym przykładem przebudowy naczyń w wyniku zmian warunków hemodynamicznych jest arterializacja żył poddanych przepływowi tętniczemu (w sytuacjach jatrogennych – wytworzenia dostępu naczyniowego do hemodializ – czy to chorobowych np. w przypadku żył drenujących krew z malformacji tętniczo-żylnych). ¹³¹ Ekspozycja na tętnicze środowisko (naprężenia ścinające, pH krwi, prężność tlenu, skład metabolitów itd.) prowadzi do zmiany fenotypu śródbłonna i pozostałych komórek ściany żyły, dostosowując ją do nowych warunków (np. komórki mięśniówki gładkiej migrują do wewnętrznej warstwy naczyń, gdzie proliferując wzmacniają ją). ^{132,133} Wydaje się, że warunki biomechaniczne stanowią jeden z istotniejszych czynników promujących remodelling

i arterializację,^{134,135} a istotne znaczenie mogą tutaj również odgrywać interakcje z układem krzepnięcia krwi.¹³⁶⁻¹³⁹

7.4.2 Mechanoreceptory śródbłónka

Komórki śródbłónka nieustannie podlegają wpływowi przepływającej krwi, a szereg mechanoreceptorów odczytuje i przekazuje informacje o tarciu przepływającej krwi, ciśnieniu hydrostatycznym i rozciąganiu komórki.¹⁴⁰ Pierwszą ze struktur są kaweole i tratwy lipidowe (wyspecjalizowane obszary błony komórkowej o średnicy 60 – 80 nm), których białka składowe – m.in. kaweolina i kawina – mogą pełnić istotne role w regulacji przepływu krwi.^{141,142} Dla przykładu, badania *in vivo* w modelu mysim pokazały, że naczynia osobników pozbawionych kaweoliny nie reagowały rozszerzeniem na ostre zwiększenie przepływu krwi ani przebudową na przewlekłe zwiększenie przepływu krwi.^{143,144} Kolejną grupą są białka błonowe, takie jak na przykład kanały jonowe. Okazuje się między innymi, że wzrost naprężenia ścinającego otwiera kanały potasowe, co prowadzi do uwolnienia czynników rozszerzających naczynie, stanowiąc część autoregulacji.^{145,146} Również rzęski pełnią istotną rolę w mechanotransdukcji, a ich usunięcie zmienia fenotyp komórek śródbłónka na mezenchymatyczny.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Wyściełająca powierzchnię śródbłónka siatka proteoglikanów i glikozaminoglikanów nazywana glikokaliksem nie tylko mechanicznie oddziela składniki morfotyczne krwi od błony komórkowej śródbłónka, ale również będąc pod stałym wpływem przepływu bierze udział w regulacji rozmieszczenia kaweoli oraz proliferacji i ruchomości komórki.^{150,151} Badania pokazały, że również połączenia międzykomórkowe są zaangażowane w reakcje śródbłónka na różne typy przepływu takie jak m.in. przebudowa czy zapalenie ściany naczynia.^{152,153}

Mechanoreceptory dostarczają komórkom śródbłónka niezbędnych informacji dla utrzymania homeostazy naczynia i zaopatrywanej tkanki (np. utrzymania napięcia ściany naczynia czy rozszerzenia przy zwiększonym zapotrzebowaniu metabolicznym poprzez aktywację śródbłónkowej syntazy tlenu azotu). W świetle tych odkryć nie sposób badać cywilizacyjne choroby układu krążenia bez odniesienia do hemodynamiki. Dla przykładu wyjaśniono w ten sposób skłonność do powstawania tętniaków wewnątrzczaszkowych u osób chorujących na wielotorbielowatość nerek dziedziczną autosomalnie dominująco (ADPKD): białka polycystyna-1 i polycystyna-2 w warunkach fizjologicznych pełnią funkcję mechanoreceptorów śródbłónka; w przypadku ADPKD geny kodujące te białka podlegają

mutacjom, powstają białka nieprawidłowe, co stymuluje przebudowę ściany naczynia i sprzyja powstawaniu tętniaków.¹⁵⁴

7.4.3 Symulacje przepływu krwi w naczyniach krwionośnych

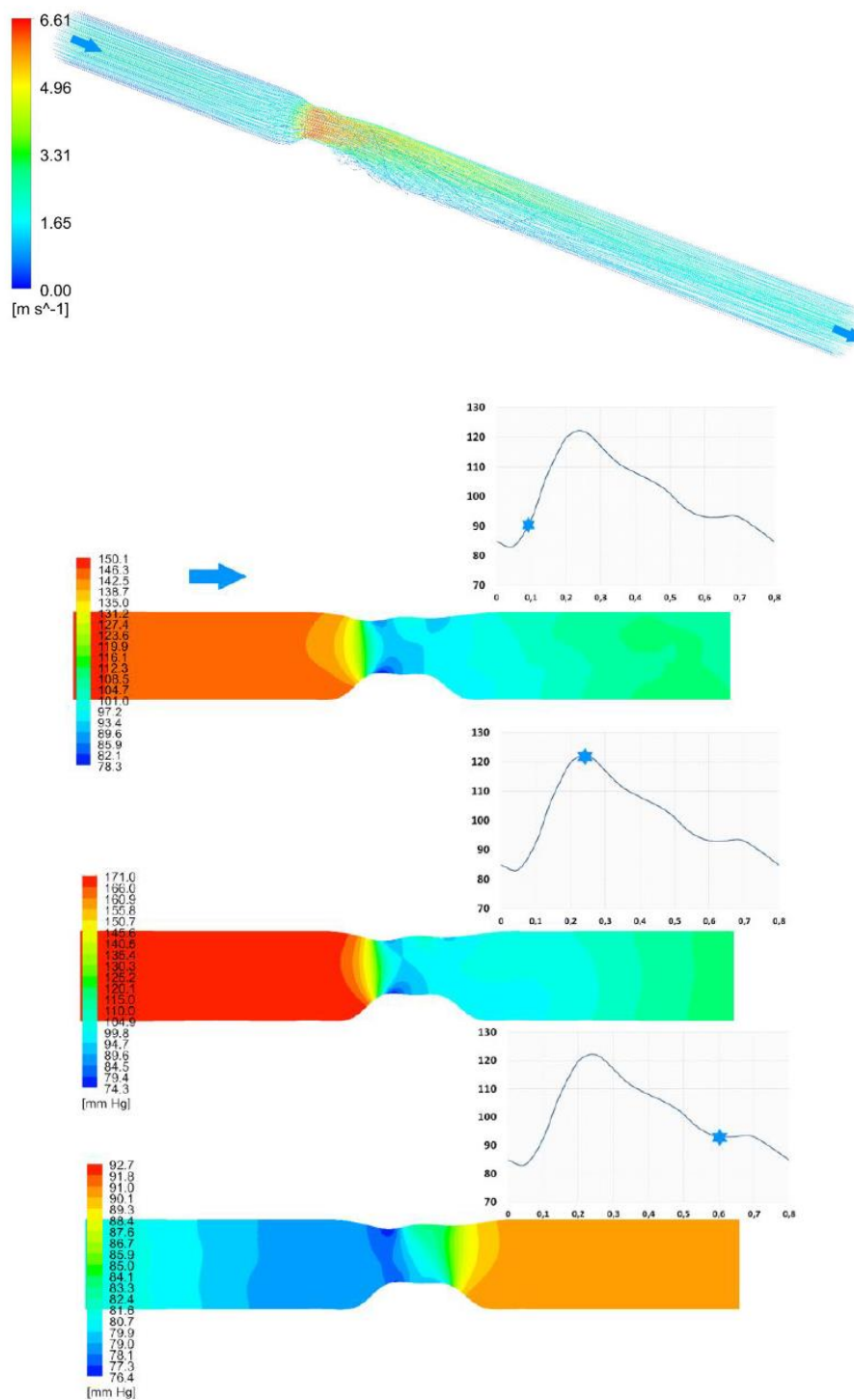
Potrzeba zajęcia się hemodynamiką przepływu przez naczynia krwionośne wyrosła z obserwacji, że pewne obszary układu naczyniowego są szczególnie narażone na patologie (np. miejsca podziału tętnic wewnątrzczaszkowych na powstawanie tętniaków).^{8,155} Utworzenie symulacji przepływu krwi w naczyniach wymaga zaawansowanej wiedzy z zakresu fizyki, matematyki i metod numerycznych. Działem mechaniki płynów, który wykorzystuje metody numeryczne do analiz problemów przepływu płynów, jest obliczeniowa mechanika płynów (ang. *Computational Fluid Dynamics, CFD*). U podstawy działania współczesnych programów symulacyjnych leży rozwiązanie równań Naviera-Stokesa przy pomocy metody objętości skończonych (ang. *finite volume method*).¹⁵⁶

Problemy badawcze doprowadziły do powstania interdyscyplinarnych zespołów składających się z lekarzy i inżynierów, których celem jest zbadanie warunków hemodynamicznych panujących w określonych miejscach układu sercowo-naczyniowego. Badania składają się wówczas z kilku powtarzalnych etapów:

1. Określenie problemu badawczego przez zespół medyczny (np. dlaczego tętniaki wewnątrzczaszkowe występują głównie w miejscach podziałów naczyń lub dlaczego dystalnie do miejsca zwężenia naczynia dochodzi do dalszego przyrastania blaszki miażdżycowej).
2. Przygotowanie przestrzennej geometrii badanego układu naczyń na podstawie wyników badań radiologicznych (np. angio-CT tętnic wewnątrzczaszkowych lub tętnic wieńcowych).
3. Określenie warunków początkowo-brzegowych – tzn. warunków panujących na wlotach i wylotach badanego układu naczyń – oraz parametrów płynu.
4. Przeprowadzenie symulacji przez zespół inżynierski i obliczenie badanych parametrów (m.in. rozkładu prędkości, ciśnienia)
5. Analiza wyników.

Prezentacja wyników odbywa się najczęściej za pomocą ilustracji rozkładu ciśnień, prędkości itd. Poniżej przedstawiono przykład symulacji przepływu przez naczynie tętnicze ze

zweżeniem (materiał dr. inż. Michała Tomaszewskiego z Instytutu Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej Wojskowej Akademii Technicznej, Ryc. 8).



Ryc. 8 Przykładowa symulacja przepływu krwi przez naczynie z istotnym zwężeniem. Wiersz górny: rozkład linii prędkości przepływu krwi, wiersz dolny: mapy ciśnienia dla różnych faz cyklu pracy serca. Materiał dra inż. Michała Tomaszewskiego z Instytutu Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej Wojskowej Akademii Technicznej.

Należy w tym miejscu podkreślić istotę właściwego doboru warunków początkowo-brzegowych. Istnieją doniesienia, że nawet niewielkie zmiany zadanych parametrów istotnie zmieniają wyniki, w szczególności opisujące miejsca zaburzonego przepływu, a więc obszary szczególnego zainteresowania.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Aby uzyskać wyniki zgodne z rzeczywistością należy dążyć do odwzorowania warunków fizjologicznych, tymczasem powszechnie stosuje się stałe zerowe ciśnienie na wylotach niezależnie od średnicy,^{160,161} a czasem nawet autorzy przyjmują to założenie za tak oczywiste, że nie informują o nim wprost.^{162,163} Ustawienie ciśnienia atmosferycznego na wylocie naczynia należy porównać do przecięcia go w tym miejscu i pozostawienia swobodnego wypływu krwi. Symuluje się w ten sposób pewne warunki, które nie mają nic wspólnego z panującymi w układzie krwionośnym człowieka. Oprócz trudności w formułowaniu wiarygodnych wniosków wynika stąd również chaos informacyjny w literaturze i brak możliwości porównywania bezwzględnych wartości obliczonych parametrów pomiędzy poszczególnymi badaniami.¹⁶⁴

7.4.4 Wielkości obliczane podczas symulacji przepływu

Przeprowadzenie symulacji przepływu krwi przez układ naczyń umożliwia obliczenie i przeanalizowanie wielu wielkości fizycznych. Najprostszymi z nich są rozkłady ciśnienia i prędkości (również w formie linii identycznych prędkości przepływu, ang. *streamlines*, **Ryc. 8**). Stanowią one punkt wyjścia do obliczeń kolejnych wielkości, z których najważniejsze to naprężenia ścinające (ang. *wall shear stress*, *WSS*), indeks oscylacji (ang. *oscillatory shear index*, *OSI*) i względny czas zalegania (ang. *relative residence time*, *RRT*).

Naprężenie ścinające jest wielkością wektorową definiowaną jako:

$$\tau_w = \mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} \right)_{y=0}$$

gdzie: u – prędkość przepływu równoległa do ściany naczynia, y – odległość od ściany naczynia, μ – współczynnik lepkości dynamicznej. Jednostką naprężenia ścinającego jest Pascal (Pa). Najczęściej uśrednia się naprężenia ścinające w czasie jednego cyklu pracy serca (ang. *time-averaged WSS*, *TAWSS*):

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau_w| dt$$

Kolejny z parametrów – indeks oscylacji OSI – w sposób ilościowy przedstawia zmiany kierunku naprężeń ścinających podczas jednego cyklu pracy serca i jest definiowany jako:

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \tau_W dt \right|}{\int_0^T |\tau_W| dt} \right).$$

Indeks oscylacji jest bezwymiarowy i przyjmuje wartości od 0 (brak zmian kierunku WSS w czasie) do 0.5 (maksymalne oscylacje WSS).

Trzecim z podstawowych obliczanych parametrów jest względny czas zalegania:

$$RRT = \frac{1}{TAWSS (1 - 2 OSI)},$$

który przy braku oscylacji przyjmuje wartość $\frac{1}{TAWSS}$, natomiast rośnie wraz ze spadkiem TAWSS i wzrostem OSI, osiągając w granicy nieskończoność.

W tym miejscu warto zwrócić uwagę, jak zachowują się powyższe wielkości w dwóch opisanych wyżej modelowych sytuacjach – wzrostu i istotnego spadku przepływu krwi z powstaniem obszarów recyrkulacji i względnego zastoju. W przypadku wzrostu przepływu w wyniku wzrostu prędkości krwi dochodzi do wzrostu WSS, a ponieważ podczas całego cyklu pracy serca przepływ jest zachowany i ma ten sam kierunek, to OSI i RRT osiągają wartości bliskie 0. W drugiej sytuacji – znacznego spadku przepływu z obszarami o złożonej charakterystyce hemodynamicznej – WSS spada, a w obszarach recyrkulacji i zastoju OSI osiąga wartości bliskie 0.5, natomiast RRT gwałtownie rośnie.

8 Założenia i cel pracy

Żadna z dotychczas zaprezentowanych w literaturze symulacji przepływu krwi nie dotyczyła naczyń przeszywających, a w kontekście przytoczonego powyżej ich znaczenia klinicznego trzeba podkreślić, że jest to zagadnienie szczególnie interesujące. Jako główne przyczyny należy upatrywać brak dostępnych trójwymiarowych modeli perforatorów o wystarczającej dokładności oraz brak opracowanej techniki przeprowadzenia takich symulacji (np. dobrania odpowiednich warunków początkowo-brzegowych). W ostatnich latach opublikowano wiele prac, w których w wysokopolumowym, 7-Teslowym rezonansie magnetycznym próbowano zobrazować perforatory (głównie tętnice soczewkowo-prążkowiowe).^{53-56,165-168} Wstępne wyniki są obiecujące, jednak jakość obrazowania nie jest jeszcze zadowalająca – widoczne są jedynie największe perforatory, niemożliwe jest odwzorowanie geometrii ściany naczynia, a więc również przeprowadzenie symulacji.

Celem pracy było opracowanie techniki pozyskiwania trójwymiarowych modeli tętnic przeszywających odchodzących od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej, opisanie morfologii miejsc odejścia perforatorów, relacji przestrzennych między fragmentami stentu a ujściami naczyń przeszywających, ocena zachowania drożności odgałęzień, jak również ocena możliwości wykonania symulacji komputerowych warunków hemodynamicznych. Dane dotyczące anatomicznych parametrów tętnic zostały zebrane w Zakładzie Anatomii Prawidłowej i Klinicznej WUM, natomiast analizy hemodynamiczne odbyły się we współpracy z zespołem prof. dr hab. inż. Jerzego Małachowskiego z Zakładu Inżynierii Obliczeniowej i Biomedycznej Wojskowej Akademii Technicznej. Projekt badawczy stanowił część projektu OPUS finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki *Modelowanie hemodynamiki przepływu przez tętnice krążenia mózgowego o małej średnicy w warunkach fizjologicznych i po stentowaniu* (kierownik prac: prof. dr hab. inż. Jerzy Małachowski).

9 Materiał i metody

9.1 Przygotowanie preparatów tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej z perforatorami

Punktem wyjścia dla wszystkich przeprowadzonych analiz było opracowanie metodologii i przygotowanie kolekcji preparatów tętnic środkowej mózgu i podstawnej wraz z odchodzącymi od nich naczyniami przeszywającymi. Dzięki współpracy z Zakładem Medycyny Sądowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pozyskiwano nieutrwalone preparaty podstawy mózgowia (blok ok. 12 cm x 12 cm x 5 cm, podstawna powierzchnia mózgu wraz z pniem mózgu). Na potrzeby dalszych prac pomiarowych przygotowano 10 preparatów tętnicy podstawnej oraz 23 preparaty tętnicy środkowej mózgu. W każdym z przypadków wykluczono mózgową przyczynę zgonu i zebrano dane kliniczne – płeć, wiek, obecność miażdżycy tętnic koła Willisa, tętnic wieńcowych oraz aorty. Nasilenie miażdżycy oceniano półilościowo od 0 do 3, gdzie „0” oznacza brak miażdżycy, 1 – nieliczne, płasko-wyniosłe blaszki miażdżycowe, 2 – liczne płasko-wyniosłe i pojedyncze zwapniałe blaszki miażdżycowe, 3 – liczne zwapniałe i kaszowate blaszki miażdżycowe.

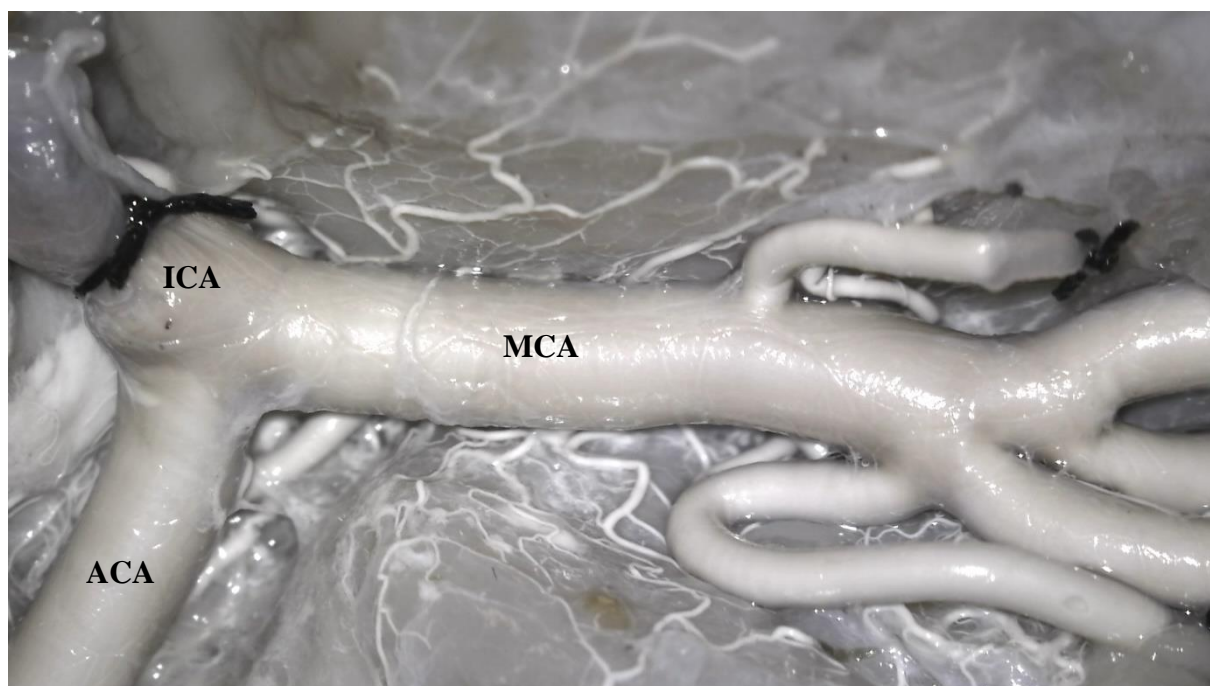
Ze względu na rozmiar badanych tętnic, dalsze, opisane poniżej kroki wykonywano z użyciem mikroskopu operacyjnego Carl Zeiss OPMI Pico przy użyciu narzędzi mikrochirurgicznych na stanowisku badawczym przedstawionym na Ryc. 9.



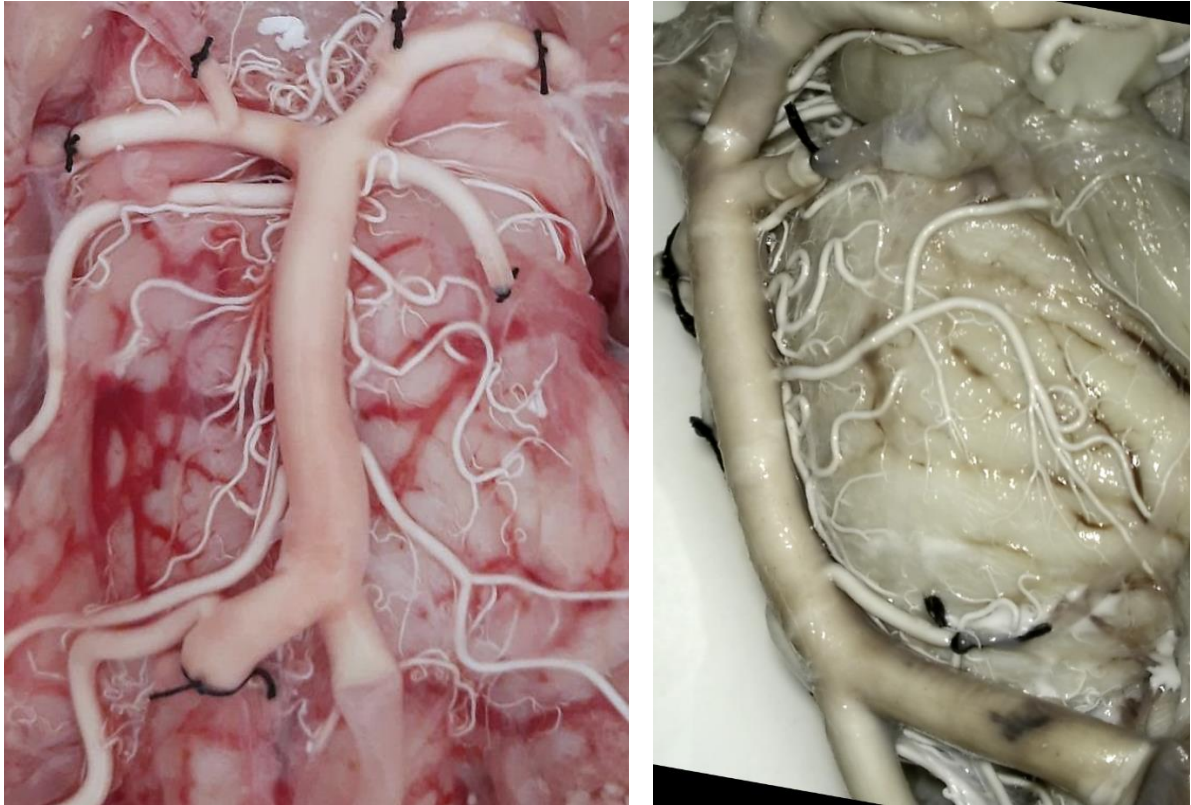
Ryc. 9 Stanowisko badawcze, w skład którego wchodzi m.in. mikroskop operacyjny, endoskop z zestawem płuczącym, narzędzia mikrochirurgiczne.

Tętnice dokładnie wypłukiwano solą fizjologiczną umieszczając kaniulę kolejno w tętnicach szyjnych wewnętrznych i tętnicach kręgowych. Przygotowując preparat perforatorów tętnicy podstawnej kaniulę pozostawiano i podwiązywano w jednej z tętnic kręgowych, a następnie zakładano czasowe klipsy lub podwiązywano dystalne segmenty tętnicy dolnej tylnej mózdzku, tętnicy dolnej przedniej mózdzku, tętnicy górnej mózdzku, tętnicy tylnej mózgu w odcinku zapaściowym oraz tętnicy łączącej tylnej. W przypadku przygotowywania preparatu perforatorów tętnicy środkowej mózgu kaniulę mocowano w dystalnym odcinku tętnicy szyjnej wewnętrznej (segment C7 wg Bouthiliera),⁷ rozpreparowywano bruzdę boczną i zakładano klipsy czasowe lub podwiązywano tętnicę przednią mózgu tuż przed odejściem tętnicy łączącej przedniej oraz dystalne segmenty tętnicy środkowej mózgu (segmenty M2/M3 oraz tętnice skroniowe przednie).^{2,3}

Równocześnie w łaźni wodnej podgrzanej do 50 stopni Celsjusza przygotowywano środek kontrastowy: mieszaninę siarczanu baru (Barium sulfuricum 1g/ml, Medana) oraz roztworu żelatyny w stosunku objętościowym 1:1. Przygotowane uprzednio tętnice nastrzykiwano środkiem kontrastowym przez kaniulę pozostawioną w tętnicy kręgowej lub tętnicy szyjnej wewnętrznej. Preparaty polewano chłodną wodą w celu zastygnięcia kontrastu, a następnie utrwalano co najmniej 14 dni w roztworze 10% formaliny buforowanej. Zdjęcia przykładowych preparatów przedstawiono na **Ryc. 10.** i **Ryc. 11.**



Ryc. 10 Preparat lewej tętnicy środkowej mózgu (widok od przodu i od dołu).



Ryc. 11 Przykładowe preparaty tętnicy podstawnej – nieutrwalony (widok od dołu i przodu, po lewej) i po utrwaleniu (widok od boku, po prawej).

9.1.1 Pomiar ciśnienia nastrzykiwania preparatów

Istotnym aspektem przygotowania preparatów było oszacowanie ciśnienia nastrzykiwania tętnic. Proces nastrzykiwania jest dynamiczny, środek kontrastowy zastyga w ciągu kilkunastu sekund, ponadto jest lepki, dlatego bezpośredni pomiar ciśnienia uznano za niewiarygodny. Wykorzystano fakt, że ciśnienie w tętnicach w żadnym momencie nie przekracza ciśnienia w strzykawce z kontrastem, i zdecydowano zmierzyć ciśnienia generowane w strzykawce w oddzielnym doświadczeniu. Układ doświadczalny przedstawiony na **Ryc. 12**. podłączono do standardowego zestawu używanego w warunkach klinicznych do inwazyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego.



Ryc. 12 Układ doświadczalny użyty do pomiaru ciśnienia nastrzykiwania.

Dokonano 10 pomiarów w dwóch sytuacjach: (1) podawanie płynu z prędkością $5 \frac{ml}{s}$ i $10 \frac{ml}{s}$, (2) naciskanie tłoka strzykawki przy zamkniętym kraniku trójdrożnym. Druga sytuacja imitowała stan, kiedy środek kontrastowy wypełnił naczynia, zaczyna zastygać, a przepływ ustaje. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 3 Wyniki pomiarów ciśnienia nastrzykiwania.

	prędkość 5 ml/s	prędkość 10 ml/s	zamknięty kranik
mediana ciśnienia (Q1- Q3) [mmHg]	53.5 (45.5 – 62.5)	165 (155.5 – 198.5)	260 (215.5 – 287)

Wyniki pomiarów potwierdziły, że ciśnienia nastrzykiwania można uznać za fizjologiczne. Krytycznym momentem jest ten, gdy kontrast zaczyna zastygać, przepływ ustaje, a ciśnienia w naczyniach i strzykawce wyrównują się. Należy wówczas kontynuować naciskanie tłoka strzykawki w celu wypełnienia mikrokrażenia, jednak należy to czynić w

sposób kontrolowany, ponieważ można przypadkowo wygenerować bardzo wysokie ciśnienia (powyżej 300 mmHg). Należy jednak podkreślić, że ciśnienia nawet powyżej 250 mmHg są często obserwowane u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem (np. podczas próby Valsalvy lub podczas podnoszenia ciężkich obiektów); ponadto nawet wartość ciśnienia 300 mmHg jest ponad 5-krotnie mniejsza niż średnie ciśnienie potrzebne do pęknięcia tętnic wewnątrzczaszkowych.^{169,170} Dlatego też uznano oszacowane ciśnienia nastrzykiwania za medycznie uzasadnione.

9.2 Analiza pod mikroskopem operacyjnym

Drugim krokiem była wizualna analiza preparatów pod mikroskopem operacyjnym Carl Zeiss OPMI Pico. Ocenie podlegała liczba perforatorów w obu badanych obszarach: perforatory tętnicy podstawnej (tzn. odchodzące od połączenia tętnic kręgowych do odejścia tętnic górnych mózdzku) oraz perforatory tętnicy środkowej mózgu (odcinków M1 oraz M2), jak ocena jakości nastrzyknięcia preparatu, czyli wypełnienia naczyń środkiem kontrastowym.

9.3 Skanowanie przy pomocy mikrotomografii komputerowej

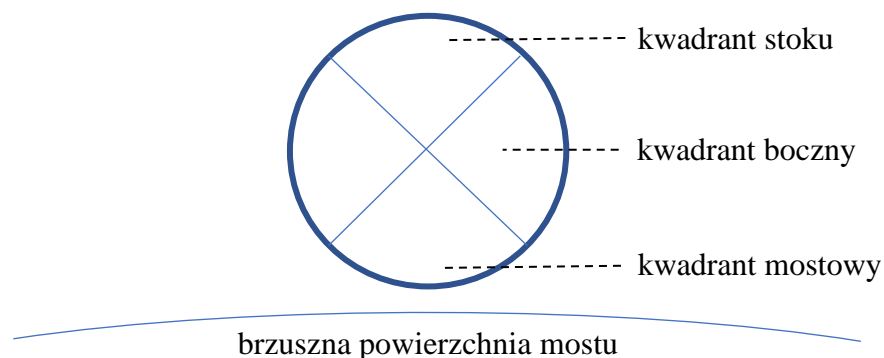
Przygotowane w sposób opisany powyżej preparaty musiały zostać przygotowane do badań radiologicznych. Ze względu na ograniczoną dopuszczalną wielkość badanej próbki dzielono nastrzyknięte bloki na 3 części: preparat pnia mózgu wraz z tętnicą podstawną oraz dwa preparaty jąder podstawy wraz z tętnicą środkową mózgu. Następnie preparaty były przekazywane do Instytutu Inżynierii Materiałowej Wojskowej Akademii Technicznej, gdzie wykonywano skanowanie przy pomocy mikrotomografu komputerowego Nikon/Metris XT H 225 ST. W celu zwiększenia rozdzielczości badania pomiędzy lampą mikrotomografu a preparatem umieszczano filtr miedziany grubości 0.5 mm. Rozdzielczość detektora wynosiła 4 mln pixeli, natomiast wielkość voxela wyniosła 27 μm . Rezultatem skanowania były pliki w formacie DICOM (ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*).

Dzięki uprzejmości Zakładu Medycyny Sądowej WUM, pierwszą serię preparatów – 17 preparatów tętnicy środkowej oraz 6 preparatów tętnicy podstawnej – zeskanowano również przy pomocy standardowego tomografu komputerowego stosowanego w niektórych polskich szpitalach (Toshiba Asteion TSX-034A, wielkość voxela 0.25 mm). Podobnie jak w przypadku mikro-CT, rezultatem były pliki w formacie DICOM.

9.4 Analiza zdjęć radiologicznych

Zdjęcia radiologiczne analizowano przy pomocy oprogramowania Mimics 23.0 (Materialise, NV, Leuven, Belgia). W pierwszej kolejności postanowiono zwalidować skanowanie przy pomocy mikro-CT jako technikę zdolną zobrazować wszystkie perforatory w badanych obszarach oraz porównać ją ze standardową tomografią komputerową stosowaną klinicznie. W tym celu dokonano ilościowej (liczba widocznych perforatorów) i jakościowej oceny (morfologia odejść perforatorów, możliwość prześledzenia ich przebiegu) pierwszej serii preparatów przy pomocy 3 narzędzi: (1) mikroskop operacyjny, (2) obrazy radiologiczne w standardowej CT oraz (3) obrazy radiologiczne w mikro-CT.

Następnie wykonano serię pomiarów wszystkich preparatów. Utworzono trójwymiarowe modele tętnic wykorzystując do segmentacji narzędzie *Threshold*, a następnie usuwając artefakty i niewłączone do analiz fragmenty naczyń przy użyciu funkcji *Region Grow* i *Edit Mask*. W przypadku preparatów tętnicy środkowej mózgu dla każdego z perforatora określono stronę oraz odcinek tętnicy środkowej⁸, od której odchodzi. W przypadku preparatów tętnicy podstawnej określono odcinek oraz kwadrant, od którego odchodził badany perforator, jak również jego typ.²⁴ Odcinki tętnicy podstawnej wyznaczano dzieląc ją na 3 równe części (proksymalną, środkową i dystalną). Kwadranty tętnicy podstawnej wyznaczano na jej przekroju poprzecznym zgodnie z poniższą ilustracją. Dodatkowo kwadranty stoku i mostowy dzielono na prawy i lewy.



Ryc. 13 Kwadranty tętnicy podstawnej (przekrój poprzeczny na wysokości mostu).

9.4.1 Pomiary miejsc odejścia perforatorów

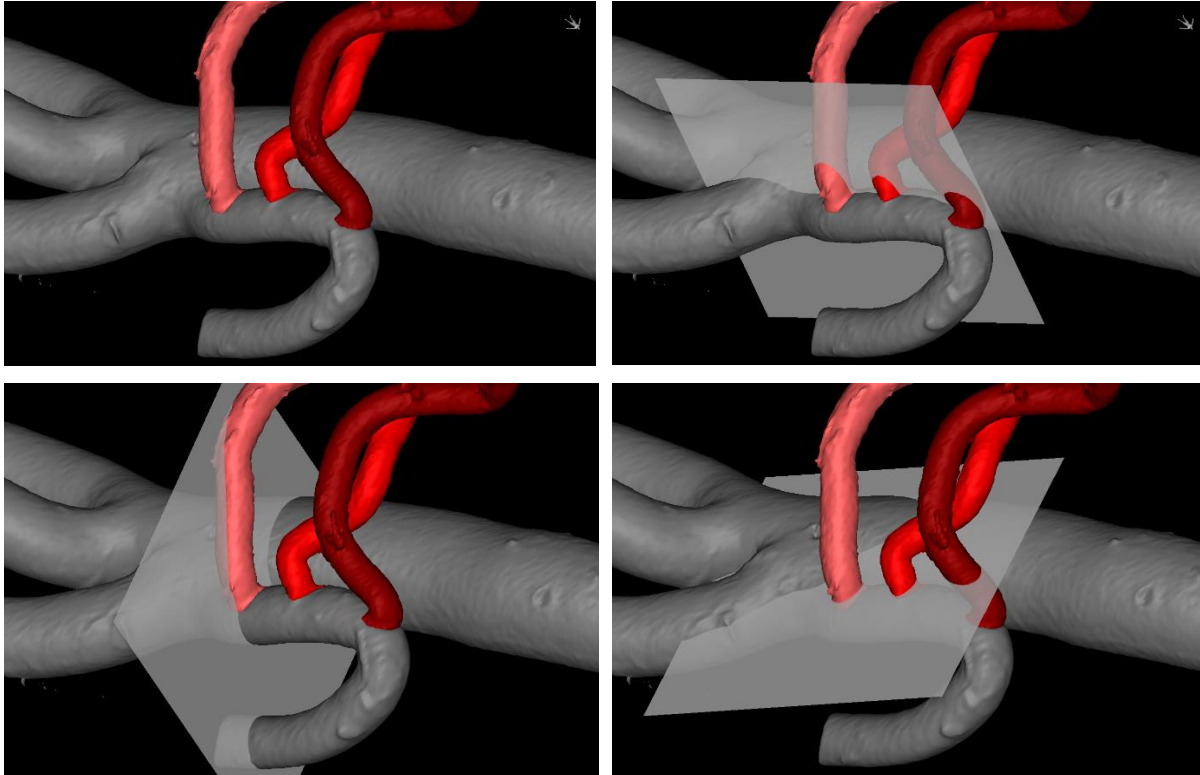
Po określeniu wstępnej charakterystyki danego perforatora dokonywano pomiarów miejsca odejścia. Pomiar każdego perforatora zawierał poniższe kroki:

1. ustawienie płaszczyzn MPR (ang. *multiplanar reconstruction*) w sposób opisany poniżej (**Ryc. 14**),
2. pomiar miejsca odejścia perforatora z użyciem narzędzia *Measure* → *Area* (**Ryc. 15** i **Ryc. 16**),
3. rozstrzygnięcie typu przebiegu perforatora (równoległy vs. prostopadły, **Ryc. 17**),
4. wykonanie rzutów osi naczynia macierzystego i osi perforatora na płaszczyznę styczną,
5. pomiar badanych, opisanych poniżej kątów (**Ryc. 16** i **Ryc. 18**).

W pierwszej kolejności ustawiano rekonstrukcję MPR (ang. *multiplanar reconstruction*) spełniającą poniższe reguły (**Ryc. 14**):

- a. pierwsza z płaszczyzn zawiera oś naczynia macierzystego,
- b. druga z płaszczyzn jest prostopadła do osi naczynia macierzystego na wysokości miejsca odejścia badanego perforatora,
- c. ostatnia z płaszczyzn jest styczna do naczynia macierzystego w miejscu odejścia mierzonego perforatora.

Poniższa ilustracja przedstawia przykład ustawienia rekonstrukcji MPR.

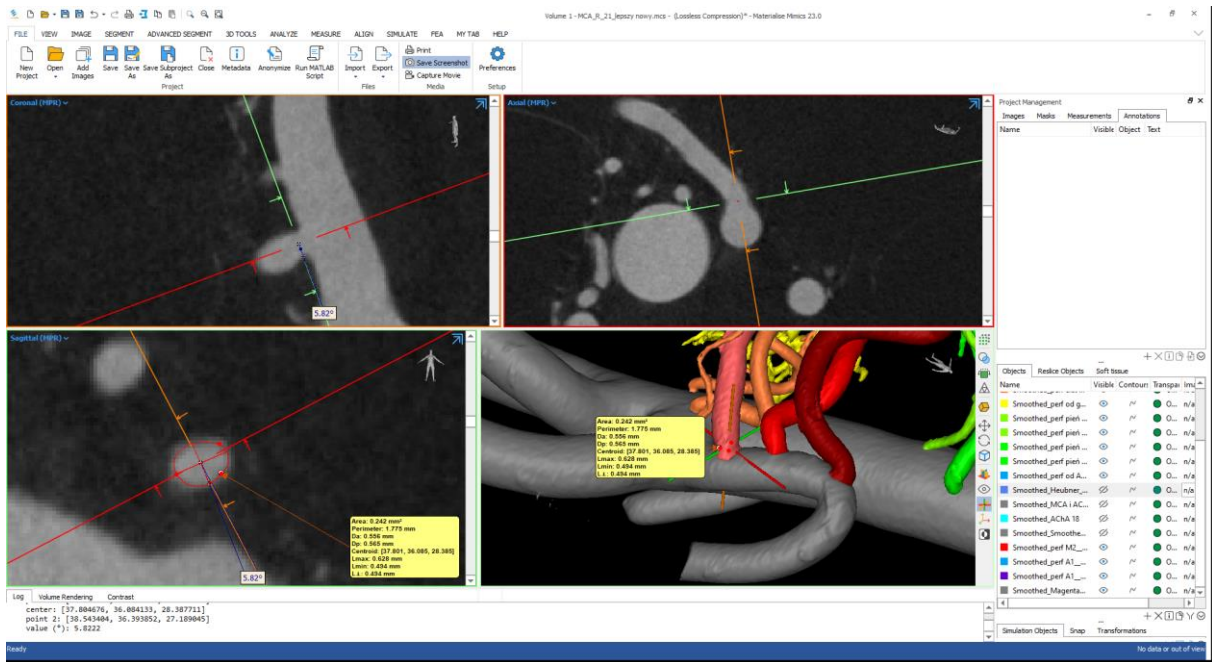


Ryc. 14 Przykład ustawienia płaszczyzn MPR dla pomiarów perforatora odcinka M2 tętnicy środkowej mózgu (pierwszego od lewej strony). Pomiarów miejsca odejścia dokonano w płaszczyźnie stycznej przedstawionej w dolnym rzędzie po stronie prawej.

Płaszczyznę pomiaru nastawiano na wysokości zewnętrznej powierzchni naczynia macierzystego. Dokonywano pomiaru ujścia z wykorzystaniem narzędzia *Measure* \rightarrow *Area*, które działa w następujący sposób:

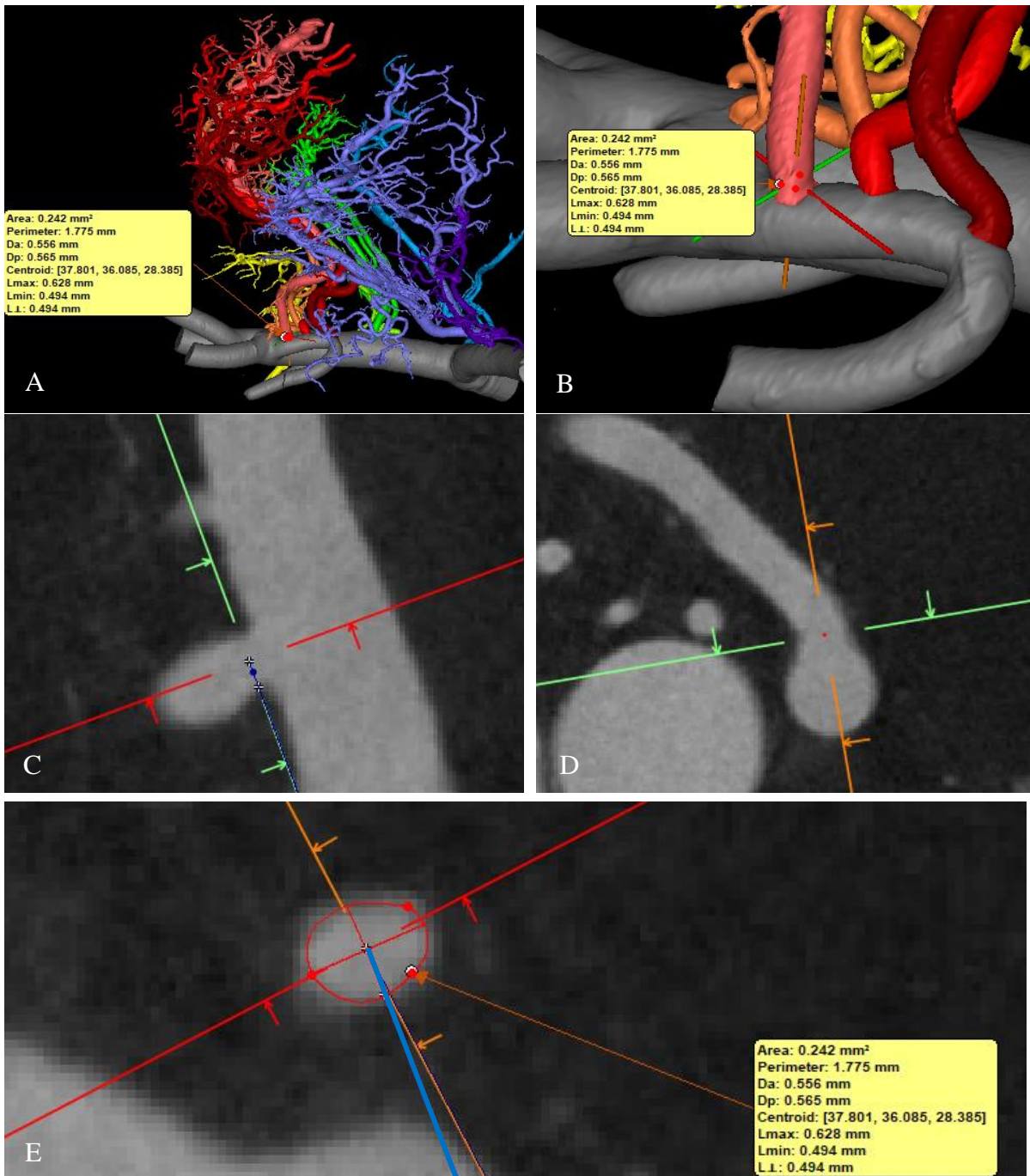
- a. użytkownik wskazuje kilka punktów (min. 3) leżących na granicy badanego obszaru,
- b. program automatycznie obrysowuje badany obiekt biorąc pod uwagę różnice w gęstości (jednostki Hounsfielda),
- c. program automatycznie wylicza następujące wartości:
 - i. pole powierzchni,
 - ii. najdłuższą przekątną,
 - iii. długość przekątnej prostopadłej do najdłuższej przekątnej,
- d. dodatkowo wyliczono stosunek długości przekątnej prostopadłej do długości przekątnej najdłuższej.

Ilustracje 14 i 15 przedstawiają przykładowy pomiar miejsca odejścia perforatora odcinka M2 prawej tętnicy środkowej mózgu.

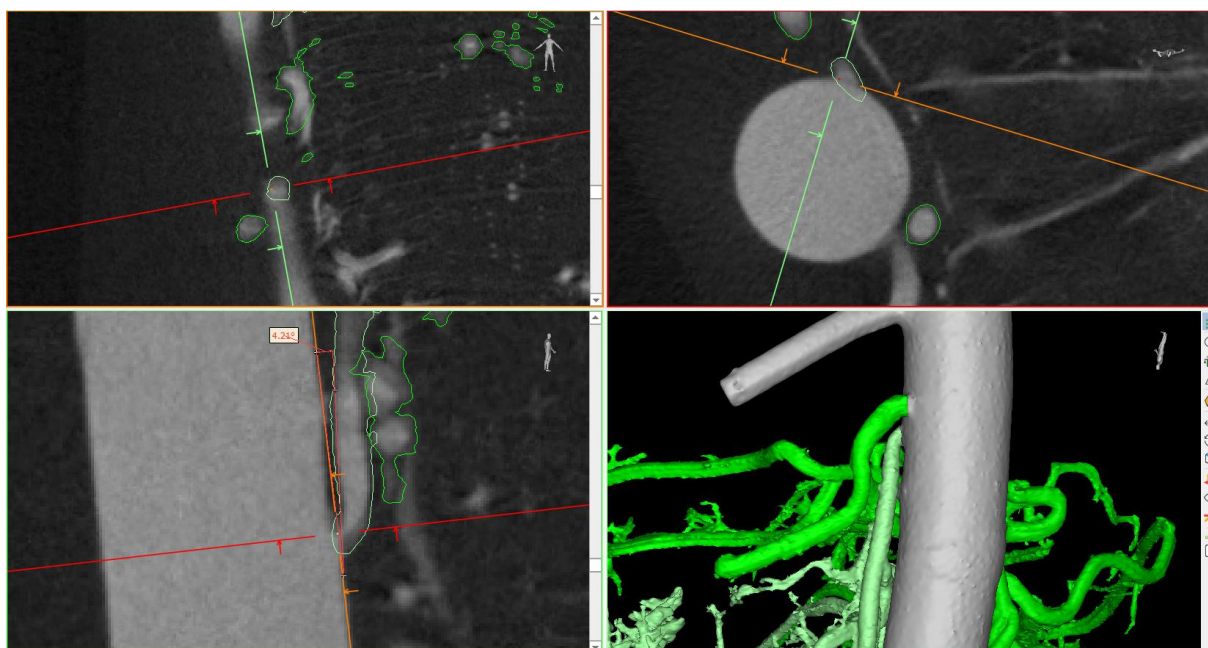


Ryc. 15 Pomiary miejsc odejścia perforatorów – zrzut ekranu z oprogramowania Mimics. Żółty prostokąt zawiera automatycznie wyliczone wartości.

W przypadku każdego z perforatorów określano, czy jego początkowy przebieg jest prostopadły czy równoległy do naczynia macierzystego: rozstrzygająca była wartość kąta pomiędzy płaszczyzną styczną a osią perforatora (za prostopadły perforator uważano naczynie odchodzące pod kątem $45^\circ - 135^\circ$, Ryc. 17). Kąt ostry oznaczał wsteczne odejście badanego perforatora, natomiast rozwarty – przebieg wzdłuż naczynia macierzystego zgodnie z kierunkiem napływu krwi.



Ryc. 16 Szczegółowe ilustracje pomiaru miejsca odejścia perforatora. Górny wiersz przedstawia miejsce pomiaru perforatora – widok z oddali (A) i z bliska (B). Badany perforator stanowi gałąź odcinka M2 prawej tętnicy środkowej mózgu. Pozostałe ilustracje przedstawiają płaszczyzny rekonstrukcji MPR – kolejno płaszczyzna zawierająca oś naczynia macierzystego (C), płaszczyzna prostopadła do osi naczynia macierzystego (D), płaszczyzna styczna, czyli płaszczyzna pomiaru (E). W żółtej ramce widoczne są wyniki automatycznych pomiarów programu Mimics. Dolny panel (E) ilustruje pomiar kąta pomiędzy rzutem osi naczynia macierzystego (pomarańczowy odcinek) a osią krótką miejsca odejścia perforatora, której przedłużenie stanowi niebieski odcinek.

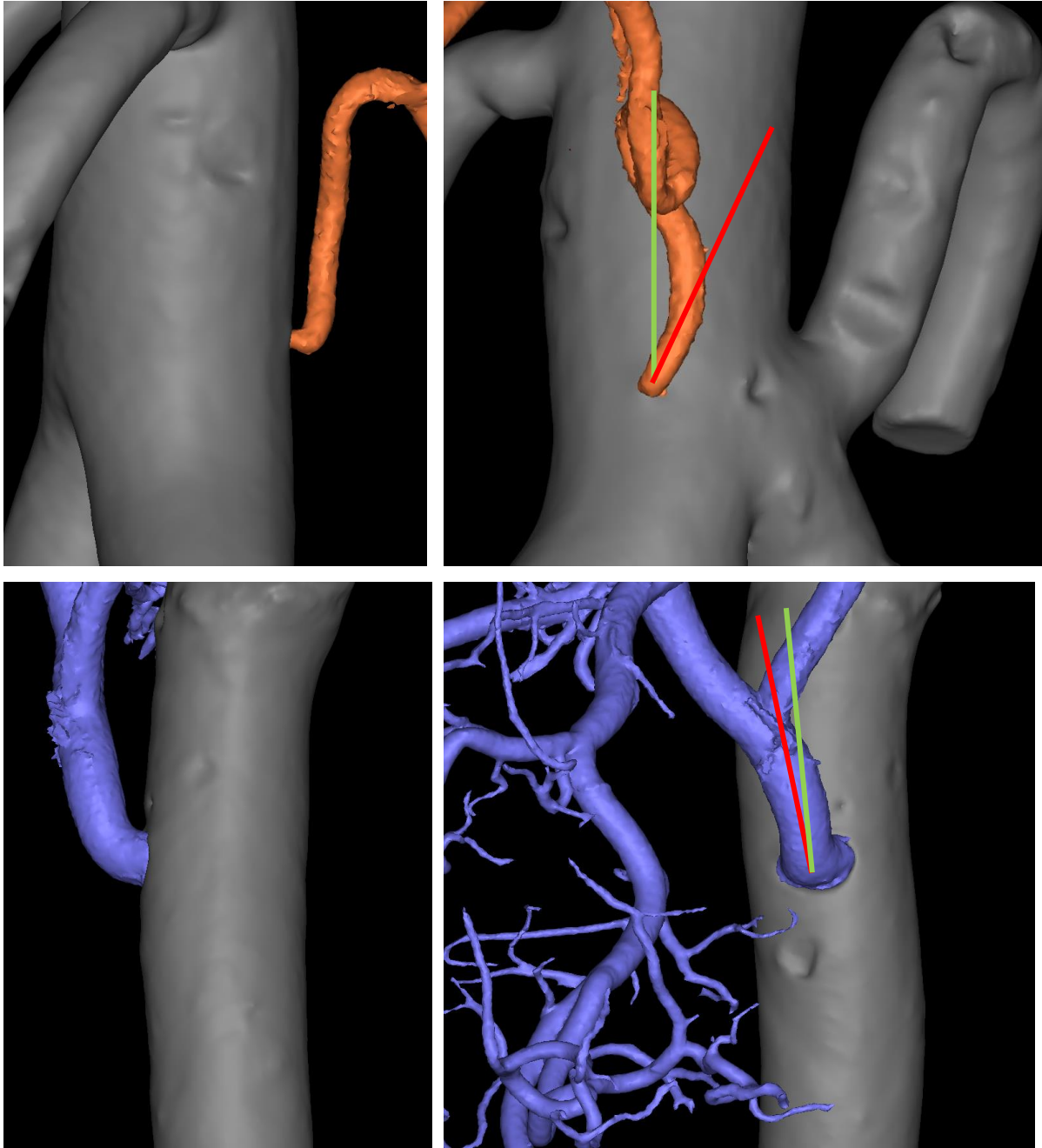


Ryc. 17 Pomiar kąta odejścia perforatora tętnicy podstawnej. Prezentowany przykład dotyczy perforatora odchodzącego wstecznie, dlatego zmierzony kąt jest ostry i wynosi 4.21 stopnia. Kąt odejścia perforatora mierzony był jako kąt między płaszczyzną styczną do naczynia macierzystego w miejscu odejścia perforatora, a osią jego początkowego przebiegu, dlatego wierzchołek kąta nie wypada w miejscu odejścia.

Po pomiarach miejsca odejścia perforatora i rozstrzygnięciu jego typu (przebieg równoległy vs. prostopadły) przystępowano do pomiarów kątów:

1. kąt między rzutem osi naczynia macierzystego na płaszczyznę styczną a krótką osią ujścia perforatora (**Ryc. 16**, dolny panel),
2. kąt między rzutem osi naczynia macierzystego na płaszczyznę styczną a rzutem osi perforatora na płaszczyznę styczną (**Ryc. 18**).

Pomiarów drugiego z kątów dokonywano jedynie w przypadku perforatorów przebiegających równolegle. W przypadkach, gdy osie miejsca odejścia perforatora oraz perforatora odchylały się od osi naczynia macierzystego w przeciwne strony pierwszy z kątów zapisywano jako liczbę ujemną. Do pomiaru kąta nr 1 wybierano część osi krótkiej leżącą bliżej osi perforatora. Dla perforatorów przebiegających wstecznie kąt nr 2 był ostry, a dla przebiegających zgodnie z kierunkiem przepływu krwi w naczyniu macierzystym – rozwarty.

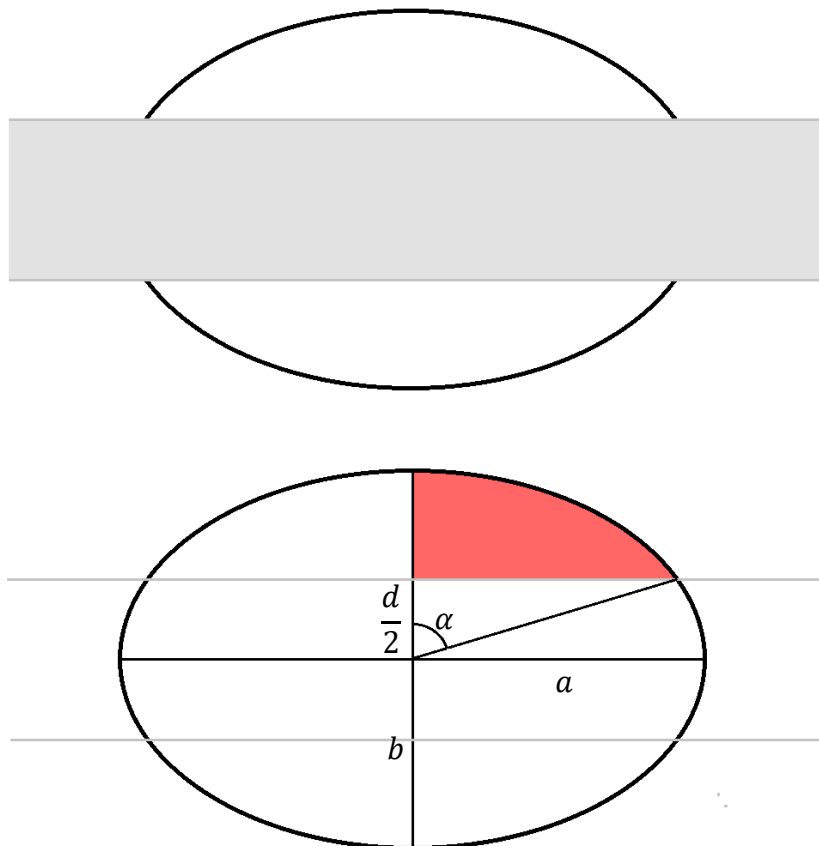


Ryc. 18 Wyznaczanie kąta odchylenia osi perforatora od osi naczynia macierzystego. Kolumna lewa – widok z boku na mierzone perforatory, kolumna prawa – widok od góry. Odcinki czerwone oznaczają osie początkowych odcinków perforatorów, natomiast odcinki zielone osie naczyń macierzystych. Oś naczynia macierzystego była wyznaczana jako odcinek prostopadły do przekroju naczynia macierzystego w miejscu odejścia perforatora. Powyższe ilustracje są poglądowe; rzeczywiste pomiary były wykonywane na przekrojach w oprogramowaniu Mimics.

9.5 Analizy potencjalnego wpływu obecności stentów na przepływ krwi

Jak zaznaczono we wstępie, w warunkach klinicznych używa się dwóch rodzajów stentów: o standardowej wielkości przęseł tworzących stent oraz tzw. *flow-diverterów* charakteryzujących się większą ilością węższych przęseł oraz niższą porowatością. Pozyskano z literatury wymiary przęseł stosowanych stentów oraz dane dotyczące porowatości, a następnie porównano je z rozmiarami odejść perforatorów. Na podstawie pomiarów opisanych w poprzednim rozdziale uznano, że miejsca odejścia perforatorów mają kształt elipsy. Dla każdego perforatora obliczono procent redukcji pola miejsca jego odejścia w przypadku pokrycia go stentem w najmniej optymalny sposób tzn. gdy przęśło stentu leży w osi długiej miejsca odejścia.

Poniższa rycina ilustruje rozpatrywany przypadek geometryczny: elipsę o półosi wielkiej a i półosi małej b (miejsce odejścia perforatora) przykrytą przez prostokąt o boku d (rozpórka stentu).



Ryc. 19 Obliczanie pola powierzchni części miejsca odejścia perforatora niezakrytej przez stent.

Interesuje nas pole powierzchni części ujścia perforatora niezakrytej przez stent. Aby je poznać należy w pierwszej kolejności obliczyć pole części elipsy zaznaczonej na czerwono, a następnie pomnożyć je razy 4. Czerwona figura ma pole wycinka koła o promieniu b i kącie wycinka α pomniejszone o pole trójkąta prostokątnego o jednej z przyprostokątnych $\frac{d}{2}$ oraz przeciwprostokątnej b ; pole wycinka koła należy przeskalować mnożąc przez $\frac{a}{b}$.

$$\frac{a}{b} \left(\pi b^2 \cdot \frac{\alpha}{2\pi} - \frac{d}{4} \sqrt{b^2 - \frac{d^2}{4}} \right) \quad (1)$$

Po zastąpieniu kąta α funkcją trygonometryczną znanych boków trójkąta prostokątnego, pomnożeniu przez 4 i przekształceniu wzoru otrzymujemy pole części niezakrytej przez stent:

$$P = \frac{4a}{b} \left(\pi b^2 \cdot \frac{\arccos \frac{d}{2b}}{2\pi} - \frac{d}{4} \sqrt{b^2 - \frac{d^2}{4}} \right) = 2ab \arccos \frac{d}{2b} - \frac{ad}{b} \sqrt{b^2 - \frac{d^2}{4}}. \quad (2)$$

A zatem stosunek pola części niezakrytej do pola elipsy wynosi:

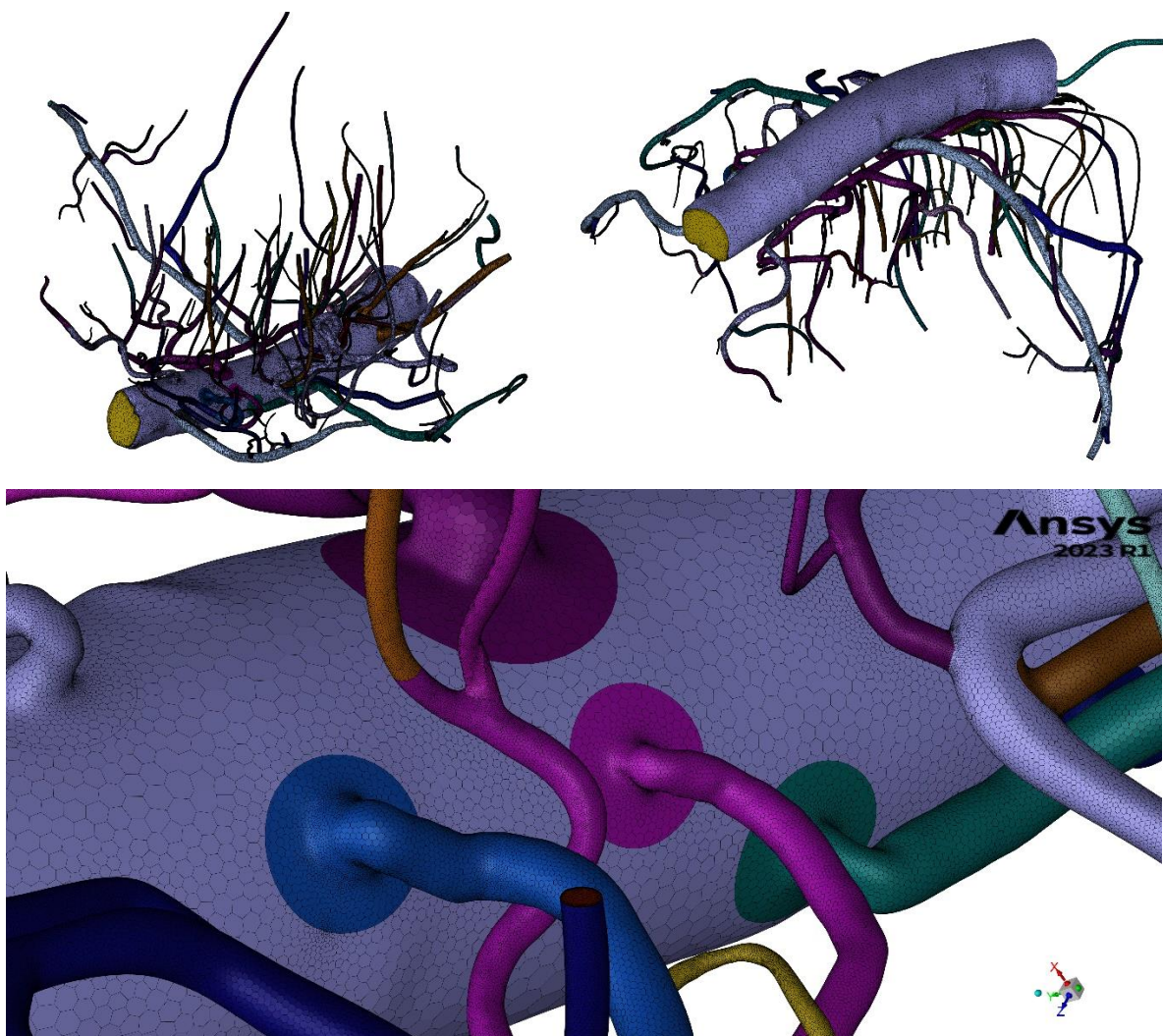
$$\frac{2ab \arccos \frac{d}{2b} - \frac{ad}{b} \sqrt{b^2 - \frac{d^2}{4}}}{\pi ab} = \frac{2}{\pi} \arccos \frac{d}{2b} - \frac{d}{\pi b^2} \sqrt{b^2 - \frac{d^2}{4}}. \quad (3)$$

Oczywiście, wzór można stosować, gdy szerokość przęsła stentu jest mniejsza od szerokości ujścia perforatora, czyli $d < 2b$.

9.6 Numeryczne symulacje przepływu krwi przez naczynia

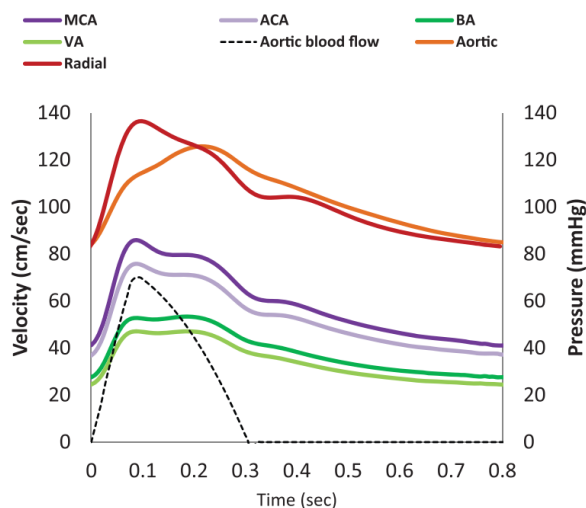
Przedmiotem badań była możliwość analizy przepływu krwi przez model tętnicy podstawnej wraz z perforatorami uzyskany w wyniku opisanej wyżej opracowanej technologii. Geometrię badanego przypadku wstępnie przygotowano w środowisku Mimics 23.0 (Materialise, NV, Leuven, Belgium), a następnie używając oprogramowania HyperMesh 2022 (Altair, HyperWorks, MI, USA) utworzono domenę przepływu, czyli objętość krwi znajdującej się wewnątrz naczynia. W celu uproszczenia modelu do analiz włączono odcinek tętnicy podstawnej od połączenia tętnic kręgowych do odejścia tętnic górnych mózdzku. Domena składała się z około 12 milionów objętości skończonych, ścianki modelowane były jako nieodkształcalne, a średnice najmniejszych badanych naczyń wyniosły około 0.2 mm (Ryc. 20).

W celu dokładniejszego odwzorowania w okolicach miejsc odejścia tętnic mostowych siatka została zagęszczona.



Ryc. 20 Domena przepływu wykorzystana na potrzeby symulacji przepływu krwi przez tętnicę podstawną. Wiersz górny – widok ogólny, wiersz dolny – zbliżenie na realnie odwzorowane miejsc odejścia perforatorów.

Dla przeprowadzania symulacji niezbędne jest określenie warunków początkowo-brzegowych: profilu prędkości na wlocie, ciśnienie na wylotach oraz zdefiniowanie lepkości w funkcji naprężenia ścinającego. Profil na wlocie określono według danych literaturowych ()¹⁶⁶, natomiast na wylotach zadano ciśnienie 0 Pa , czyli atmosferyczne. Ciśnienie na wylotach nie jest fizjologiczne, jednak przyjęcie takiego warunku jest wystarczające dla realizacji celu projektu, czyli zbadania możliwości wykonania symulacji przepływu krwi przez naczynia przeszywające, oraz analiz jakościowych. Do opisanie krwi jako płynu nienewtonowskiego użyto modelu Carreau, w którym lepkość zależy od wartości naprężenia ścinającego i prędkości ścinania.¹⁷¹



Ryc. 21 Profil prędkości przepływu krwi przez tętnicę podstawną użyty do wykonania symulacji. Linia pomarańczowa i czerwona przedstawiają profil ciśnienia w odpowiednio aorcie i tętnicy promieniowej; pozostałe linie przedstawiają profile prędkości zgodnie z legendą. Źródło: Kim et al. *Normal cerebral vascular pulsations in humans: changes with age and implications for microvascular disease* ¹⁶⁶ (uzyskano zgodę wydawcy na użycie ilustracji).

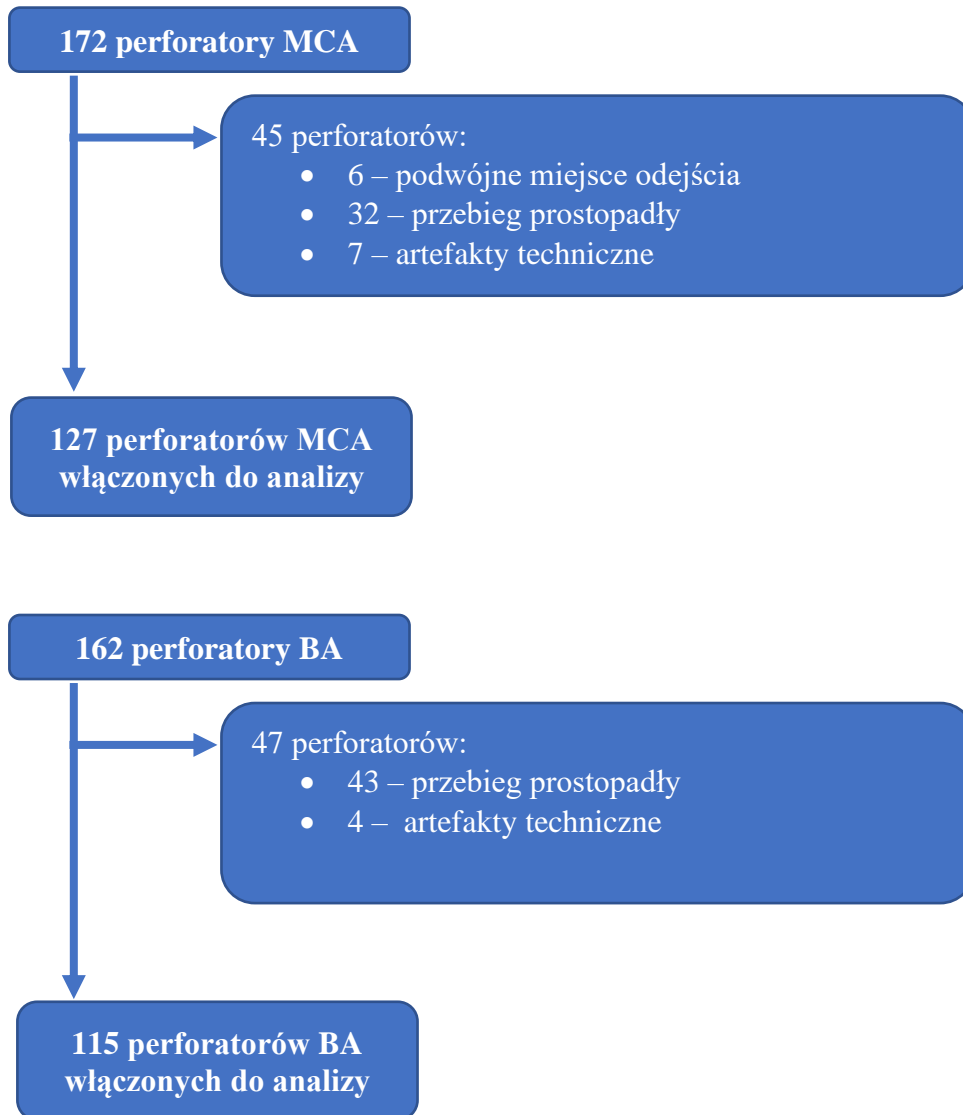
Obliczenia wykonano w środowisku Fluent 2023 (Ansys Inc., NH), które wykorzystuje metodę objętości skończonych (*ang. finite volume method*). Analizy przeprowadzono dla jednego cyklu pracy serca trwającego 1 s, a krok czasowy wynosił 0.002 s (500 kroków przypadało na analizę jednego pełnego cyklu). Zastosowano metodę *Coupling* z modelem turbulencji $k - \omega SST$, który jest dwurównaniowym modelem hybrydowym. Stanowi on płynne przejście z modelu standard $k - \omega$ wykorzystywanego w warstwie przyściennej do modelu $k - \varepsilon$ w miarę oddalania się od powierzchni ograniczającej przepływ. Zawiera zmodyfikowane sformułowanie lepkości turbulentnej w celu uwzględnienia efektu transportu głównych naprężeń ścinających. Kryterium zbieżności wynosiło 10^{-5} dla continuum i 10^{-6} dla prędkości rezydualnych. Uzyskano rozkłady ciśnienia i prędkości, na podstawie których utworzono mapę rozkładu uśrednionych w czasie naprężeń ścinających (TAWSS).

9.7 Analizy statystyczne

Analizy statystyczne zostały wykonane w środowisku SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Obliczano test Wilcoxona przy porównywaniu rozkładu liczby uwidocznionych perforatorów w zależności od użytej metody obrazowania (CT vs. mikro-CT).

Ze względu na ekspozycję perforatorów jednej tętnicy środkowej mózgu bądź tętnicy podstawnej na podobne czynniki biologiczne i hemodynamiczne uznano, że dla zbadania związku pomiędzy kątami odchylenia osi krótkiej miejsca odejścia perforatora i osi perforatora od osi naczynia macierzystego właściwe będzie zastosowanie liniowych modeli mieszanych

(ang. *linear mixed models*). Obliczenia wykonano oddzielnie dla tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej, a do analizy włączono wszystkie perforatory, dla których było to zasadne (przebieg równoległy, pojedyncze miejsce odejścia) oraz posiadano dane na temat wyżej wymienionych kątów (Ryc. 22).



Ryc. 22 Flow diagramy przedstawiające proces włączenia perforatorów do analizy statystycznej.

Utworzony model miał jeden poziom wyznaczony numerami kolejnych preparatów:

$$Y_{ij} = \pi_{0i} + \pi_{1i}(\text{kąt naczynie} - \text{oś perforatora}) + \varepsilon_{ij},$$

gdzie i – numer preparatu, j – kąt odchylenia osi perforatora od osi naczynia macierzystego, Y_{ij} – wartość kąta odchylenia osi krótkiej miejsca od osi naczynia macierzystego preparatu i dla wartości j kąta odchylenia osi perforatora od osi naczynia macierzystego, π_{0i} – punkt przecięcia

rzeczywistej prostej z osią y dla preparatu numer i , π_{1i} – nachylenie rzeczywistej prostej dla preparatu numer i , ε_{ij} – rozkład losowego błędu pomiaru.

Analogiczne dwa modele utworzono dla zbadania związku pomiędzy stosunkiem długości przekątnych miejsca odejścia a wiekiem i nasileniem miażdżycy. Poniższe równanie przedstawia ilustruje pierwszy z przypadków:

$$Y_{ij} = \pi_{0i} + \pi_{1i}(\text{wiek}) + \varepsilon_{ij},$$

gdzie i – numer preparatu, j – stosunek długości osi miejsca odejścia perforatora, Y_{ij} – wartość stosunku długości osi miejsca odejścia perforatora preparatu i dla wieku j , π_{0i} – punkt przecięcia rzeczywistej prostej z osią y dla preparatu numer i , π_{1i} – nachylenie rzeczywistej prostej dla preparatu numer i , ε_{ij} – rozkład losowego błędu pomiaru.

Ze względu na liczebność badanej grupy do obliczeń użyto metody warunkowej największej wiarygodności (ang. *restricted maximum likelihood method*).¹⁷² Modele mieszane raportowano zgodnie z zaleceniami *Logical Explanations & Visualizations of Estimates in Linear mixed models (LEVEL)*.¹⁷³

W początkowej analizie związku pomiędzy kątami odchylenia osi krótkiej miejsca odejścia perforatora i osi perforatora od osi naczynia macierzystego macierz G nie była dodatnio określona. Błąd jest raportowany, gdy co najmniej jedna z wariancji ma zerową estymowaną wartość. Do takiej sytuacji może dochodzić zasadniczo w dwóch przypadkach:¹⁷⁴

1. model na tyle dobrze wyjaśnia badane zjawisko, że po uwzględnieniu wpływu efektów stałych, nie pozostaje wystarczająco dużo zmienności dla obliczenia wpływu efektów zmiennych. Należy wówczas zrezygnować z obliczania efektów losowych.

¹⁷⁵

2. model jest źle zaprojektowany i należy go zmodyfikować¹⁷⁶

Po dodatkowej analizie uznano, że mamy do czynienia z pierwszą sytuacją – model bardzo dobrze wyjaśnia badane zjawiska – i odstąpiono od obliczania efektów zmiennych w tym przypadku.

10 Wyniki

10.1 Kolekcja preparatów tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej wraz z perforatorami

Przygotowano, zeskanowano przy pomocy mikro-CT oraz przeanalizowano 10 preparatów tętnicy podstawnej oraz 23 preparaty tętnicy środkowej mózgu. Preparaty pochodziły od osób w wieku od 21 do 78 lat, a kobiety stanowiły około jedną trzecią (3 z 10 preparatów BA, 8 z 23 preparatów MCA). Poniższa tabela przedstawia charakterystykę kliniczną badanych preparatów.

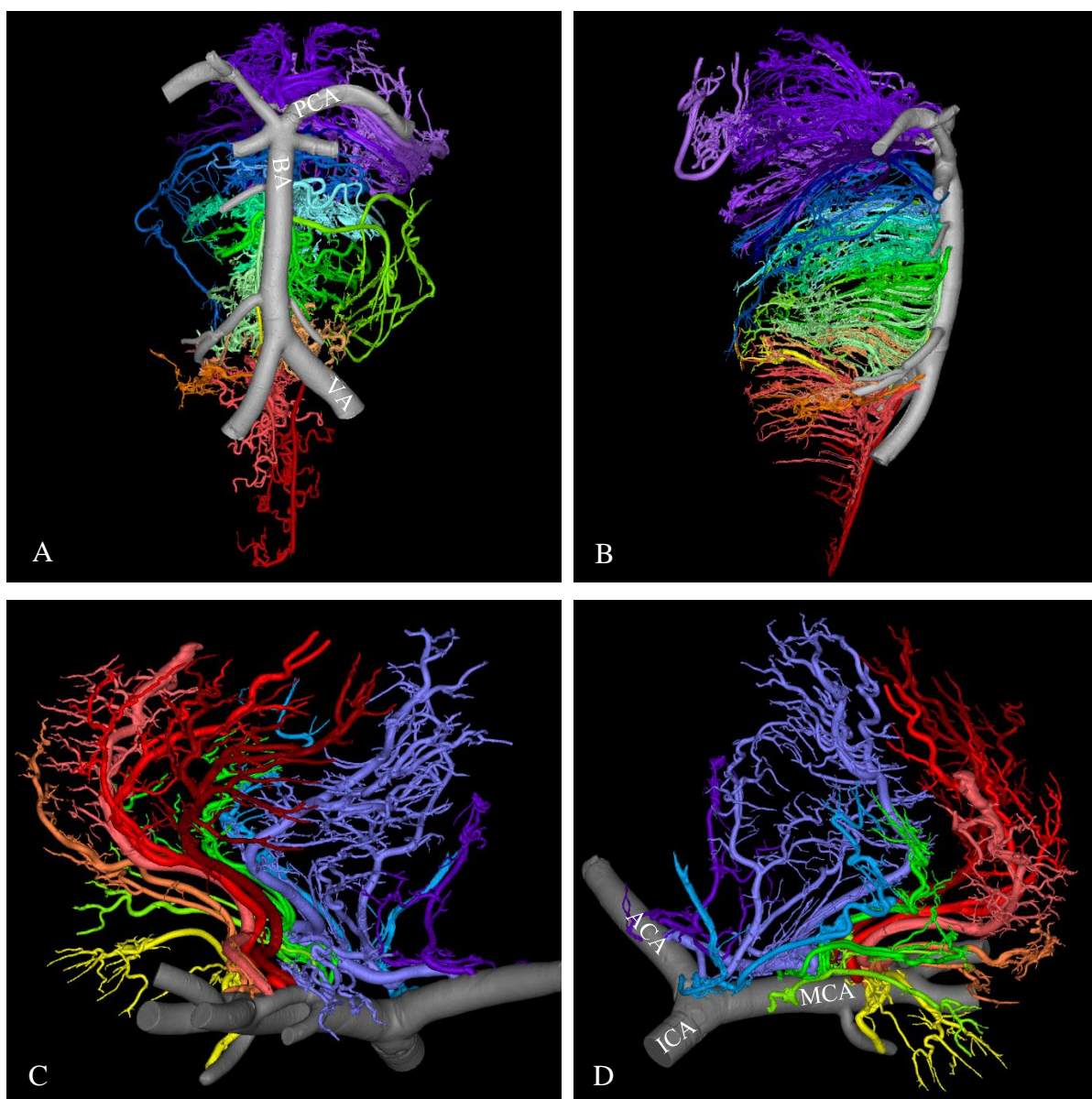
Tabela 4 Charakterystyka preparatów tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej mózgu

	preparaty BA mediana (Q1 – Q3)	preparaty MCA mediana (Q1 – Q3)
wiek	53.5 (42 – 62.75)	48 (38 – 65.5)
miażdżycy – suma	3,5 (2 – 4.75)	2 (0.5 – 4.5)
miażdżycy tt. koła Willisa	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)
miażdżycy tt. wieńcowych	2 (1 – 2)	1 (0 – 2)
miażdżycy aorty	1,5 (1 – 2)	1 (0.5 – 2)

Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył

Przy pomocy mikroskopu operacyjnego zidentyfikowano 172 naczynia przeszywające odchodzące od tętnicy środkowej mózgu i 162 naczynia przeszywające odchodzące od tętnicy podstawnej. Mediana liczby perforatorów tętnicy środkowej wyniosła 7 (Q1-Q3: 6 – 9), natomiast w przypadku tętnicy podstawnej 17 (Q1-Q3: 14 – 19). W zakresie możliwym do oceny bez zniszczenia preparatów, naczynia były całkowicie wypełnione środkiem kontrastowym. Odnotowano jedynie pojedyncze, drobne pęcherzyki powietrza w bezpośrednim sąsiedztwie miejsc tymczasowego zamknięcia głównych tętnic klipsami naczyniowymi. Po utrwaleniu w 10% buforowanej formalinie kontrast staje się twardy i niepodatny na odkształcenia, a zatem zachowuje wyjściową geometrię naczyń. Preparaty nie zostały zniszczone podczas obrazowania i mogą być wykorzystane do dalszych badań.

Wyniki badań radiologicznych stanowiły podstawę dla utworzenia kolekcji trójwymiarowych modeli tętnic podstawnej i środkowej mózgu wraz z odchodzącymi naczyniami przeszywającymi (**Ryc. 23**).



Ryc. 23 Przykładowe modele tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej mózgu. Wiersz górny – tętnica podstawna, widok od przodu (A) oraz widok od boku (B). Wiersz dolny – tętnica środkowa mózgu prawa, widok od przodu (C) oraz widok od góry i od tyłu (D, widoczny jest również odcinek C7 ICA oraz A1 ACA).

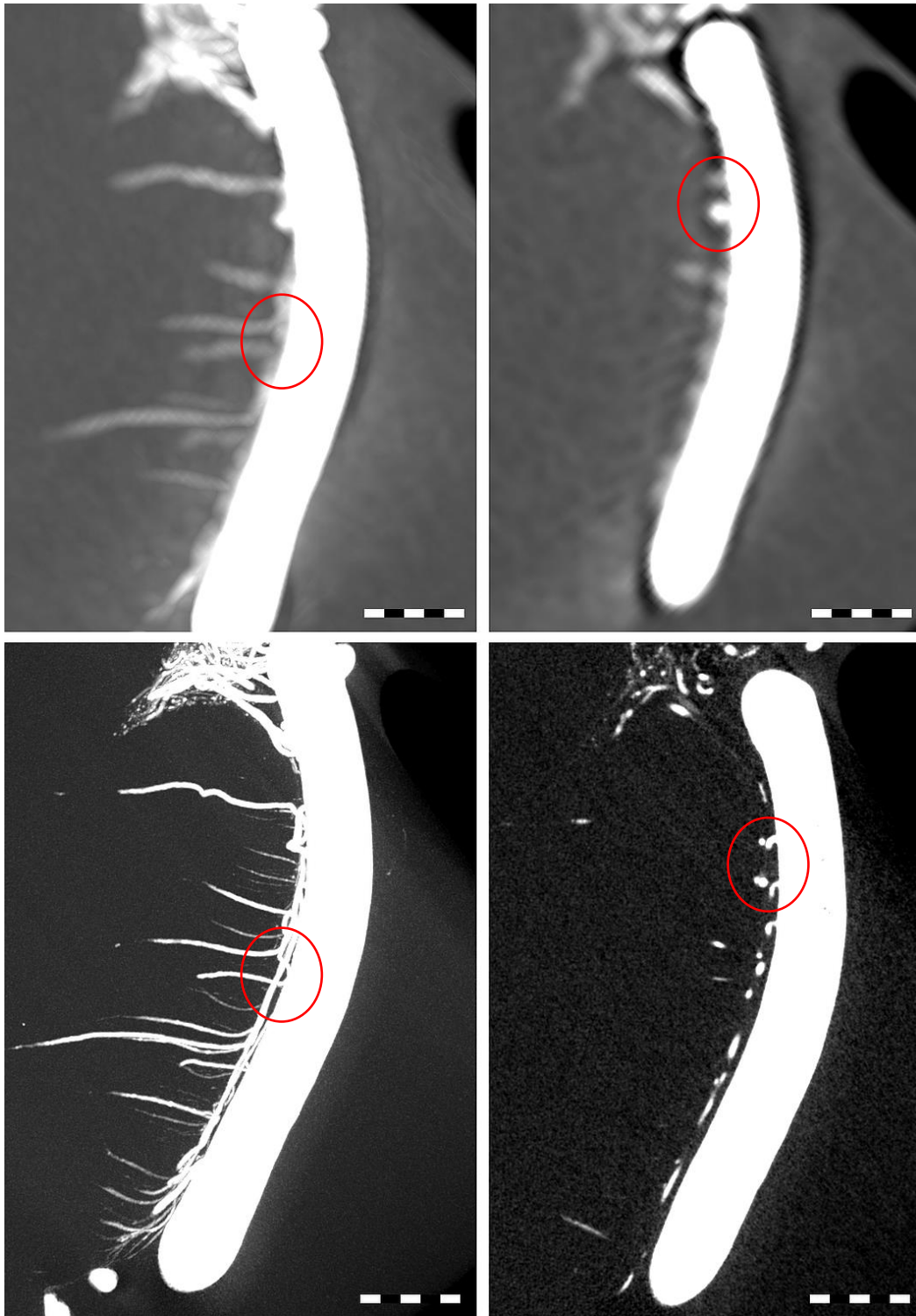
10.2 Walidacja metody uzyskiwania geometrii z użyciem mikro-CT

Pierwszą serię preparatów – 6 preparatów tętnicy podstawnej i 17 preparatów tętnicy środkowej mózgu – oceniono z użyciem mikroskopu operacyjnego, a następnie zeskanowano przy pomocy mikrotomografu komputerowego oraz tomografu standardowego. Mediana (1. – 3. kwartyl) liczby gałęzi mostowych tętnicy podstawnej wyniosła 8 (7 – 9) i 18 (17 – 21) w przypadku pomiarów odpowiednio w CT i mikro-CT ($p < .031$, test Wilcoxon). Mediana (1.

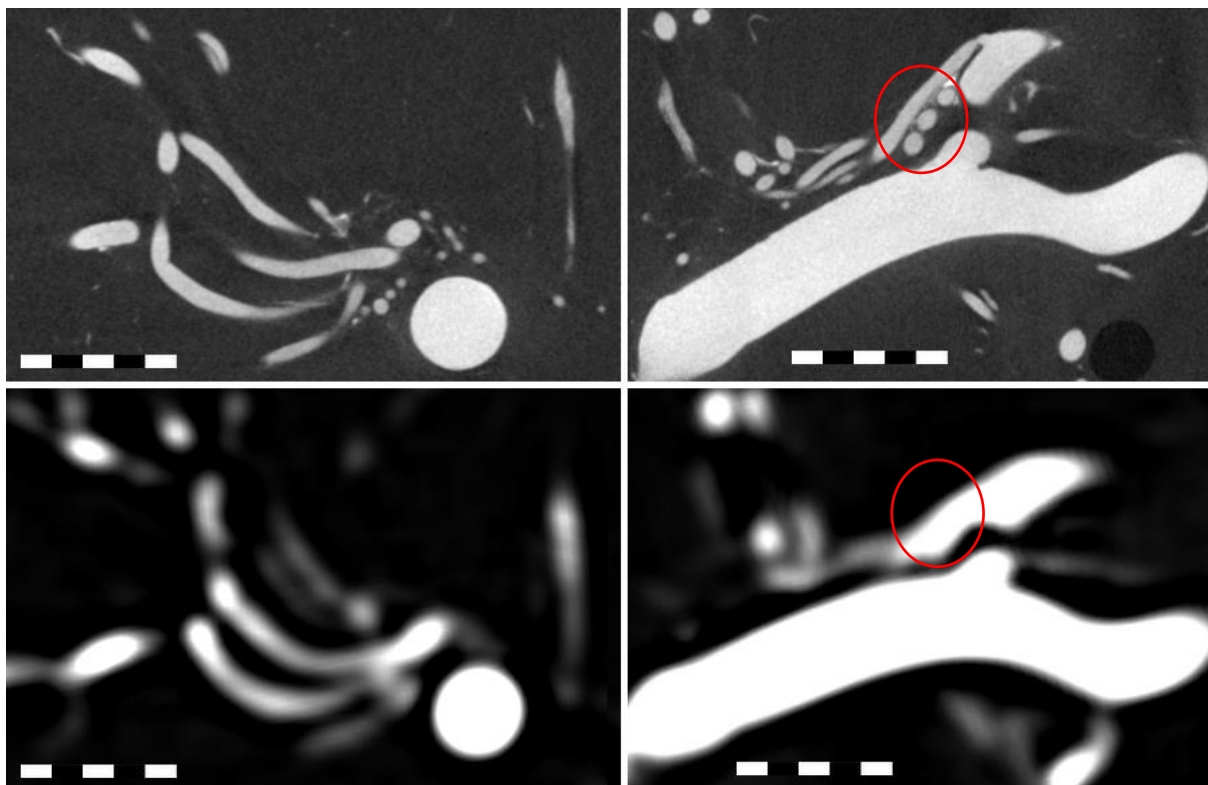
– 3. kwartyli) liczby perforatorów tętnicy środkowej mózgu wyniosła 3 (3 – 4) i 7 (7 – 8) w przypadku pomiarów odpowiednio w CT i mikro-CT ($p < .0001$, test Wilcoxona). Liczba perforatorów zidentyfikowanych przy użyciu mikroskopu operacyjnego oraz w mikro-CT była identyczna w każdym badanym przypadku.

Średnice tętnic przeszywających zmierzone przy pomocy mikroskopu operacyjnego wyniosły od 0.11 do 0.76 mm i były tożsame ze średnicami zmierzonymi przy pomocy mikro-CT (z dokładnością do grubości ściany naczynia). W przypadku standardowej tomografii komputerowej naczynia o średnicy poniżej 1-2 voxelu (mniej niż 0.25 – 0.5 mm) były albo niewidoczne, bądź też nie mogły zostać wiarygodnie zmierzone.

Ponadto, tętnice przeszywające mają skłonność do równoległego przebiegu (np. tętnice środkowe przednio-boczne o wstecznym przebiegu do istoty dziurkowanej przedniej), co w przypadku standardowej CT uniemożliwiało odróżnienie perforatorów od naczynia macierzystego bądź rozstrzygnięcie ich liczebności. Dlatego też pomiary liczebności i średnic perforatorów przy pomocy standardowej tomografii komputerowej były znacznie utrudnione, a w wielu przypadkach niemożliwe. Mikrotomografia komputerowa umożliwiła nie tylko policzenie i pomiary perforatorów, lecz także możliwość wizualizacji dokładnej geometrii ich miejsc odejścia i przebiegu (Ryc. 24 i Ryc. 25).



Ryc. 24 Porównanie obrazu tętnicy podstawnej w CT (górnny wiersz) i mikro-CT (wiersz dolny, przekroje strzałkowe). Przedstawiono te same przekroje tego samego preparatu. Lewa kolumna przedstawia obrazy MIP, stąd widoczna większa liczba perforatorów. W odróżnieniu od standardowej CT, perforatory w mikro-CT mają wyraźną granicę, co umożliwia pomiary. Ponadto, standardowa CT błędnie łączy obrazy perforatorów biegnących w bliskiej odległości oraz nie pozwala odtworzyć geometrii miejsc ich odejścia (czerwone kółka). W każdym z przypadków skala ma długość 2.5 cm.



Ryc. 25 Porównanie obrazu tętnicy środkowej mózgu w CT (dolny wiersz) i mikro-CT (wiersz górny). Kolumna lewa przedstawia przekrój prostopadły do MCA, natomiast kolumna prawa – przekrój zawierający oś MCA. Przedstawiono te same przekroje tego samego preparatu. W odróżnieniu od mikro-CT, standardowa tomografia komputerowa nie pozwala zmierzyć perforatorów (niewyraźne granice), niektórych perforatorów wcale nie uwidacznia a inne błędnie łączy w jeden (czerwone kółko). Geometrie odejść perforatorów oraz ich przebiegu klarowne są jedynie w mikro-CT. W każdym z przypadków skala ma długość 2.5 cm.

10.3 Pomiary miejsc odejścia perforatorów tętnicy środkowej

Dokonano pomiarów 165 tętnic przesywających dwudziestu trzech preparatów tętnicy środkowej mózgu; w przypadku 7 perforatorów pomiary nie były możliwe ze względów technicznych. W 6 przypadkach dwa perforatory miały wspólne miejsce odejścia, co uniemożliwiało wyznaczenie osi miejsca odejścia. Dziewięćdziesiąt pięć perforatorów (57.6%) odchodziło do prawej półkuli mózgu. Najczęstszym miejscem odejścia był odcinek M1 tętnicy środkowej mózgu (89 perforatorów, 53.9%), natomiast najrzadszym tętnica skroniowa przednia (8 perforatorów, 4.9%). Większość perforatorów miało przebieg równoległy do naczynia macierzystego (133 perforatory, 80.6%).

Zmierzone pola miejsc odejścia perforatorów mieściły się w zakresie $0.01 - 1.8 \text{ mm}^2$, a kształt miejsc odejścia najczęściej nie był kołem (mediana stosunku długości przekątnych

wyniosła 0.77). Poniższa tabela przedstawia charakterystykę zmierzonych miejsc odejścia perforatorów.

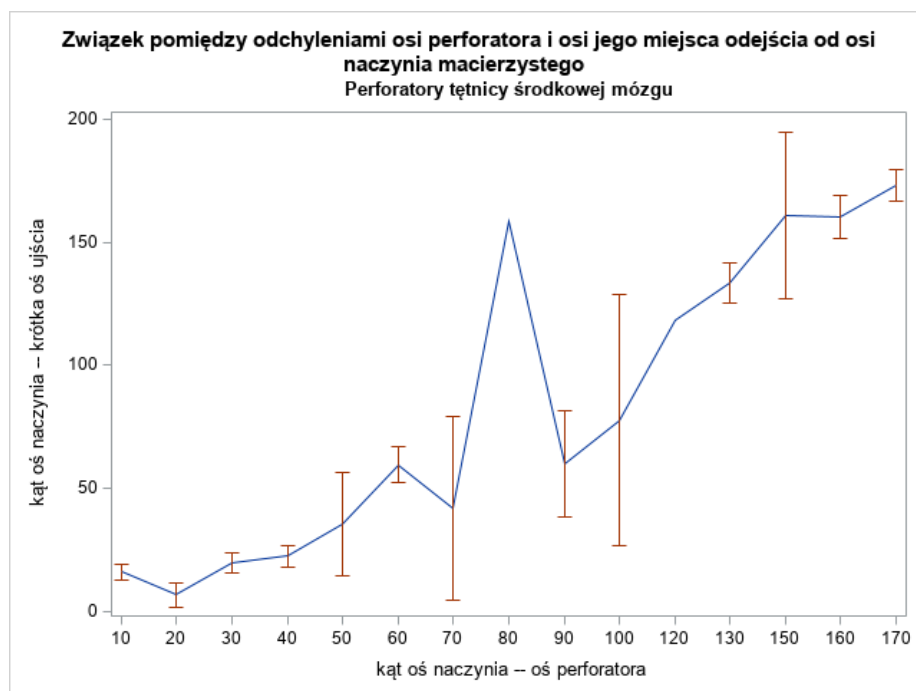
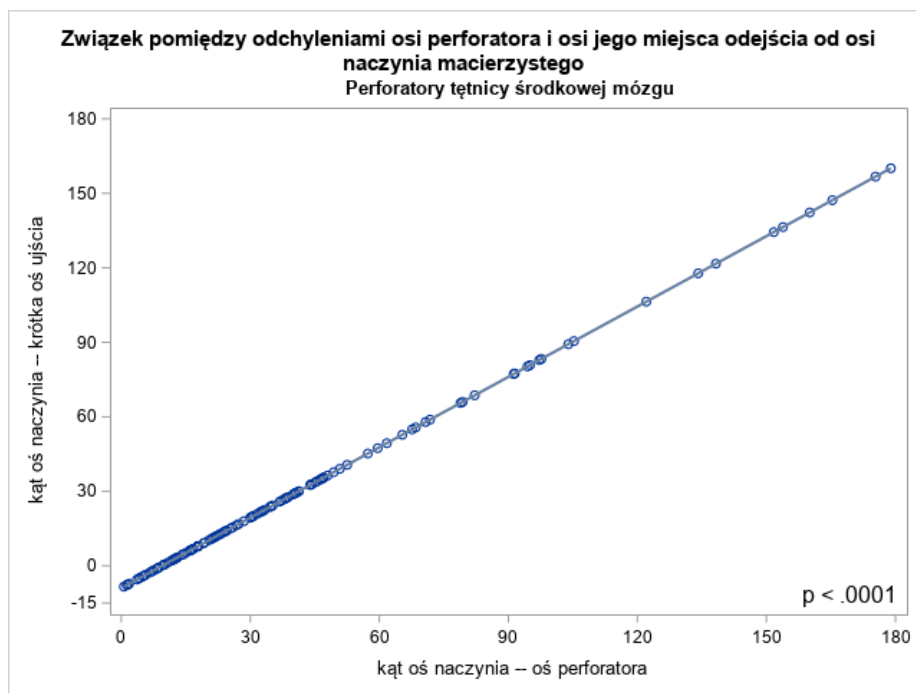
Tabela 5 Charakterystyka perforatorów tętnicy środkowej mózgu

cecha	N (%) lub mediana (Q1 – Q3); min - max
strona prawa	95 (57.6)
odcinek odejścia	
M1	89 (53.9)
M1/M2	35 (21.2)
M2	33 (20.0)
t. skroniowa przednia	8 (4.9)
przebieg równoległy	133 (80.6)
pole miejsca odejścia [mm ²]	0.1 (0.04 – 0.23); 0.01 – 1.8
długość długiej przekątnej d_{max} [mm]	0.41 (0.29 – 0.62); 0.12 – 1.64
długość krótkiej przekątnej d_{min} [mm]	0.33 (0.21 – 0.48); 0.08 – 1.49
stosunek długości przekątnych $\frac{d_{min}}{d_{max}}$	0.77 (0.71 – 0.86); 0.44 – 1
kąt naczynia macierzyste – oś miejsca odejścia [°]	17.2 (4.6 – 39.6); -64.4 – 194.6
kąt naczynia macierzyste – oś perforatora [°]	30.7 (16.1 – 48.0); 0.6 – 178.9
podwójne miejsce odejścia	6 (3.6)

odcinek M1/M2 – odejście perforatora bliżej niż jedna średnica MCA od jej miejsca podziału,
Q1 – pierwszy kwartył, Q3 – trzeci kwartył

10.3.1 Związek geometrii miejsca odejścia perforatora z jego przebiegiem oraz wiekiem

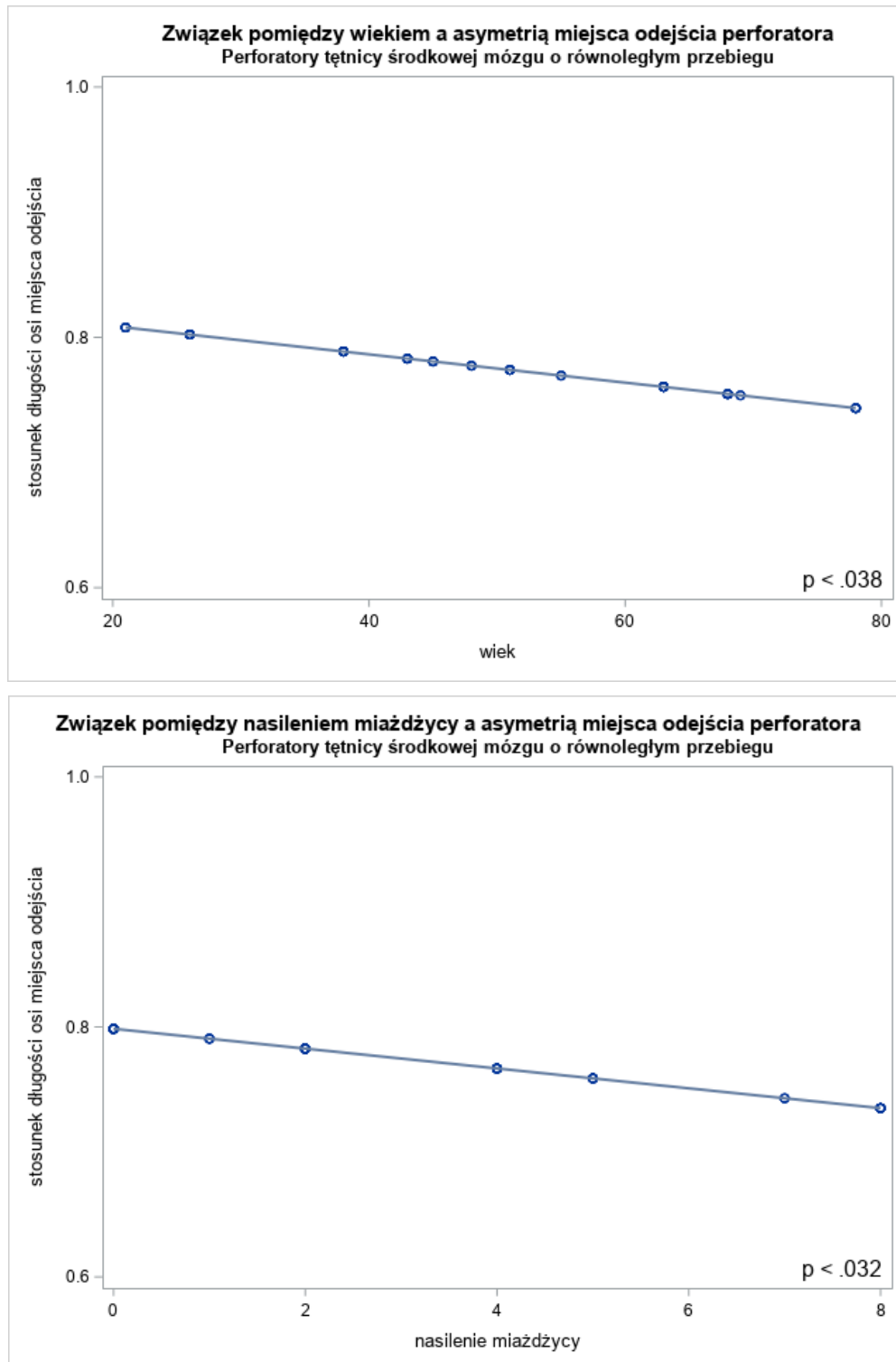
W toku pracy na podstawie obserwacji kolejnych preparatów wysunięto podejrzenie, że kąt pomiędzy osią naczynia macierzystego i osią perforatora może być związany z kątem między osią naczynia macierzystego i osią krótką miejsca odejścia. Analiza pokazała, że wzrost kąta odchylenia osi perforatora o 1° jest związany ze wzrostem odchylenia osi miejsca odejścia perforatora o 0.95° ($p < .0001$). Poniższe wykresy przedstawiają wyjściowe dane oraz wymodelowany model liniowy (Ryc. 26). Wykryto istotną zmienność reszt modelu poziomu pierwszego (979.04, $p < .0001$).



Ryc. 26 Relacje pomiędzy kątami odchylenia osi perforatora i osi krótkiej jego miejsca odejścia od osi naczynia macierzystego. Wiersz górny: liniowy model mieszany. Wiersz dolny – wyjściowe dane zaprezentowane jako średnia \pm odchylenie standardowe.

Ponadto zbadano, czy stosunek długości przekątnych jest powiązany z wiekiem lub nasileniem miażdżycy. Stworzono odpowiednie liniowe modele mieszane, które pokazały, że w grupie perforatorów odchodzących równoległe do naczynia macierzystego wzrost wieku o 10 lat był powiązany ze spadkiem stosunku długości osi miejsca odejścia perforatora $\frac{d_{min}}{d_{max}}$ o

0.011 ($p < .038$), natomiast wzrost nasilenia miażdżycy o jedną jednostkę był powiązany ze spadkiem $\frac{d_{min}}{d_{max}}$ o 0.008 ($p < .032$, Ryc. 27). W obu analizach wykryto istotną zmienność reszt modelu poziomego pierwszego (odpowiednio 0.01104, $p < .0001$ oraz 0.01102, $p < .0001$).



Ryc. 27 Relacje pomiędzy stosunkiem długości osi miejsca odejścia perforatora a wiekiem i nasileniem miażdżycy.

10.4 Pomiary miejsc odejścia perforatorów tętnicy podstawnej

Dokonano pomiarów łącznie 158 perforatorów dziesięciu preparatów tętnicy podstawnej. Cztery perforatory nie mogły zostać poddane ocenie ze względów technicznych, natomiast dwa miały podwójne miejsce odejścia. Osiedziesiąt dwie tętnice (52.6%) odchodziły po prawej stronie tętnicy podstawnej. Najczęstszymi kwadrantami odejścia były kwadranty mostowe, natomiast najrzadszymi – kwadranty stoku (znaleziono zaledwie jedno takie naczynie). Oprócz pięciu typów gałęzi mostowych zidentyfikowano również 11 perforatorów odchodzących bezpośrednio do istoty dziurkowanej tylnej. Pola miejsc odejścia mieściły się w przedziale $0.02 - 1.15 \text{ mm}^2$, a stosunek przekątnych miejsc odejścia wynosił od 0.52 do 0.99. Charakterystykę zmierzonych tętnic przeszywających przedstawiono w poniższej tabeli.

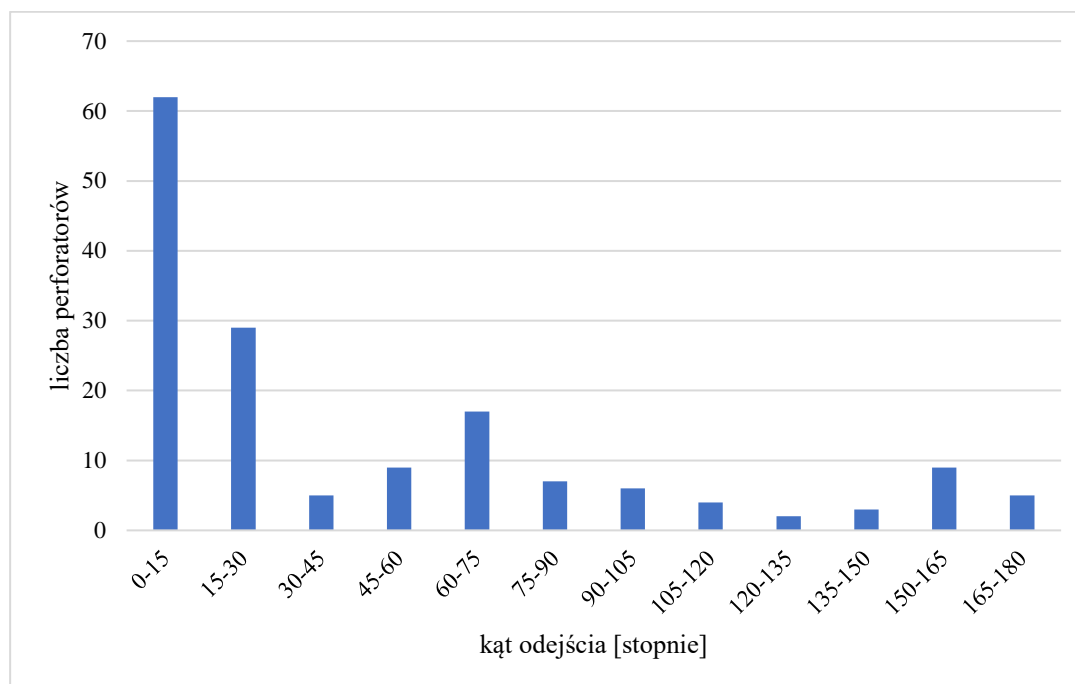
Tabela 6 Charakterystyka perforatorów tętnicy podstawnej

cecha	N (%) lub mediana (Q1 – Q3); min - max
strona prawa*	82 (52.6)
kwadrant odejścia	
mostowy prawy	51 (32.3)
mostowy lewy	49 (31.0)
boczny prawy	32 (20.3)
boczny lewy	25 (15.8)
stoku prawy	1 (0.6)
stoku lewy	0 (0)
odcinek odejścia	
proksymalny	75 (47.8)
środkowy	57 (36.1)
dystalny	26 (16.5)
typ gałęzi	
1 – gałąź przyśrodkowa	36 (22.8)
2 – gałąź okalająca krótka	31 (19.6)
3 – połączenie typów 1 i 2	33 (20.9)
4 – gałąź okalająca długa	23 (14.6)
5 – gałąź pośrodkowa	24 (15.2)
gałąź do istoty dziurkowanej tylnej	11 (7.0)
przebieg równoległy	115 (72.8)
pole miejsca odejścia [mm^2]	0.11 (0.07 – 0.18); 0.02 – 1.15
długość długiej przekątnej d_{max} [mm]	0.43 (0.35 – 0.56); 0.20 – 1.30
długość krótkiej przekątnej d_{min} [mm]	0.34 (0.27 – 0.44); 0.14 – 1.15
stosunek długości przekątnych $\frac{d_{min}}{d_{max}}$	0.80 (0.73 – 0.87); 0.52 – 0.99
kąt naczynie macierzyste – oś miejsca odejścia [°]	29.5 (10.8 – 63.6); -35.0 – 194.9
kąt naczynie macierzyste – oś perforatora [°]	36.7 (12.9 – 89.8); 1.9 – 176.3
podwójne miejsce odejścia	2 (1.3)

* dwa perforatory odchodziły w linii pośrodkowej

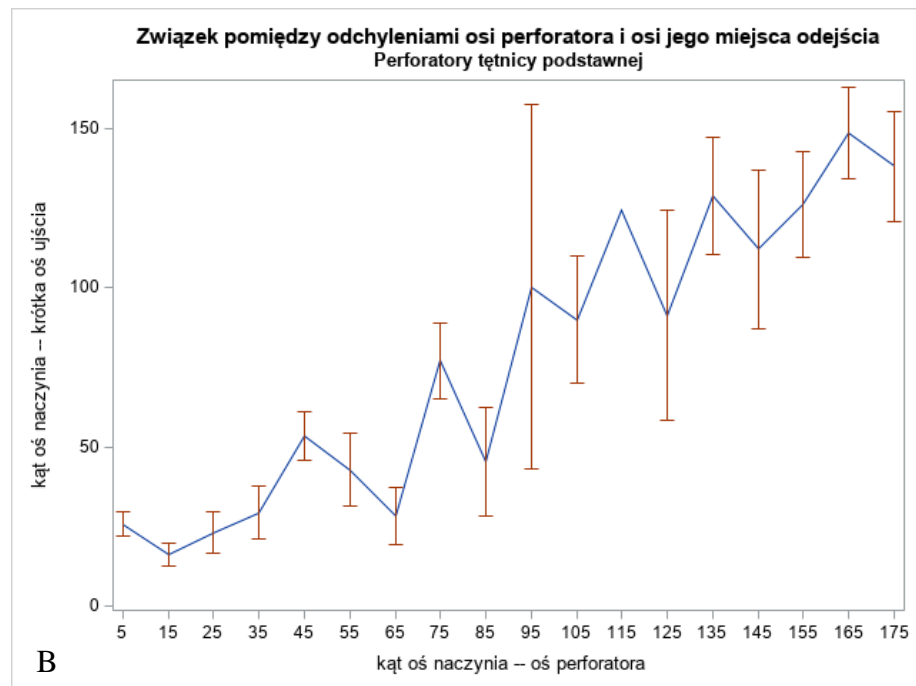
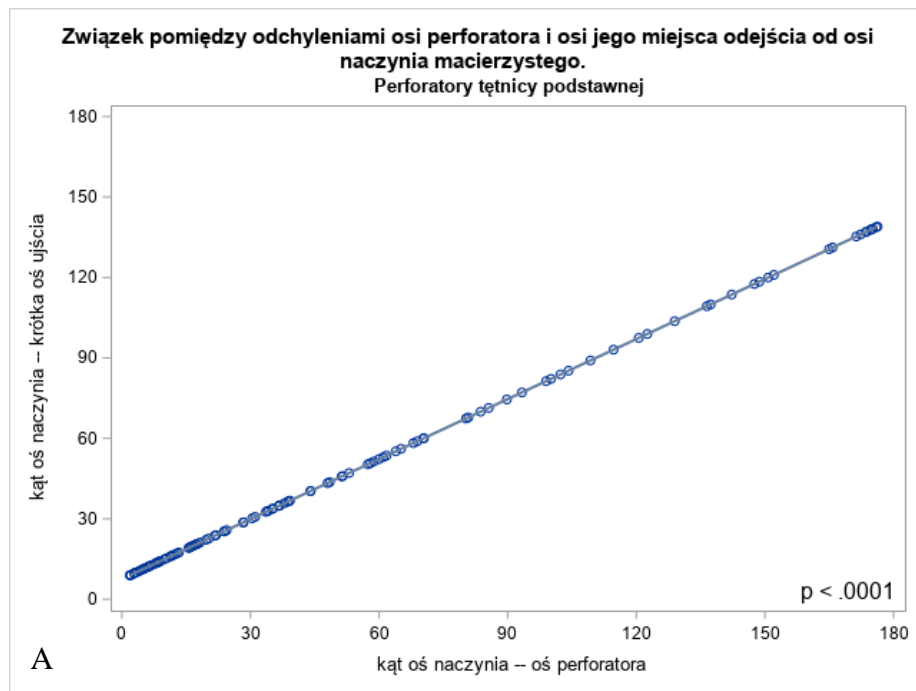
10.4.1 Związek geometrii miejsca odejścia perforatora z jego przebiegiem oraz wiekiem

Tak jak to zaobserwowano w przypadku tętnic soczewkowo-prążkowiowych, znakomita większość tętnic mostowych przebiegała w przybliżeniu równolegle do tętnicy podstawnej, a kierunek przepływu krwi był wsteczny (w stronę połączenia tętnic kręgowych, **Ryc. 28**).



Ryc. 28 Kąty odejścia tętnic mostowych.

Podobnie jak w przypadku tętnic przesywających będących odgałęzieniami tętnicy środkowej mózgu wysnuto podejrzenie o relacji pomiędzy kątem wyznaczonym przez oś naczynia macierzystego i oś perforatora a kątem zawartym między osią naczynia macierzystego i osią krótką miejsca odejścia. Wykonano analogiczną analizę *mixed models* z dopasowaniem modelu liniowego, która pokazała, że wzrost kąta odchylenia osi perforatora o 1° jest związany ze wzrostem odchylenia osi krótkiej miejsca odejścia perforatora o 0.75° ($p < .0001$, **Ryc. 29**). Zmienność reszt była istotna jedynie dla modelu poziomego pierwszego (999.89 , $p < .0001$).



Ryc. 29 Relacje pomiędzy kątami odchylenia osi perforatora i osi krótkiej jego miejsca odejścia od naczynia macierzystego (perforatory tętnicy podstawnej). A. liniowy model mieszany. B. wyjściowe dane zaprezentowane jako średnia \pm odchylenie standardowe.

Nie wykryto związków pomiędzy stosunkiem długości przekątnych miejsc odejścia perforatorów tętnicy podstawnej a wiekiem lub nasileniem miażdżycy (odpowiednio $p < .16$ oraz $p < .61$).

10.5 Porównanie rozmiarów stentów i ujść perforatorów

Z danych pozyskanych z literatury wynika, że średnice przęseł klasycznych stentów wynoszą do 150 μm , natomiast flow diverterów zawierają się w przedziale od 30 do 78 μm w zależności od producenta¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Dla każdego z naczyń przeszywających obliczono procent zakrycia miejsca odejścia przez przęsła stentów różnej szerokości (**Tabela 7**).

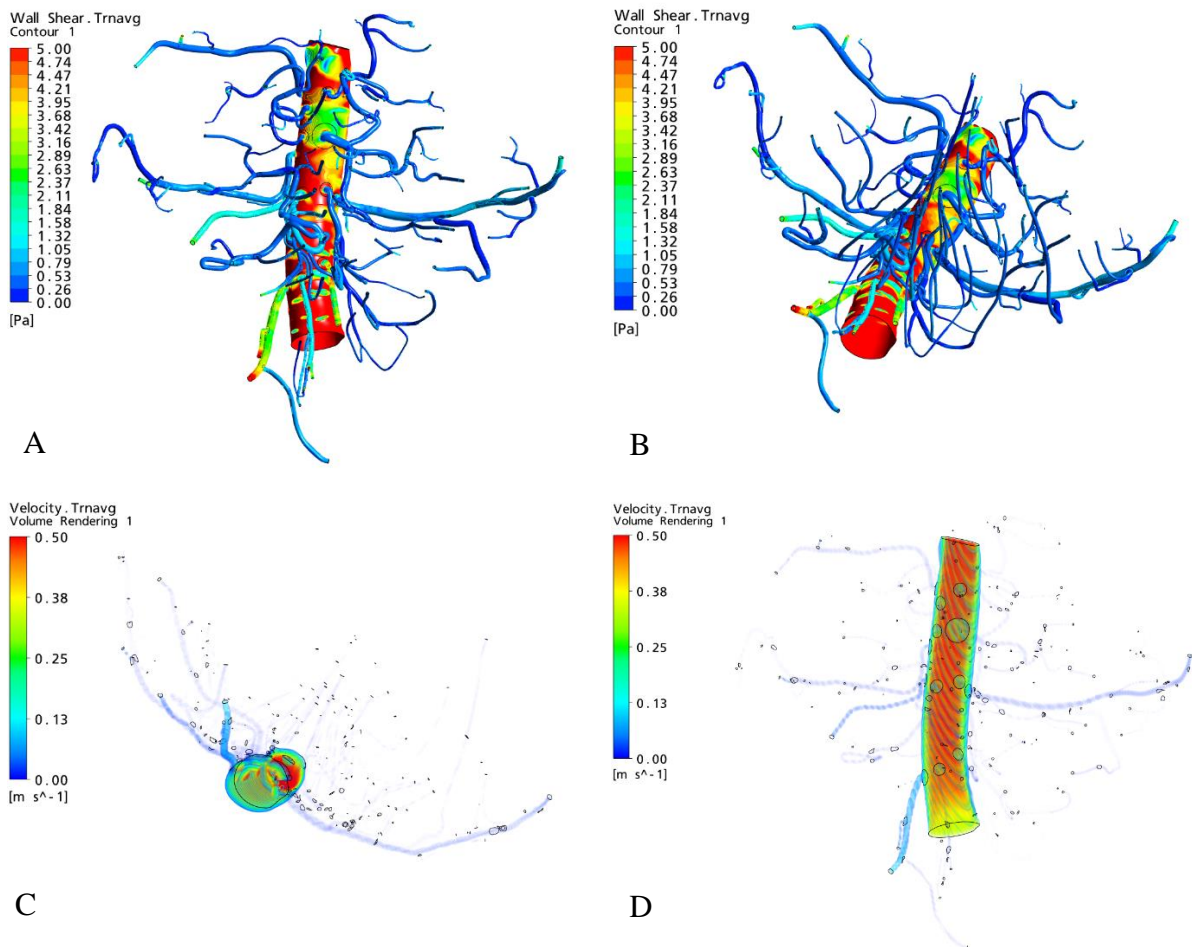
Tabela 7 Wyniki obliczeń zakrycia miejsc odejścia perforatorów przez stent

	procent zakrycia pola miejsca odejścia przez przęsło stentu o szerokości:				
	30 μm	60 μm	78 μm	100 μm	150 μm
perforatory	6 (4 – 9)	12 (9 – 19)	15 (11 – 24)	20 (14 – 32)	30 (21 – 51)
MCA	3 – 25	7 – 56	9 – 100	11 – 100	17 – 100
perforatory	6 (5 – 7)	12 (9 – 14)	15 (12 – 19)	20 (15 – 24)	30 (23 – 37)
BA	3 – 13	7 – 27	9 – 36	11 – 49	17 – 100

przedstawienie danych: mediana (Q1 – Q3), minimum – maximum

10.6 Symulacje hemodynamiczne

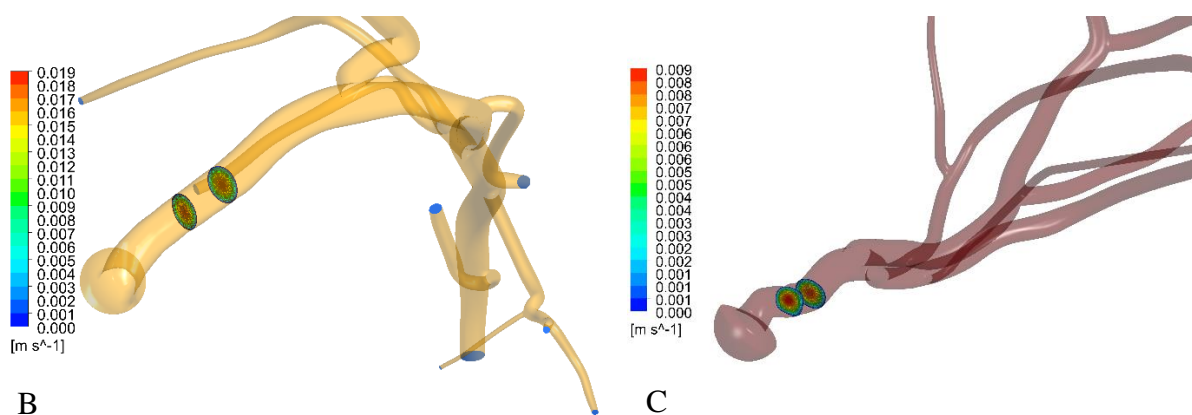
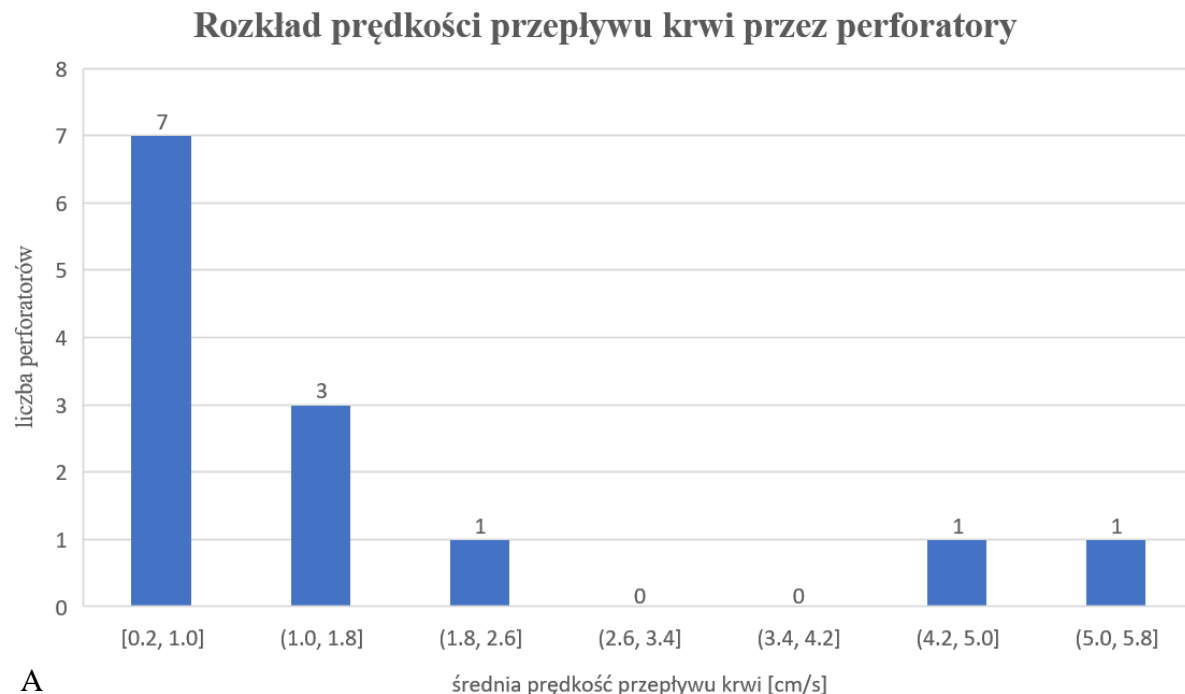
W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano siatki rozkładu uśrednionych w czasie naprężeń ścinających (TAWSS) oraz rozkłady prędkości przepływu krwi przez badany układ tętnicy podstawnej wraz z tętnicami mostowymi (**Ryc. 30**). Dokładność odwzorowania geometrii układu pozwoliła na uzyskanie dokładnego rozkładu badanych wartości.



Ryc. 30 Wyniki symulacji numerycznych przepływu krwi przez tętnicę podstawną i odchodzące od niej naczynia przesywające. Wiersz górny – rozkład uśrednionych w czasie naprężeń ścinających (TAWSS): widok od tyłu (A) oraz od tyłu, dołu i strony prawej (B), wiersz dolny – rozkład prędkości: widok w osi tętnicy podstawnej (C) oraz od tyłu (D).

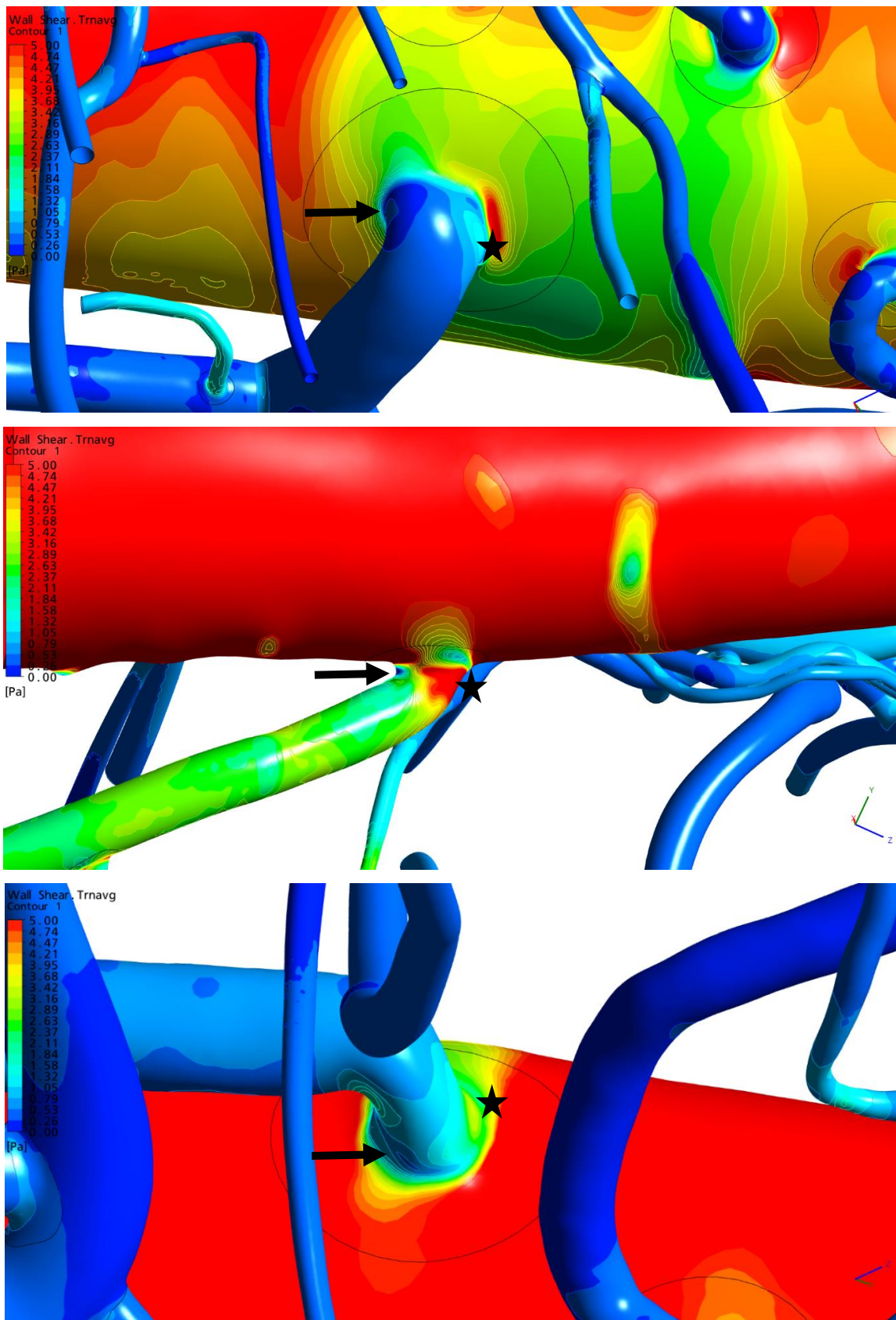
Wartości uśrednionych w czasie naprężeń ścinających były najwyższe w tętnicy podstawnej (około 5 Pa), natomiast w naczyniach przesywających zasadniczo nie przekraczały 1.5 Pa. Dla danego perforatora wartość naprężenia ścinającego nie zmieniała się istotnie na jego przebiegu, pomijając zaburzenia w okolicy wylotów domeny. W przypadku tętnicy podstawnej wartości naprężeń ścinających zmieniały się istotnie na jej przebiegu od ok. 2 Pa do ok. 5 Pa osiągając lokalne minima w okolicy miejsc odejścia tętnic mostowych.

Średnia prędkość przepływu krwi w tętnicy podstawnej wyniosła około $50 \frac{cm}{s}$, natomiast w naczyniach przesywających około centymetra na sekundę. Rozkład średnich prędkości w gałęziach tętnicy podstawnej przedstawiono na poniższym histogramie (Ryc. 31).



Ryc. 31 Rozkład średnich prędkości przepływu w gałęziach tętnicy podstawnej (A). Miejsca pomiaru prędkości zostały wyznaczone w proksymalnych częściach głównych odcinków pni perforatorów (B i C). Prędkość uśredniano w czasie z całego pola przekroju naczynia. Warto zwrócić uwagę na różnicę skali prędkości w przypadkach B i C.

Miejsca odejścia tętnic mostowych charakteryzowały się złożonymi, asymetrycznymi warunkami hemodynamicznymi (Ryc. 32). W badanej siatce od tętnicy podstawnej odchodziło 13 naczyń. W 11 przypadkach zidentyfikowano lokalne minima i maksima średnich naprężeń ścinających w miejscach odejścia naczyń, przy czym obszary niższych naprężeń lokalizowały się od strony napływu krwi.



Ryc. 32 Rozkłady średnich naprężeń ścinających w okolicach miejsc odejścia perforatorów. Kierunek przepływu krwi przez tętnicę podstawną: z lewej na prawo. Zaznaczono lokalne minima (strzałki) i maksima (gwiazdki).

11 Dyskusja

Zamierzonym rezultatem projektu badawczego było opracowanie techniki pozyskiwania trójwymiarowych modeli tętnic przesywających odchodzących od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej, opisanie morfologii miejsc odejścia perforatorów, relacji przestrzennych między fragmentami stentu a ujściami naczyń przesywających, ocena zachowania drożności odgałęzień oraz ocena możliwości wykonania numerycznych symulacji warunków hemodynamicznych. W poniższych podrozdziałach przedstawiono dyskusję dotyczącą realizacji każdego z celów.

11.1 Technika pozyskiwania trójwymiarowych modeli tętnic przesywających

Pierwszym i najważniejszym celem projektu było opracowanie technologii pozyskiwania przestrzennych modeli naczyń przesywających. Dotychczas badano perforatory głównie z użyciem mikroskopów optycznych, a materiałem były utrwalone preparaty anatomiczne.^{6,13-18} Prześledzenie wewnątrztkankowego przebiegu tych naczyń było możliwe jedynie po zniszczeniu preparatu, czyli przygotowaniu przekrojów, preparatów korozyjnych lub częściowym usunięciu tkanki nerwowej. Drugą grupą stosowanych metod było obrazowanie przy pomocy standardowych metod radiologicznych: tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Rozdzielczość stosowanych powszechnie metod obrazowania radiologicznego nie pozwala jednak odwzorować geometrii drobnych tętniczek, ponieważ mają one wymiary porównywalne z długością krawędzi voxela (ok. 0.2 – 0.3 mm).^{49,50} Jak przedstawiono we wstępie, uwidacznia się w ten sposób jedynie zarys największych z perforatorów.

Opracowana technologia jest modyfikacją powszechnie stosowanej w badaniach anatomicznych metody nastrzykiwania naczyń. Zamiast barwnika optycznego użyto radiologicznego środka cieniującego, a analiz dokonano nie z użyciem mikroskopu, lecz przy pomocy mikrotomografu komputerowego. Kluczowe dla osiągnięcia rzeczywistej, wolnej od artefaktów geometrii jest równomierne wypełnienie naczyń kontrastem, co można uzyskać dzięki starannemu przygotowaniu preparatu i mieszaniny kontrastowej. Żmudne, jednak całkowicie konieczne jest dokładne wypłukanie naczyń i zamknięcie wszystkich dystalnych fragmentów nastrzykiwanej części drzewa naczyniowego, ponieważ każdy otwór staje się preferencyjnym miejscem wycieku kontrastu, który nie wypełnia wówczas perforatorów. Mieszanina musi mieć odpowiednią temperaturę: nie za niską, aby uzyskała płynność, lecz również nie za wysoką, aby zastygła w kilkanaście sekund po nastrzyknięciu. Z doświadczeń

autora wynika, że najodpowiedniejsze do przygotowania mieszaniny kontrastowej jest użycie preparatu kontrastowego do badań radiologicznych przewodu pokarmowego, ponieważ ze względu na klarowną, pozbawioną grudek konsystencję wykazuje on lepszą penetrację naczyń.

Podstawową korzyścią z zastosowania mikrotomografii zamiast tomografii komputerowej jest poprawa rozdzielczości liniowej o około rząd wielkości, a więc 1 voxel standardowej tomografii komputerowej (0.25 x 0.25 x 0.25 mm) zastąpiono tysiącem voxelów mikrotomografii (0.025 x 0.025 x 0.025 mm). Stopień wizualizacji naczyń zależy przede wszystkim od jakości nastrzyknięcia. Wykorzystując preparat odpowiedniej jakości oraz stosując staranną technikę uzyskuje się uwidocznienie naczyń o średnicy ok. 0.1 mm, a więc tętniczek przedwłośniczkowych. Uzyskane wyniki w postaci obrazów radiologicznych mogą poddawane dalszej obróbce i analizowane zarówno w celu opisu morfologicznego, jak i badań hemodynamicznych.

Skanowanie nie niszczy próbki, która może być wykorzystana do dalszych badań (np. wykonania preparatów histologicznych). Otwiera to unikalną możliwość wykonania symulacji hemodynamicznej i analizy lokalnej odpowiedzi ściany badanego naczynia, co może pomóc w ocenie klinicznej istotności wykrytych zaburzeń przepływu krwi. Dotychczasowe modele oparte na analizach badań radiologicznych wykonywanych z innych wskazań nie dawały takich możliwości. Ponadto, ze względu na fakt, że nie całe drzewo naczyniowe podlega skanowaniu, występuje możliwość pobrania tkanek do badań wytrzymałościowych w celu dokładnego określenia warunków symulacji numerycznych.

Zasadniczą zaletą jest również brak konieczności zakupu drogich odczynników. Opisana technika jest uniwersalna i po uwzględnieniu uwarunkowań anatomicznych może być z powodzeniem zaadaptowana do badań innych narządów i tkanek (np. tarczycy, miokardium).

Ograniczeniem metody jest brak mikrotomografów komputerowych dopuszczonych do użycia w warunkach klinicznych, a więc brak możliwości wykonania badań przyżyciowych. Nie ma jednak obecnie innej metody tak dokładnej wizualizacji małych naczyń. Wykorzystanie wysokopolewego rezonansu magnetycznego ograniczone jest nieodpowiednio wysoką rozdzielczością oraz występowaniem naturalnych pulsacji mózgu. Ponadto brak jest możliwości śledzenia ewolucji przebudowy naczynia, jednak z drugiej strony możliwe jest wykonanie badań histologicznych. Utrwalenie preparatu w roztworze formaliny wiąże się z jego niewielkim obkurczeniem, które wynika z odwodnienia i w proporcjonalny sposób dotyczy tkanki i mieszaniny kontrastowej.

11.1.1 Porównanie wyników skanowania przy pomocy klasycznego i mikrotomografu komputerowego

Choć wnikliwi czytelnicy literatury byli świadomi ograniczeń metod obrazowania radiologicznego, w dotychczasowej literaturze brak było bezpośredniego określenia przydatności standardowej, wykorzystywanej w warunkach klinicznych tomografii komputerowej do uwidocznienia i badania tętnic przeszywających. Niestety, część klinicystów nie przywiązuje do problemu należytej uwagi, ponieważ zapominają o – jak się okazało – naczyniach niewidocznych w rutynowych badaniach. Dlatego też postanowiono dokonać bezpośredniego porównania jakości odwzorowania perforatorów w standardowej i mikrotomografii komputerowej i zeskanowano część preparatów przy użyciu obydwu aparatów. Zgodnie z przewidywaniami, wyniki wykazywały różnice zarówno ilościowe, jak i jakościowe.

Mikrotomografia komputerowa uwidoczniała ponad dwukrotnie większą liczbę naczyń przeszywających, głównie dzięki wykryciu naczyń o mniejszym kalibrze. Mniejsze z perforatorów mają średnice poniżej 0.3 mm, czyli mniej niż wynosi wielkość voxela tomografii standardowej. Z tego powodu gęstość voxela odpowiadającego takiemu naczyniu nie różni się istotnie od gęstości otaczającej tkanki, a więc naczynie nie wyodrębnia się jako oddzielna struktura.

Warto w tym miejscu podkreślić fakt, że liczba naczyń uwidocznionych przy pomocy mikroskopu operacyjnego i mikrotomografii komputerowej była we wszystkich przypadkach identyczna. Otwiera to możliwość badania wewnątrztkankowego przebiegu drobnych naczyń bez niszczenia tkanek. Jak wspomniano powyżej, dotyczy to nie tylko badań mózgowia, ale potencjalnie każdej tkanki.

Różnice w jakości obrazów uzyskanych przy pomocy obu omawianych techniki potwierdziły przewagę mikrotomografii komputerowej. Standardowa tomografia była w stanie wykryć jedynie obecność naczynia, podczas gdy mikrotomografia dokładnie odwzorowywała geometrię miejsca odejścia, przebiegu i wtórnych miejsc podziału. Co więcej, nawet sama obecność naczynia w tomografii standardowej w wielu przypadkach nie była oczywista. Dotyczyło to zwłaszcza tętnic soczewkowo-prążkowiowych, które przebiegają w grupach równoległych naczyń – w obrazie tomografii standardowej były one widoczne jako jedno naczynie, natomiast po weryfikacji w mikro-CT okazywało się, że naczyń jest kilka (Ryc. 25). Warto w tym miejscu podkreślić kliniczny problem częściowego wzmocnienia kontrastowego

żył podczas badań angiografii tomografii komputerowej. W bezpośrednim sąsiedztwie tętnic środkowych przednio-bocznych leży żyła środkowa mózgu głęboka, której nawet częściowe zakontrastowanie nasila rozmycie obrazu perforatorów (Ryc. 6).

Rozdzielczość badania rezonansu magnetycznego jest porównywalna z tomografią komputerową i wynosi $0.25 - 0.3 \text{ mm}$. Można więc spodziewać się takich samych problemów z wizualizacją perforatorów w zakresie niedokładności ilościowych i jakościowych. Dostępne dane literaturowe potwierdzają ten fakt – nawet badania przy pomocy 7T MRI uwidaczniają mniej perforatorów niż klasyczne badania anatomiczne, a sami autorzy przyznają, że średnice badanych naczyń są mniejsze niż wielkość voxela i dokładność odwzorowania nie jest wystarczająca.^{53-55,165,167}

Przeprowadzone bezpośrednio porównanie metod obrazowania jednoznacznie pokazuje fakt, że brak uwidocznienia danej struktury nie może być interpretowany jako brak danej struktury. Należy o tym pamiętać szczególnie przy badaniu układu naczyniowego ośrodkowego układu nerwowego, gdzie występowanie niektórych odmian anatomicznych (np. hipoplazji tętnicy łączącej tylnej lub przedpołączeniowego odcinka tętnicy przedniej mózgu) nie może być nazwane brakiem danego naczynia.

Wysoka jakość obrazów uzyskanych po skanowaniu przy pomocy mikrotomografii komputerowej pozwala na tworzenie wiarygodnych przestrzennych modeli tętnic przeszywających. Dokładność odwzorowania jest szczególnie istotna przy wykonywaniu symulacji przepływu krwi, gdzie w gruncie rzeczy bada się wpływ zadanej geometrii na warunki hemodynamiczne.

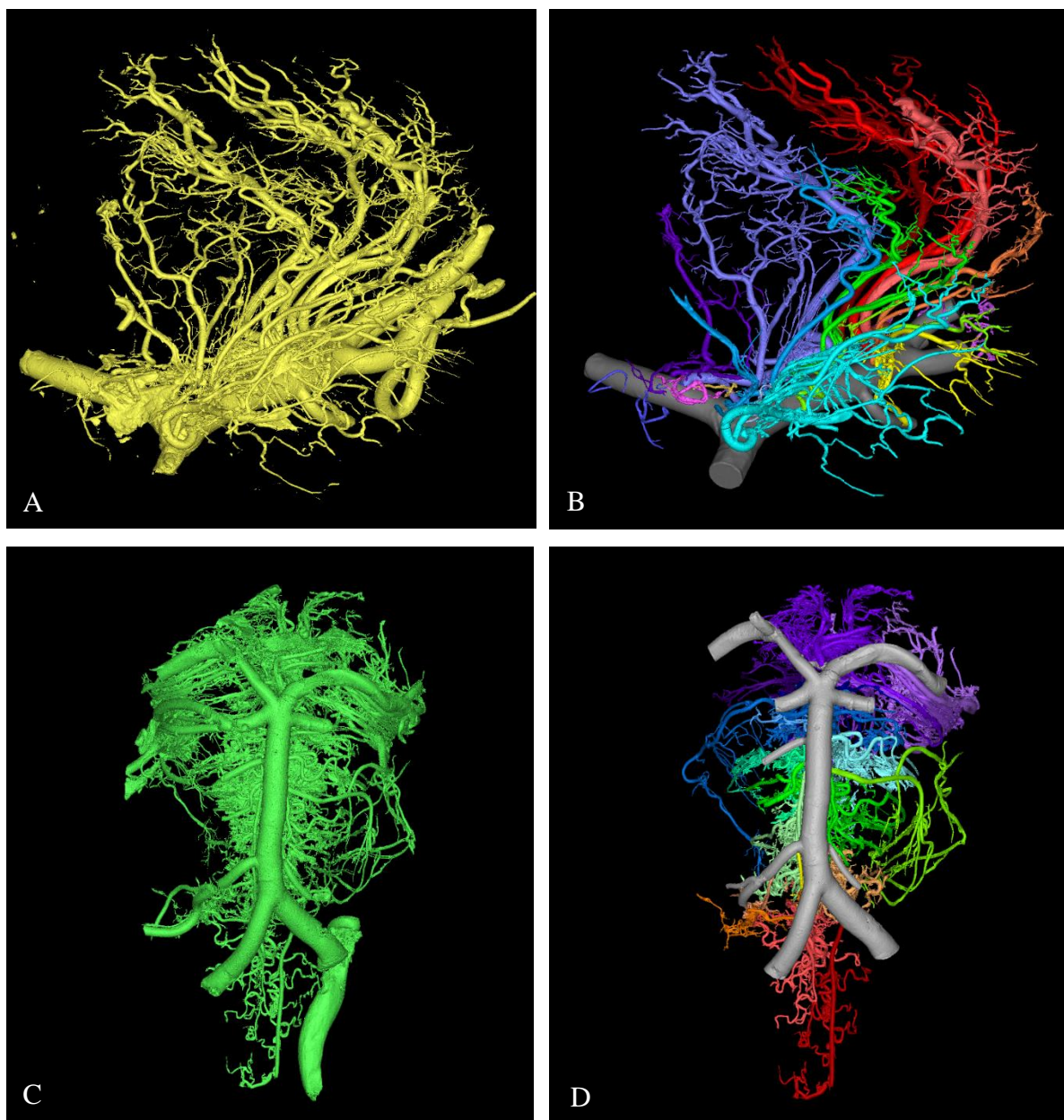
11.2 Morfometria miejsc odejścia naczyń przeszywających

Opracowanie techniki pozyskiwania trójwymiarowych modeli drobnych naczyń umożliwiło zbadanie morfologii miejsc odejścia tętnic przeszywających. Okolica ta wydaje się ciekawa ze względu na jej przejściowy charakter pomiędzy wysokociśnieniową tętnicą typu mięśniowego (tętnicą środkową mózgu lub tętnicą podstawną), a drobnymi tętniczkami, natomiast znaczenie zaopatrywanych struktur nadaje badaniom istotności klinicznej.

11.2.1 Przygotowanie kolekcji modeli naczyń i dokonanie pomiarów

Przeprowadzenie pomiarów było możliwe dzięki utworzeniu kolekcji trójwymiarowych modeli tętnic środkowej mózgu i podstawnej wraz z perforatorami. Warto w tym miejscu podkreślić fakt, że samo przygotowanie każdego z modeli wymaga ogromnego nakładu pracy.

Oprócz opisanego powyżej odpowiedniego nastrzyknięcia naczyń środkiem kontrastowym i utwaleniem preparatu, to na obróbkę wyników skanowania przy pomocy mikrotomografii komputerowej należało poświęcić najwięcej czasu. Surowe obrazy zawierają artefakty, które należy usunąć, a mnogość zobrazowanych naczyń prowadzi do powstania zupełnie nieczytelnego obrazu. Dopiero po mozolnym oddzieleniu każdej z tętniczek po kolei uzyskuje się spektakularne modele (Ryc. 33).



Ryc. 33 Porównanie wyjściowych, surowych oraz ostatecznych modeli tętnic środkowej mózgu (A i B) i podstawnej (C i D) wraz z tętnicami przeszzywającymi. Surowe modele zawierają wiele struktur, które należy usunąć (np. zakontrastowane fragmenty VA, wynacznienia kontrastu na granicy preparatu), oraz są zupełnie nieczytelne ze względu na mnogość naczyń. Dopiero mozolna i czasochłonna obróbka pozwala uzyskać wartościowe modele. Średnica tętnicy środkowej wynosi 3.0 mm, a tętnicy podstawnej 3.1 mm.

Ostatnim z etapów było dokonanie szczegółowych pomiarów miejsc odejścia tętnic przesywających od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej. Tak jak to opisano w rozdziale dotyczącym metod, pomiar każdorazowo wymagał starannego ustawienia płaszczyzn rekonstrukcji. Był to etap kluczowy dla prawdziwości otrzymywanych wartości, ponieważ odchylenie płaszczyzn MPR prowadzi do zafałszowanych wyników.

Trudności nastręcza również wielkość plików, na których się pracuje. Plik programu Mimics zawierający projekt jednego naczynia ma wielkość około kilkunastu gigabajtów (GB), natomiast surowe pliki DICOM około 8-12 GB. Biorąc dodatkowo pod uwagę fakt, że w trakcie pracy komputer przechowuje projekt w pamięci podręcznej RAM, nawet użycie wysokowydajnych komputerów nie gwarantuje płynnej i bezproblemowej pracy. Przykładowo, uruchamiany automatycznie co kilka minut autozapis trwa mniej niż 0.5 s podczas pracy z wynikami standardowych badań (np. angio-CT tętnic wewnątrzczaszkowych), natomiast w przypadku siatek naczyń przesywających przerywał pracę na około 2-3 minuty. Podsumowując, przygotowanie modelu trójwymiarowego naczyń jednego preparatu wymaga poświęcenia około 20 godzin, a wykonanie pomiarów kolejnych trzech.

11.2.2 Charakterystyka badanej grupy

Badana grupa zawierała preparaty pochodzące od osób w wieku od 28 do 78 lat, a większość była w piątej, szóstej lub siódmej dekadzie życia, co stworzyło odpowiednie warunki do potencjalnego zaobserwowania zmian w naczyniach krwionośnych. W zbadanej grupie zaobserwowano niewielką nadreprezentację mężczyzn (około dwie trzecie przypadków), co jednak pozostaje poza obszarem wpływu badacza.

Liczebność była wystarczająca dla jakościowego i ilościowego zbadania postawionego problemu oraz zaobserwowania nieopisanych wcześniej cech. Każdy z preparatów zawierał średnio kilka (preparaty tętnicy środkowej mózgu) lub kilkanaście perforatorów (preparaty tętnicy podstawnej), co pozwoliło uzyskać łącznie około 160 naczyń w każdej z lokalizacji. Pojedyncze przypadki nieodpowiednie do dokonania pomiarów wykluczono ze względu na wady techniczne – zagięcie naczynia podczas nastrzykiwania uniemożliwiające wiarygodną ocenę.

Warto zwrócić uwagę, że uzyskane liczebności i rozkłady naczyń są porównywalne z danymi dostępnymi w literaturze. Ostatecznie grupę należy uznać za reprezentatywną.

Omawiając zbadaną grupę naczyń przeszywających warto zwrócić uwagę na stosunkowo dużą liczebność perforatorów tętnicy środkowej odchodzących od gałęzi wczesnych skroniowych (5%). Jest to o tyle istotne, że podobnie jak w przypadku skroniowej gałęzi M1, perforatory te po wnikięciu w istotę dziurkowaną przednią kierują się ku tyłowi, a więc w stronę kolana i tylnej odnogi torebki wewnętrznej. Zatem zamknięcie gałęzi wczesnej skroniowej może skutkować wystąpieniem porażenia połowiczego.

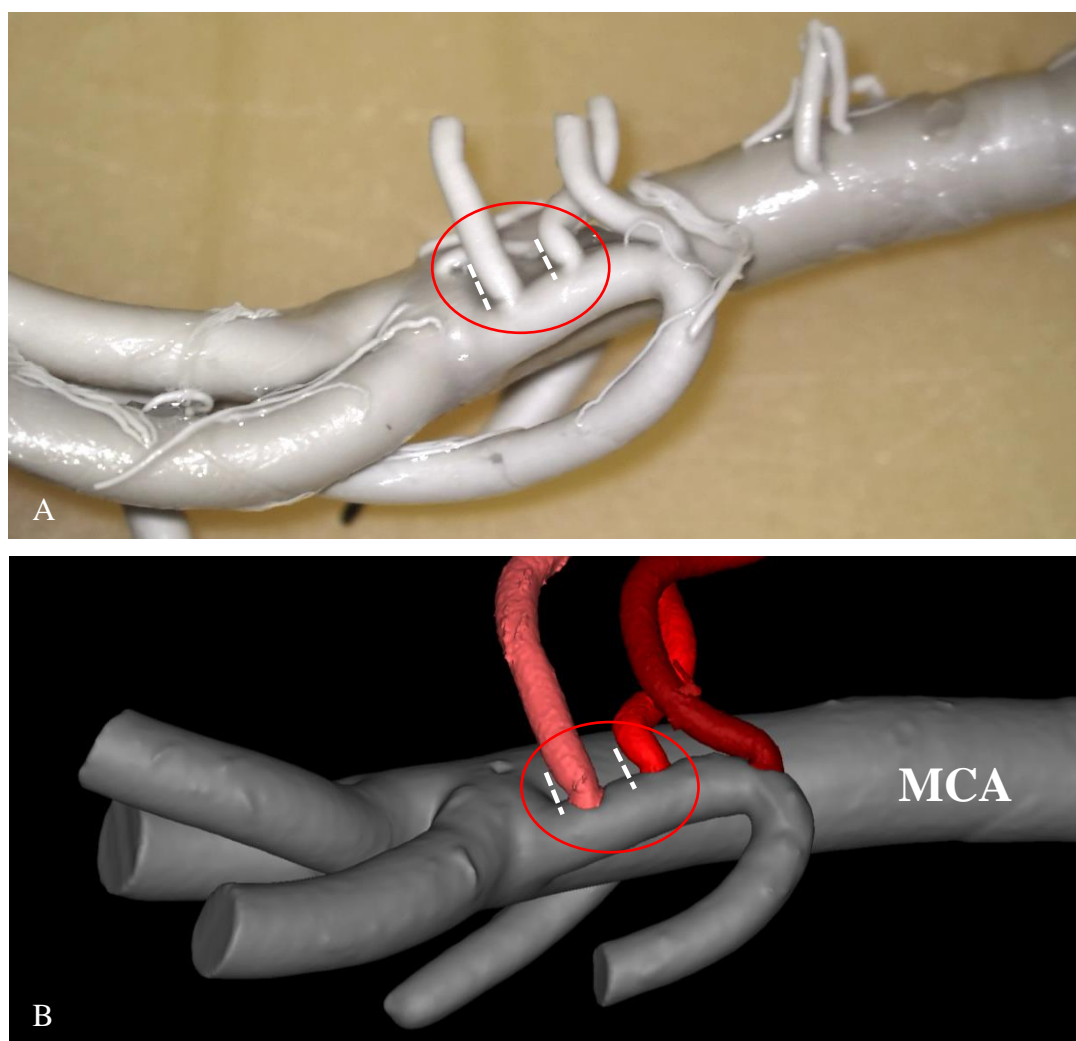
Opisana metodologia opiera się na badaniu preparatów ludzkiego mózgowia. Należy w tym miejscu podkreślić, że znalezienie odpowiedniego modelu zwierzęcego jest w znacznie ograniczone. Wynika to w części z rozwoju filogenetycznego krążenia mózgowego, gdzie wraz z powstawaniem kolejnych gatunków poszczególne obszary mózgowia podlegały różnorodnym przemianom, do których to przemian dostosowywał się układ naczyń.¹⁸⁰ W przypadku gadów i wszystkich organizmów filogenetycznie młodszych nie można mówić o perforatorach, jakie znamy z opisu krążenia mózgowego u ludzi, a więc z ich badania nie można wyprowadzać wniosków dotyczących ludzkich naczyń przeszywających. Co prawda istnieją u tych zwierząt naczynia wnikające w mózgowie w okolicy istoty dziurkowanej przedniej, jednak kluczowy jest brak tętnicy środkowej mózgu, a więc brak wyróżniającego sposobu odejścia (odejście od wysokociśnieniowej tętnicy). Dopiero silny rozwój kresomózgowia u ptaków i ssaków doprowadził do wyodrębnienia tętnicy środkowej mózgu i powstania tętnic soczewkowo-prążkowiowych. Jednakże i tutaj napotykamy problem w postaci obecności tętniczo-tętnicznej sieci dziwnej (łac. *rete mirabile*), która występując dla przykładu u owiec i znacznie zmienia warunki hemodynamiczne.¹⁸¹ Wreszcie trzeba wziąć pod uwagę różnice w rozmiarze mózgowia – w przypadku szczurów tętnica środkowa mózgu jest mniejsza o około rząd wielkości,¹⁸² a zatem nie tylko warunki hemodynamiczne jest zmieniona, lecz przede wszystkim praca z tak drobnymi naczyniami jak tętnice soczewkowo-prążkowiowe szczura wydaje się wręcz niemożliwa.

11.2.3 Kształt miejsc odejścia tętnic przeszywających

Powszechną wiedzę stanowi fakt, że naczynia geometrycznie przypominają pozakrzywiany walec, dlatego ich przekrojem jest koło. Z przeprowadzonych badań wynika jednak, że kształt miejsc odejścia perforatorów znacznie odbiega od koła i przypomina elipsę. Warto w tym miejscu zatrzymać się, zastanowić się, co właściwie było mierzone, i przeanalizować znaczenie tego odkrycia.

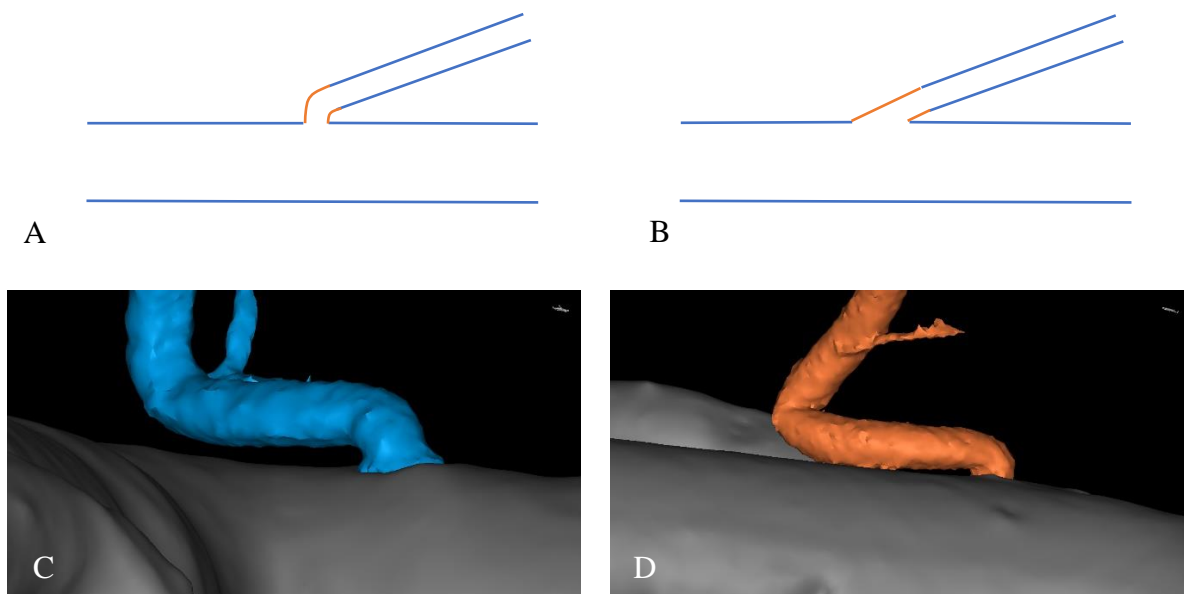
Oglądając modele naczyń powstałe w wyniku skanowania nastrykniętych tętnic należy mieć na uwadze fakt, że kontrast wypełnia jedynie światło naczynia, natomiast jego ściana

pozostaje niewidoczna. Dotyczy to również sytuacji klinicznych – np. wyników angiografii tomografii komputerowej. Mając to na względzie zasadne było postawienie pytania, czy kształt miejsc odejścia odzwierciedla kształt całego naczynia, czy też asymetria jego ściany prowadzi do obserwacji owalnego światła miejsca odejścia perforatora. Przeprowadzono dodatkowe oględziny preparatów pod mikroskopem operacyjnym i dokładnie prześledzono początkowe odcinki naczyń przesywających. Okazało się, że ściana naczynia nie wykazuje asymetrii, natomiast przeświecający przez nią środek kontrastowy już tak (**Ryc. 34**). Prowadzi to do wniosku, że we wnętrzu naczynia w miejscu odejścia perforatora znajdują się pewne struktury zwężające w tym miejscu światło.



Ryc. 34 Inspekcja miejsc odejścia perforatorów prawej tętnicy środkowej mózgu z użyciem mikroskopu operacyjnego – porównanie widoku mikroskopowego (A) i wyników obrazowania radiologicznego (B). Uwidocznione w mikro-CT asymetrie miejsc odejścia widoczne są na preparacie jako lokalne zwężenia światła naczynia bez deformacji jego zewnętrznej powierzchni (czerwone owale). Przerwane linie wskazują zewnętrzną granicę ściany naczynia, a więc zwężenia miejsc odejścia wynikają z jej lokalnego pogrubienia. Warto również zwrócić uwagę na miejsce odejścia trzeciego z perforatorów – pomimo dalszego wstecznego przebiegu nie wnika on skośnie w naczynie macierzyste, lecz gwałtownie skręca w początkowym przebiegu. Średnice zilustrowanych perforatorów wynoszą około 0.7 mm.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, że owalny kształt miejsc odejścia naczyń przesywających nie wynika ze skośnego przyłączenia do naczynia macierzystego. Cechą charakterystyczną perforatorów jest odejście pod kątem zbliżonym do prostego i obranie docelowego kierunku dopiero po krótkim przebiegu (Ryc. 34 i Ryc. 35). Co więcej, gdyby naczynia odchodziły skośnie, to rzeczywiście miejsce odejścia byłoby elipsą, jednak jej oś wielka leżałaby w osi perforatora, co jest niezgodne z wynikami niniejszego badania – to oś krótka leży w osi zbliżonej do osi perforatora (patrz niżej). Warto przypomnieć, że badania kontrastowe uwidaczniają wnętrze naczyń, dlatego też należy uznać, że znaczna część początkowego prostopadłego przebiegu odpowiada przebiegowi przez ścianę naczynia macierzystego.



Ryc. 35 Przedstawienie początkowego przebiegu perforatorów odchodzących w przybliżeniu równoległe do naczynia macierzystego. A. schemat warunków obserwowanych w rzeczywistości. B. odejście skośne, które nie występowało w badanym materiale. C i D. przykłady wyników radiologicznych.

W toku prowadzenia badań zaobserwowano, że w przypadku perforatorów przebiegających w przybliżeniu w płaszczyźnie równoległej do osi naczynia macierzystego miejsce wewnątrznaczyniowego zwężenia ma skłonność do występowania w części obwodu przekroju miejsca odejścia wskazującej kierunek przebiegu perforatora. Obserwację potwierdziła analiza statystyczna z użyciem modeli mieszanych, która wykryła silny związek pomiędzy odchyleniami osi krótkiej miejsca odejścia i osi perforatora od osi naczynia macierzystego, a zatem oś krótka i oś perforatora mają zwykle w przybliżeniu ten sam kierunek.

Badania z użyciem mikroskopu potwierdziły, że zasadniczo naddatek ściany naczyń występuje od strony napływu krwi (Ryc. 34). Wydaje się więc, że obecność i miejsce powstania zaburzenia kolistej przekroju naczyń ma związek z warunkami hemodynamicznymi dyktowanymi dalszym przebiegiem perforatora, co powinno być przedmiotem badań symulacyjnych.

Mediana stosunku długości osi miejsc odejścia perforatora wyniosła 0.77 w przypadku preparatów tętnicy środkowej mózgu i 0.8 w przypadku preparatów tętnicy podstawnej. Takie wartości korespondują z około 20% zwężeniem światła, co w przypadku dużych naczyń np. tętnic wieńcowych nie byłoby uznane za klinicznie istotne, jednak nie wiadomo, czy można tak uznać w przypadku naczyń o średnicy poniżej 1 mm w krążeniu mózgowym, które jest zgoła odmienne od wieńcowego. Zastanawiający jest potencjalny wpływ utrudnienia dopływu krwi przez perforatory w kontekście rozwoju choroby małych naczyń czy otępienia naczyniopochodnego, gdzie kompensacja zwężenia miejsca odejścia przez autoregulację (rozszerzenie dystalnej części drzewa naczyniowego) może być upośledzona.

Powstało zatem pytanie, czy obecność wewnątrznaczyniowych struktur w miejscach odejścia tętnic przesywających jest wrodzona, czy też rozwija się w czasie życia człowieka. W tym celu przeprowadzono analizę związku stosunku długości obu osi elipsy stanowiącej miejsce odejścia, a więc wykładnika stopnia zwężenia, z wiekiem. Analiza wykazała spadek wspomnianego stosunku wraz z wiekiem, co może sugerować narastanie wewnątrznaczyniowych struktur z biegiem lat. Jest to szczególnie ciekawe w kontekście wykrywania w badaniach obrazowych mniejszej liczby perforatorów wśród osób obciążonych chorobą małych naczyń.⁵⁴ Być może zachodzące wraz z upływem życia zmiany w miejscach odejściach tętnic przesywających prowadzą do stopniowego ograniczania światła niektórych z nich, upośledzenia przepływu krwi, a w konsekwencji przyczyniają się do rozwoju otępienia, co w badaniach rezonansu magnetycznego może być uwidocznione jako hiperintensywne obszary istoty białej.¹⁸³ Warto też przypomnieć, że to właśnie poprawa ukrwienia z zakresu tętnic przesywających jest uznawana za mechanizm skuteczności rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimera.^{102,103}

Ciekawe jest w tym kontekście znaczenie tętnicy naczyniówkowej przedniej, której rozmiar jest zbliżony do większych z perforatorów, dlatego przez analogię można spodziewać się, że miejsce odejścia od tętnicy szyjnej wewnętrznej również może podlegać przebudowie wraz z wiekiem. Zakres unaczynienia obejmuje m.in. struktury wchodzące w skład kręgu

Papeza, co by wyjaśniało powszechne wśród starszych osób zaburzenia pamięci pod postacią niezapamiętywania nowych faktów. Warto w tym kontekście również przypomnieć, że zaburzenia węchu są jednym z pierwszych wskaźników starzenia się mózgowia i rozwoju zaburzeń poznawczych.¹⁸⁴

Kolejnym pytaniem, które się nasuwa, jest pytanie o związek rozwoju zwężeń miejsc odejść perforatorów z typowymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takimi jak na przykład nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia. W badanej grupie dysponowano danymi dotyczącymi nasilenia miażdżycy, która może być uznana za wskaźnik nasilenia wspomnianych czynników ryzyka. A zatem wykryty związek pomiędzy stosunkiem długości osi miejsc odejścia oraz nasileniem miażdżycy może wskazywać na to, że typowe czynniki odpowiedzialne rozwojowi miażdżycy mogą sprzyjać pojawianiu się i rozwijaniu zwężeń miejsc odejścia perforatorów tętnicy środkowej mózgu. Analiza reszt poziomu pierwszego przeprowadzonych analiz pozwala twierdzić, że utworzone modele nie w całości wyjaśniają badane zjawiska, co uzasadnia poszukiwanie i przedstawianie kolejnych hipotez badawczych.

Oczywiście, przeprowadzone badania jest przekrojowe i podlega jego ograniczeniom, dlatego wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań.¹⁸⁵ Rzeczone związki zostały wykryte jedynie wśród perforatorów odchodzących od tętnicy środkowej mózgu, co po części można tłumaczyć ograniczoną liczbą badanych preparatów tętnicy podstawnej.

Otwarte pozostaje pytanie o charakter wewnątrznaczyniowych struktur. Zasadne wydaje się wykonanie badań histologicznych, jednak ze względu na stopień pracochłonności i wysoką specjalistyczność przygotowania preparatów i oceny histologii drobnych tętniczek badania te wykraczają poza zakres niniejszej rozprawy i mogą stanowić temat kolejnych projektów.

11.3 Potencjalny wpływ stentowania MCA i BA na drożność perforatorów

Przykrycie miejsca odejścia dużego naczynia przez stent uznawane jest powszechnie za klinicznie neutralne dla ukrwienia zaopatrywanego obszaru.^{186,187} Sytuacja pozostaje jednak niezbadana dla drobnych tętnic, gdzie wielkość miejsca odejścia naczynia jest porównywalna z szerokością rozpórki stentu. Przeprowadzone obliczenia pokazały, że flow-divertery – stenty modyfikujące przepływ zbudowane są z gęstej sieci drobnych nici o średnicy od 30 do 78 μm – zmniejszają pole powierzchni miejsca odejścia perforatora od kilku do 20-30 procent, a więc dla większości perforatorów nie są to zwężenia istotne. Stopień zwężenia zależy oczywiście od

wielkości odchodzącego perforatora i dla drobnych perforatorów MCA flow diverter może jednak całkowicie zakryć dane miejsce odejścia. Oczywiście, drobne perforatory unaczyniają mniejsze objętości tkanki nerwowej i potencjalne ognisko niedokrwienne nie jest duże, jednak ze względu na charakter zaopatrywanego obszaru może być istotne klinicznie (tzn. wywołać pojawienie się zespołu neurologicznego).

W literaturze znane są przypadki zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań niedokrwienych związanych z implantacją flow-diverterów.^{108,188,189} Odsetek ostrych udarów niedokrwienych z zakresu naczyń przeszywających jest wyższy w przypadku krążenia kręgowo-podstawnego i sięga 7%.^{190,191} Podobne powikłania obserwuje się również po zabiegach stentowania zwężenia naczyń wewnątrzczaszkowych stentami klasycznymi.^{107,192} Wydaje się, że wyższy odsetek powikłań w tym krążeniu wynika z elokwencji zaopatrywanego obszaru i braku krążenia obocznego.

Warto podkreślić, że w znakomitej większości przypadków wykonuje się badania obrazowe OUN po zabiegu jedynie w przypadku pojawienia się ewidentnego zespołu neurologicznego.¹⁹¹ Możliwe jest zatem niezdiagnozowanie powikłań. W przypadku udarów z zakresu perforatorów MCA obraz kliniczny może nie być tak klarowny, szczególnie wśród pacjentów leczonych z powodu krwawienia podpajęczynówkowego, których stan neurologiczny już przed zabiegiem nie jest doskonały. Istotne znaczenie ma również rodzaj wykonywanego badania obrazowego, ponieważ rezonans magnetyczny ma wyższą czułość w wykrywaniu niewielkich ognisk niedokrwienia niż tomografia komputerowa. Dotyczy to szczególnie struktur tylnego dołu czaszki, a więc struktur zaopatrywanych m.in. tętnicę podstawną, ponieważ częsta obecność artefaktów związanych z przejściem promieniowania przez piramidy kości skroniowych znacznie utrudnia uwidocznienie w CT małych udarów tego obszaru.

Sytuacja prezentuje się nieco odmiennie dla stentów o rozpórkach większej szerokości: 100 – 150 μm . W odróżnieniu od stentów modyfikujących przepływ (flow diverterów), stenty te mają inną funkcję, a co za tym idzie inne wskazania. Rozpórki tworzą nie tak gęstą sieć, a ich zadaniem może być na przykład podtrzymywanie materiału embolizacyjnego w tętniakach naczyń mózgowych. Wielkość rozpórek jest w ich przypadku porównywalna do szerokości miejsc odejścia większości perforatorów, dlatego też w przypadku co drugiego badanego perforatora zakrywały one co najmniej jedną trzecią miejsca odejścia. Rzadsza sieć rozpórek zmniejsza prawdopodobieństwo trafienia elementu stentu na odchodzące drobne naczynie,

jednak jeśli już do tego dojdzie, to wpływ jest istotniejszy niż w przypadku flow diverterów. Znajduje to odzwierciedlenie w pojawianiu się powikłań niedokrwiennych po zabiegach stentowania zwężeń tętnic wewnątrzczaszkowych.^{107,192}

Warto w tym kontekście przypomnieć o wykrytych w badaniach morfometrycznych, a opisanych w poprzednim rozdziale zwężeniach miejsc odejścia perforatorów. W przypadku stentowania ostateczny stopień zwężenia ujścia wynikać będzie bowiem z sumy wpływu obecności wewnątrzczaszkowych struktur opisanych powyżej oraz stopnia zakrycia przez sam stent. Ponadto, w niektórych sytuacjach klinicznych implantuje się więcej niż jeden stent,¹⁹³ a zatem nachodzące na siebie rozpórki będą pogłębiać ograniczenia przepływu krwi. Dodatkowo, kontakt krwi ze stentem może prowadzić do aktywacji kaskady krzepnięcia i pojawienia się materiału zatorowego. Dlatego też można spodziewać się nasilenia upośledzenia przepływu krwi, co klinicznie może odzwierciedlać się w przyspieszeniu starzenia się mózgowia. Jest to problem, który rozwiązać może przeprowadzenie kolejnych, wnikliwych badań.

11.4 Symulacje przepływu krwi przez tętnice przeszzywające

Celem części symulacyjnej niniejszej rozprawy było zbadanie możliwości badania hemodynamiki przepływu przez tętnice przeszzywające. Przedstawione wyniki potwierdzają, że jest to możliwe, choć pracochłonne i wymaga wyspecjalizowanej wiedzy z zakresu neuroanatomii, neurofizjologii, hemodynamiki oraz symulacyjnych metod numerycznych. Poza przedstawionym powyżej nakładem pracy związanym z przygotowaniem trójwymiarowej geometrii naczyń należy mieć na uwadze chociażby czas potrzebny na wykonanie obliczeń przez oprogramowanie komputerowe, który wyniósł około 200 godzin.

Przedstawione symulacje są pierwszymi opisanymi w literaturze dotyczącymi tak małych, jednak szczególnie istotnych klinicznie, naczyń. Brak było dotychczas wystarczająco szczegółowych modeli geometrycznych, które mogłyby być wykorzystane do badań symulacyjnych. Odpowiednich trójwymiarowych siatek dostarczyła dopiero stworzona i opisana w niniejszej pracy metoda oparta na nastrzykiwaniu tętnic kontrastem barytowym, skanowaniu przy pomocy mikrotomografii komputerowej i obróbce wyników radiologicznych.

11.4.1 Warunki początkowo – brzegowe i wyniki symulacji

Dla potrzeb symulacji określono ciśnienie na wylotach jako ciśnienie atmosferyczne. Jak zaznaczono we wstępie, nie jest to warunek fizjologiczny, jednak powszechnie stosowany, dlatego użyto go dla niniejszego badania, które nosi znamiona wstępnego. Z zastosowaniem omawianego warunku wiążą się dwa błędne założenia: identyczność warunku dla wylotów wszystkich naczyń oraz znacznie zaniżona wartość ciśnienia na wylotach. Z pierwszego założenia wynika identyczny gradient ciśnienia między wlotem i każdym z wylotów, co prowadzi do preferencyjnego kierowania się płynu przez naczynia o większej średnicy, a więc o niższym oporze naczyniowym. Ilustruje to doskonale prawo Hagen-Poiseuille'a:

$$\Phi = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8\eta l},$$

gdzie Φ – strumień przepływu przez płaszczyznę, r – promień naczynia, η – lepkość płynu, Δp – gradient ciśnienia, l – długość naczynia. Z drugiego założenia wynika znacznie zawyżony gradient ciśnień. Można się zatem spodziewać zawyżonych prędkości przepływu przez naczynia o wyższej średnicy, a więc również zawyżonych panujących w nich naprężeń ścinających, oraz ograniczenia przepływu przez mniejsze naczynia.

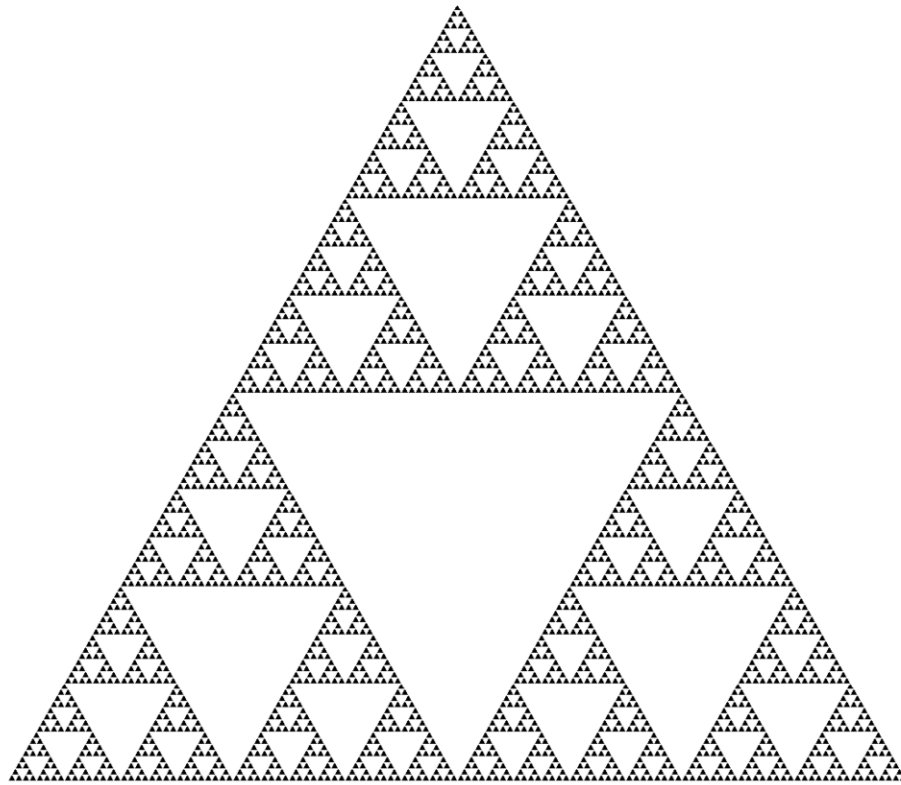
Powyższe różnice dotyczą szczególnie układów, w których bada się naczynia o znacznej rozpiętości średnicy. Tak właśnie jest w omawianym przypadku, gdzie największe (tętnica podstawna) i najmniejsze naczynia (naczynia przesywające) mają średnice różne o rząd wielkości. Zgodnie z przewidywaniami, średnie prędkości przepływu przez tętnice mostowe były bardzo niskie i w ponad połowie przypadków wynosiły do $1 \frac{cm}{s}$ (Ryc. 31). Dlatego też otrzymane wyniki należy interpretować w kontekście możliwości wykonania analiz oraz w zakresie porównań cech jakościowych.

W przypadku wymodelowanych naprężeń ścinających zastanawiająca jest znaczna dysproporcja ich wartości pomiędzy tętnicą podstawną, a tętnicami mostowymi (Ryc. 30). Zgodnie z przytoczonymi we wstępie badaniami, można się raczej spodziewać, że wartości powinny być podobne i wynosić $1.5 - 2 Pa$.¹²⁸⁻¹³⁰ Istotne różnice w zakresie naprężeń ścinających wynikają zapewne głównie z przedstawionych powyżej znacznych różnic prędkości przepływu krwi, jednak warto podkreślić, że mamy do czynienia ze szczególnym układem, gdzie drobne tętniczki odchodzą od wysokociśnieniowej tętnicy, dlatego zagadnienie to wymaga dalszych badań.

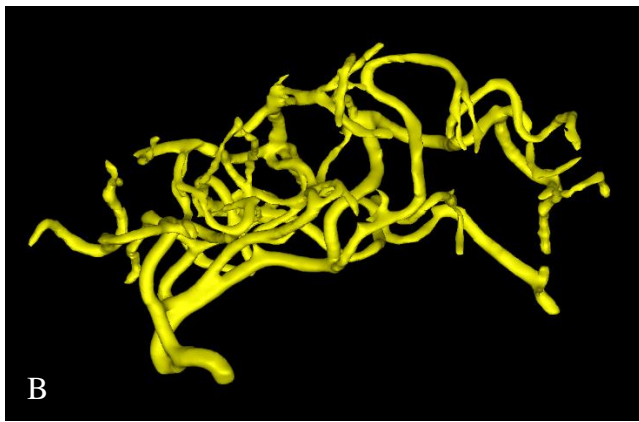
Interesującą kwestią jest obecność obszarów relatywnie zmniejszonych naprężeń ścinających od strony napływu krwi i zwiększonych naprężeń po dystalnej stronie miejsca odejścia perforatora. Może to mieć związek z tendencją do wstecznego przebiegu tych naczyń względem tętnicy podstawnej i zmniejszenia prędkości przepływu krwi po wewnętrznej stronie zakrętu. Warto zauważyć, że naczynia przeszywające odchodzące od tętnicy środkowej mózgu również mają podobny przebieg. Co ciekawe, to właśnie od strony napływu krwi znaleziono w badaniu morfologicznym obecność zwężeń miejsc odejścia. Jak przedstawiono we wstępie, warunki hemodynamiczne pod postacią obniżonych naprężeń ścinających, pojawienia się miejsc zastoju i recyrkulacji mogą sprzyjać aktywacji mięśni gładkich warstwy środkowej i rozwoju neointymy. Możliwe jest, że narastanie lokalnych zwężeń miejsc odejścia prowadzi do osłabienia dysproporcji rozkładu prędkości i naprężeń w miejscach odejścia perforatorów i umożliwia powrót do warunków fizjologicznych.

Należy poszukiwać określenia fizjologicznych warunków jako warunków początkowo-brzegowych, co pozwoli opisać hemodynamikę przepływu przez tętnice przeszywające. Jest to szczególnie istotne w kontekście danych wskazujących na silną zależność od zadanych profili prędkości.^{158,159} Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można sugerować, że na wylocie tętnicy podstawnej należałoby zadać ciśnienie wyższe niż na wylotach perforatorów. Podanie konkretnych wartości wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

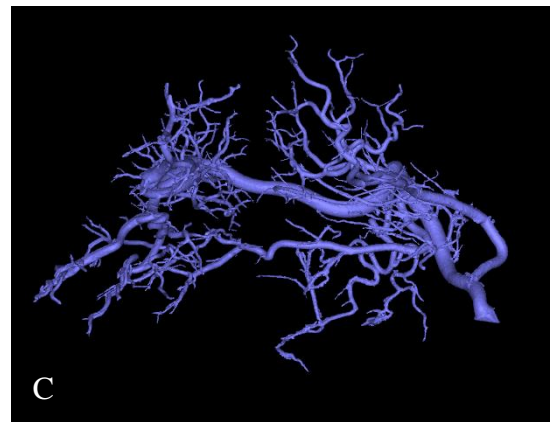
Z drugiej strony, gdy porównamy sposoby rozgałęziania się perforatorów i dalszego przebiegu tętnicy środkowej mózgu, dojdziemy do wniosku, że przypominają one układ samopodobny, czyli układ, w którym kształt jego fragmentu jest podobny do kształtu całości (**Ryc. 36**). Można się zatem spodziewać, że warunki panujące w okolicy podziału perforatora odchodzącego od odcinka M1 MCA będą przypominać warunki panujące w okolicy podziału MCA. Byłoby to duże zaskoczenie, ponieważ w tętniczkach o średnicy około 0.3 mm spodziewalibyśmy się chociażby ciśnień charakterystycznych dla naczyń o tym kalibrze (około 60/40 mmHg), a nie ciśnień panujących w dużych tętnicach wewnątrzczaszkowych (około 120/80 mmHg). Może się zatem okazać, że owszem należy założyć wyższe ciśnienie na wylocie naczynia dużego kalibru, jednak różnica względem wylotów naczyń przeszywających nie będzie tak duża.



A



B



C

Ryc. 36 Przykłady układów samopodobnych. A. figura geometryczna – trójkąt Sierpińskiego. Poniżej drzewo naczyniowe tętnicy środkowej mózgu zwizualizowane przy pomocy angiografii tomografii komputerowej (B) oraz przykładowa tętnica przeszywająca (C). Wyższa dokładność odwzorowania rozgałęzień perforatora wynika z zastosowanych metod obrazowania. Materiały własne.

W kontekście poszukiwania fizjologicznych warunków początkowo-brzegowych można się również zastanowić, czy profile przepływu na wlotach i wylotach należy przesuwac w fazie. Według danych Bjornfota i wsp.¹⁹⁴ fala tętna porusza się wzdłuż tętnic wewnątrzczaszkowych z prędkością około $8 - 15 \frac{m}{s}$. Czas potrzebny na przebycie odcinka o długości 5 cm wynosi

więc około 5 milisekund. Jest to wartość na tyle mała, że jej uwzględnianie w obliczeniach wydaje się zatem niepotrzebne.

Nie ulega wątpliwości, że przedstawiona symulacja to jedynie wstęp do kolejnych, wnikliwych badań dotyczących warunków hemodynamicznych panujących w tętnicach przeszywających.

11.5 Ograniczenia badania

Badanie przeprowadzono na dostępnym materiale anatomicznym, co utrudnia uogólnienie wniosków. Przeprowadzona dodatkowa analiza związku stosunku długości osi miejsc odejścia z wiekiem ma charakter przekrojowy i podlega związanym z tym ograniczeniom (w szczególności siła wniosków dotyczących związków przyczynowo-skutkowych jest niska).¹⁸⁵ Liczebność badanej grupy perforatorów była wystarczająca dla realizacji celów badania, to znaczy opracowania metodologii pozyskiwania trójwymiarowych modeli naczyń, zbadania geometrii miejsc odejścia perforatorów, określenia relacji przestrzennych między fragmentami stentu a ujściami naczyń przeszywających oraz oceny możliwości wykonania symulacji hemodynamicznych. Niewykrycie odpowiednich związków w dodatkowych analizach w grupie perforatorów tętnicy podstawnej może wynikać z ograniczonej liczby analizowanych preparatów. Warunki początkowo-brzegowe określone dla potrzeb badań symulacyjnych nie są fizjologiczne, jednak powszechnie stosowane; poszukiwanie odpowiedniejszych założeń powinno stanowić przedmiot dodatkowych badań.

Ograniczenia dotyczące opracowanej metody pozyskiwania geometrii naczyń przeszywających omówiono powyżej (rozdział 11.1).

12 Podsumowanie i wnioski

Opracowana metoda pozyskiwania trójwymiarowych geometrii tętnic przeszywających odchodzących od tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej dostarcza dokładnych i wiarygodnych modeli naczyń, jest powtarzalna, nie wymaga użycia kosztownych i specjalistycznych odczynników lub sprzętu (poza mikrotomografem) i może być wykorzystana do wnikliwych badań morfologicznych. Uniwersalność metody pozwala myśleć o jej wykorzystaniu w innych obszarach układu krążenia.

Przekroje miejsc odejścia naczyń przeszywających nie mają kształtu kołowego, lecz są asymetryczne i przypominają elipsy, co najprawdopodobniej związane jest z lokalnym pogrubieniem ściany naczynia. Umieszczenie zwężenia na obwodzie elipsy zależy od kierunku przebiegu początkowego odcinka perforatora, a jego stopień nasilenia może wzrastać z wiekiem. Wpływ wykrytych anomalii na ukrwienie i czynność zaopatrywanych obszarów powinien być przedmiotem kolejnych badań, ponieważ w przypadku naczyń wewnątrzczaszkowych o średnicy poniżej 1 mm niezbadana pozostaje kliniczna istotność zwężeń, które wynoszą zwykle od 15 do 30%.

Przykrycie miejsca odejścia naczynia przeszywającego przez stent prowadzi do zmniejszenia jego pola powierzchni, stopień którego zależy od kalibru perforatora i szerokości rozpórki stentu. Rozpórki stentów modyfikujących przepływ – flow diverterów – zakrywają zwykle do 25% powierzchni miejsca odejścia, natomiast rozpórki stentów klasycznych zdecydowanie więcej: do 50% w przypadku rozpórek o szerokości 150 μm . W przypadku implantów obu rodzajów najmniejsze z perforatorów mogą zostać całkowicie odcięte od napływu krwi. Skutki ograniczenia przepływu przez naczynia przeszywające powinny być brane pod uwagę przy planowaniu zabiegów neuroradiologicznych.

Wykonanie symulacji przepływu krwi z użyciem trójwymiarowych modeli naczyń przeszywających uzyskanych w wyniku zastosowania opracowanej metodologii jest możliwe i dostarcza interesujących wyników. Warunki hemodynamiczne w miejscach odejścia naczyń przeszywających są złożone, występują lokalne maksima i minima naprężeń ścinających, co koresponduje z asymetrią ich geometrii. Wykonanie dodatkowych symulacji jest konieczne dla opisanego warunków hemodynamicznych tej części krążenia mózgowego. Szczególny nacisk powinien zostać położony na określenie fizjologicznych warunków początkowo-brzegowych.

12.1 Wnioski

- Dokładne i wiarygodne trójwymiarowe modele tętnic przeszywających mogą być utworzone w wyniku nastrzyknięcia nieutralizowanych preparatów anatomicznych barytowym środkiem kontrastowych, zeskanowania przy pomocy mikrotomografii komputerowej i analizy zdjęć radiologicznych.
- Przekroje miejsc odejścia perforatorów mają kształt eliptyczny, a sposób ułożenia elipsy względem naczynia macierzystego zależy od początkowego przebiegu perforatora. Zwężenia są najprawdopodobniej związane z lokalnym pogrubieniem ściany naczynia, a ich nasilenie może wzrastać z wiekiem.
- Implantacja stentów do tętnicy podstawnej i tętnicy środkowej mózgu prowadzi do częściowego zakrycia miejsc odejścia perforatorów. Najmniejsze z perforatorów mogą zostać całkowicie odcięte od napływu krwi.
- Analizy symulacyjne przepływu krwi przez tętnice przeszywające są możliwe. Wykorzystanie dokładnych trójwymiarowych modeli naczyń pozwala na analizę lokalnych warunków hemodynamicznych w miejscach odejścia naczyń przeszywających.

13 Piśmiennictwo

1. Bochenek A. RM. *Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*. PZWL; 1909.
2. FIPAT. *Terminologia Neuroanatomica*. 2017.
3. FIPAT. *Mianownictwo neuroanatomiczne*. 2019.
4. Aleksandrowicz R. CB, Krasucki K. *Anatomia Człowieka. Repetytorium*. Warszawa: PZWL; 2014.
5. ten Donkelaar HJ, Kachlík D, Tubbs RS, SpringerLink. *An Illustrated Terminologia Neuroanatomica : A Concise Encyclopedia of Human Neuroanatomy*. 1st 2018. ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2018.
6. Goetzen B. *Atlas unaczynienia wewnętrznego mózgowia człowieka i zwierząt doświadczalnych (ang. Atlas of internal blood supply to the human and experimental animals brain)*. Wrocław: Narodowy Zakład im. Ossolińskich; 1996.
7. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996;38:425-432; discussion 432-423. doi: 10.1097/00006123-199603000-00001
8. Rhoton AL, Jr. The supratentorial arteries. *Neurosurgery*. 2002;51:S53-120.
9. Cole FM. A variation in the course and distribution of the lateral striate artery'. *J Anat*. 1967;102:125-128.
10. Djulejić V, Marinković S, Milić V, Georgievski B, Rašić M, Aksić M, Puškaš L. Common features of the cerebral perforating arteries and their clinical significance. *Acta Neurochirurgica*. 2015;157:743-754. doi: 10.1007/s00701-015-2378-8
11. Donzelli R, Marinkovic S, Brigante L, de Divitiis O, Nikodijevic I, Schonauer C, Maiuri F. Territories of the perforating (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery. *Surg Radiol Anat*. 1998;20:393-398. doi: 10.1007/BF01653128
12. Ghika JA, Bogousslavsky J, Regli F. Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol*. 1990;47:1097-1100. doi: 10.1001/archneur.1990.00530100063014
13. Gomes F, Dujovny M, Umansky F, Ausman JI, Diaz FG, Ray WJ, Mirchandani HG. Microsurgical anatomy of the recurrent artery of Heubner. *J Neurosurg*. 1984;60:130-139. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0130
14. Herman LH, Ostrowski AZ, Gurdjian ES. Perforating branches of the middle cerebral artery. An anatomical study. *Arch Neurol*. 1963;8:32-34. doi: 10.1001/archneur.1963.00460010048005
15. Kaplan HA. The lateral perforating branches of the anterior and middle cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1965;23:305-310. doi: 10.3171/jns.1965.23.3.0305
16. Marinkovic SV, Kovacevic MS, Marinkovic JM. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microsurgical anatomy of their extracerebral segments. *J Neurosurg*. 1985;63:266-271. doi: 10.3171/jns.1985.63.2.0266
17. Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Kovacevic MS, Stevic ZD. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke*. 1985;16:1022-1029. doi: 10.1161/01.str.16.6.1022
18. Marinkovic SV, Milisavljevic MM, Marinkovic ZD. The perforating branches of the internal carotid artery: the microsurgical anatomy of their extracerebral segments. *Neurosurgery*. 1990;26:472-478; discussion 478-479. doi: 10.1097/00006123-199003000-00015
19. Ring BA, Waddington M. Ascending frontal branch of middle cerebral artery. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1967;6:209-220. doi: 10.1177/028418516700600301

20. Rosner SS, Rhoton AL, Jr., Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg.* 1984;61:468-485. doi: 10.3171/jns.1984.61.3.0468
21. Shellshear JL. The Basal Arteries of the Forebrain and their functional significance. *J Anat.* 1920;55:27-35.
22. Westberg G. Arteries of the basal ganglia. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1966;5:581-596. doi: 10.1177/02841851660050p163
23. Lasjaunias P, Berenstein A, Brugge T. Neurovascular Evolution. <http://neuroangio.org/neurovascular-evolution/>.
24. Kwiatkowska M. *Anatomia gałęzi mostowych tętnicy podstawnej.* Warszawa: Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie; 2003.
25. Kwiatkowska M, Ciszek B. The anatomy of the median branches of the basilar artery. *Folia Morphol (Warsz).* 2000;59:323-325.
26. Duret H. Sur la distribution des artères nouriciers du bulbe rachidien. *Arch de Physiol Norm.* 1873;50: 88–120.
27. Foix C. HP. Les arteres de l'axe encephalique jusqu'au diencephale inclusivement. *Rev Neurol.* 1925:705-739.
28. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 1. Review of the literature and development of a new method of vascular injection-filling in cadaveric controls. *Clin Anat.* 1997;10:371-379. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:6<371::AID-CA1>3.0.CO;2-S
29. Hassler O. Arterial pattern of human brainstem. Normal appearance and deformation in expanding supratentorial conditions. *Neurology.* 1967;17:368-375 passim. doi: 10.1212/wnl.17.4.368
30. Lazorthes G, Amaral-Gomes F. [The arterial angioarchitectonic of the cerebral cortex. Attempted classification with a personal method]. *Bull Acad Natl Med.* 1961;145:698-703.
31. Marinkovic SV, Gibo H. The surgical anatomy of the perforating branches of the basilar artery. *Neurosurgery.* 1993;33:80-87. doi: 10.1227/00006123-199307000-00012
32. Marinkovic SV, Gibo H. The blood supply of the trigeminal nerve root, with special reference to the trigeminocerebellar artery. *Neurosurgery.* 1995;37:309-317. doi: 10.1227/00006123-199508000-00017
33. Naidich TP, Kricheff, II, George AE, Lin JP. The anterior inferior cerebellar artery in mass lesions. Preliminary findings with emphasis on the lateral projection. *Radiology.* 1976;119:375-383. doi: 10.1148/119.2.375
34. Nishijima Y. [Anatomical analysis of the basilar artery and its branches with special reference to the arterial anastomosis, and its course and distribution on the pontine ventral surface]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi.* 1994;61:529-547. doi: 10.1272/jnms1923.61.529
35. Oana K, Murakami T, Beppu T, Yamaura A, Kanaya H. Aneurysm of the distal anterior inferior cerebellar artery unrelated to the cerebellopontine angle: case report. *Neurosurgery.* 1991;28:899-903. doi: 10.1097/00006123-199106000-00022
36. Shrontz C, Dujovny M, Ausman JI, Diaz FG, Pearce JE, Berman SK, Hirsch E, Mirchandani HG. Surgical anatomy of the arteries of the posterior fossa. *J Neurosurg.* 1986;65:540-544. doi: 10.3171/jns.1986.65.4.0540
37. Torche M, Mahmood A, Araujo R, Dujovny M, Dragovic L, Ausman JI. Microsurgical anatomy of the lower basilar artery. *Neurol Res.* 1992;14:259-262. doi: 10.1080/01616412.1992.11740066
38. Tulleken CA, Luiten ML. The basilar artery bifurcation: microscopic anatomy. *Acta Neurochir (Wien).* 1987;85:50-55. doi: 10.1007/BF01402371

39. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96:17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
40. Iadecola C, Beitz AJ, Renno W, Xu X, Mayer B, Zhang F. Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels. *Brain Res*. 1993;606:148-155. doi: 10.1016/0006-8993(93)91583-e
41. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*. 2021;24:1198-1209. doi: 10.1038/s41593-021-00904-7
42. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol (1985)*. 2006;100:1059-1064. doi: 10.1152/jappphysiol.00954.2005
43. Claassen J, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101:1487-1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020
44. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990;170:111-123.
45. Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, Hamel E. Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Prog Neurobiol*. 1996;50:335-362. doi: 10.1016/s0301-0082(96)00033-0
46. Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:2135-2145. doi: 10.1038/jcbfm.2012.115
47. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371. doi: 10.1098/rstb.2015.0350
48. Lecrux C, Sandoe CH, Neupane S, Kropf P, Toussay X, Tong XK, Lacalle-Aurioles M, Shmuel A, Hamel E. Impact of Altered Cholinergic Tones on the Neurovascular Coupling Response to Whisker Stimulation. *J Neurosci*. 2017;37:1518-1531. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1784-16.2016
49. Cha S, Naidich TP, Smirniotopoulos JG. *Imaging of the brain*. Philadelphia: Saunders; 2013.
50. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy*. Second edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
51. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1984;60:37-41. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0037
52. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769-774. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769
53. Bouvy WH, Geurts LJ, Kuijf HJ, Luijten PR, Kappelle LJ, Biessels GJ, Zwanenburg JJ. Assessment of blood flow velocity and pulsatility in cerebral perforating arteries with 7-T quantitative flow MRI. *NMR Biomed*. 2016;29:1295-1304. doi: 10.1002/nbm.3306
54. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study. *Stroke*. 2018:STROKEAHA118022516. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022516
55. Hartevelde AA, De Cocker LJL, Dieleman N, Van Der Kolk AG, Zwanenburg JJM, Robe PA, Luijten PR, Hendrikse J. High-Resolution Postcontrast Time-of-Flight MR Angiography of Intracranial Perforators at 7.0 Tesla. *PLOS ONE*. 2015;10:e0121051. doi: 10.1371/journal.pone.0121051

56. Geurts L, Biessels GJ, Luijten P, Zwanenburg J. Better and faster velocity pulsatility assessment in cerebral white matter perforating arteries with 7T quantitative flow MRI through improved slice profile, acquisition scheme, and postprocessing. *Magn Reson Med.* 2018;79:1473-1482. doi: 10.1002/mrm.26821
57. Hatakeyama N, Unekawa M, Murata J, Tomita Y, Suzuki N, Nakahara J, Takuwa H, Kanno I, Matsui K, Tanaka KF, et al. Differential pial and penetrating arterial responses examined by optogenetic activation of astrocytes and neurons. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41:2676-2689. doi: 10.1177/0271678X211010355
58. Mughal A, Sackheim AM, Sancho M, Longden TA, Russell S, Lockette W, Nelson MT, Freeman K. Impaired capillary-to-arteriolar electrical signaling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41:1313-1327. doi: 10.1177/0271678X20962594
59. Crane DE, Black SE, Ganda A, Mikulis DJ, Nestor SM, Donahue MJ, MacIntosh BJ. Gray matter blood flow and volume are reduced in association with white matter hyperintensity lesion burden: a cross-sectional MRI study. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:131. doi: 10.3389/fnagi.2015.00131
60. Inglese M, Park SJ, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, Herbert J, Grossman RI. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol.* 2007;64:196-202. doi: 10.1001/archneur.64.2.196
61. Carroll TJ, Horowitz S, Shin W, Mouannes J, Sawlani R, Ali S, Raizer J, Futterer S. Quantification of cerebral perfusion using the "bookend technique": an evaluation in CNS tumors. *Magn Reson Imaging.* 2008;26:1352-1359. doi: 10.1016/j.mri.2008.04.010
62. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:207-219. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750207
63. Bähr M, Frotscher M. Duus' topical diagnosis in neurology : anatomy, physiology, signs, symptoms. In: Stuttgart: Thieme,; 2019:1 online resource.
64. Vogels V, Dammers R, van Bilsen M, Volovici V. Deep Cerebral Perforators: Anatomical Distribution and Clinical Symptoms: An Overview. *Stroke.* 2021;52:e660-e674. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.034096
65. Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. *Neurology.* 1965;15:774-784. doi: 10.1212/wnl.15.8.774
66. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol.* 1968;12:1-15. doi: 10.1007/BF00685305
67. Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction. *Neurology.* 1971;21:900-905. doi: 10.1212/wnl.21.9.900
68. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9:63-75 e62. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
69. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, Mcmanus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2017;28:958-965. doi: 10.1111/jce.13261
70. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm.* 2010;7:433-437. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004
71. Wang W, Zhang MJ, Inciardi RM, Norby FL, Johansen MC, Parikh R, Van'T Hof JR, Alonso A, Soliman EZ, Mosley TH, et al. Association of Echocardiographic Measures

- of Left Atrial Function and Size With Incident Dementia. *JAMA*. 2022;327:1138. doi: 10.1001/jama.2022.2518
72. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971;30:536-550. doi: 10.1097/00005072-197107000-00015
 73. Fisher CM. Hypertensive Cerebral Hemorrhage. Demonstration of the Source of Bleeding. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2003;62:104-107. doi: 10.1093/jnen/62.1.104
 74. Cipolla MJ. The cerebral circulation. 2016.
 75. Coucha M, Abdelsaid M, Ward R, Abdul Y, Ergul A. Impact of Metabolic Diseases on Cerebral Circulation: Structural and Functional Consequences. *Compr Physiol*. 2018;8:773-799. doi: 10.1002/cphy.c170019
 76. De Silva TM, Faraci FM. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:241-258. doi: 10.1007/s10571-015-0308-1
 77. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J Hypertens Suppl*. 1989;7:S61-64; discussion S65.
 78. Lidington D, Kroetsch JT, Bolz SS. Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38:17-37. doi: 10.1177/0271678X17742548
 79. Wallis SJ, Firth J, Dunn WR. Pressure-induced myogenic responses in human isolated cerebral resistance arteries. *Stroke*. 1996;27:2287-2290; discussion 2291. doi: 10.1161/01.str.27.12.2287
 80. Blanco PJ, Muller LO, Spence JD. Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2:108-117. doi: 10.1136/svn-2017-000087
 81. Spence JD. The Importance of Blood Pressure Gradients in the Brain: Cerebral Small Vessel Disease. *JAMA Neurol*. 2019;76:370-371. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4627
 82. Spence JD. Blood Pressure Gradients in the Brain: Their Importance to Understanding Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci*. 2019;9. doi: 10.3390/brainsci9020021
 83. Faraci FM, Taugher RJ, Lynch C, Fan R, Gupta S, Wemmie JA. Acid-Sensing Ion Channels: Novel Mediators of Cerebral Vascular Responses. *Circ Res*. 2019;125:907-920. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315024
 84. Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN. Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol*. 2019;9:1101-1154. doi: 10.1002/cphy.c180021
 85. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:3913-3916. doi: 10.1073/pnas.89.9.3913
 86. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, Smith KJ, Tzeng YC, Eves ND, Ikeda K, Graham J, Lewis NC, Day TA, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*. 2012;590:3261-3275. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551
 87. Golanov EV, Reis DJ. Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilatation in the rat. *J Physiol*. 1996;495 (Pt 1):201-216. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021585
 88. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EM. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000787. doi: 10.1161/JAHA.114.000787
 89. Chow BW, Nunez V, Kaplan L, Granger AJ, Bistrong K, Zucker HL, Kumar P, Sabatini BL, Gu C. Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling. *Nature*. 2020;579:106-110. doi: 10.1038/s41586-020-2026-1

90. Hogan-Cann AD, Lu P, Anderson CM. Endothelial NMDA receptors mediate activity-dependent brain hemodynamic responses in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:10229-10231. doi: 10.1073/pnas.1902647116
91. Lu L, Hogan-Cann AD, Globa AK, Lu P, Nagy JI, Bamji SX, Anderson CM. Astrocytes drive cortical vasodilatory signaling by activating endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39:481-496. doi: 10.1177/0271678X17734100
92. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Rusakov DA, Attwell D. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci*. 2016;19:1619-1627. doi: 10.1038/nn.4428
93. Bakker EN, Bacskai BJ, Arbel-Ornath M, Aldea R, Bedussi B, Morris AW, Weller RO, Carare RO. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:181-194. doi: 10.1007/s10571-015-0273-8
94. Preston SD, Steart PV, Wilkinson A, Nicoll JA, Weller RO. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003;29:106-117. doi: 10.1046/j.1365-2990.2003.00424.x
95. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17:1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
96. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:457-470. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119
97. Rzeplinski R, Slugocki M, Tarka S, Tomaszewski M, Kucewicz M, Karczewski K, Krajewski P, Malachowski J, Ciszek B. Mechanism of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Formation: An Anatomical Specimens-Based Study. *Stroke*. 2022;53:3474-3480. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040143
98. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, Doubal FN, Brown R, Ramirez J, MacIntosh BJ, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:137-153. doi: 10.1038/s41582-020-0312-z
99. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*. 2018;75:1273-1281. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073
100. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:942-951. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.062
101. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Perez JM, Evans AC, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*. 2016;7:11934. doi: 10.1038/ncomms11934
102. Claassen JA, Jansen RW. Cholinergically mediated augmentation of cerebral perfusion in Alzheimer's disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:267-271. doi: 10.1093/gerona/61.3.267
103. Van Beek AH, Claassen JA. The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2011;221:537-542. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.047
104. Macdonald RL, American Association of Neurological S. *Neurosurgical operative atlas*. Third edition. ed. New York: Thieme; 2019.

105. Winn HR. *Youmans & Winn neurological surgery, Volume 4*. Seventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
106. Brinjikji W, Lanzino G, Cloft HJ, Siddiqui AH, Boccardi E, Cekirge S, Fiorella D, Hanel R, Jabbour P, Levy E, et al. Risk Factors for Ischemic Complications following Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: Results from the IntrePED Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37:1673-1678. doi: 10.3174/ajnr.A4807
107. Levy EI, Chaturvedi S. Perforator stroke following intracranial stenting: a sacrifice for the greater good? *Neurology*. 2006;66:1803-1804. doi: 10.1212/01.wnl.0000227198.02597.15
108. Wagner KM, Srinivasan VM, Srivatsan A, Ghali MGZ, Thomas AJ, Enriquez-Marulanda A, Alturki AY, Ogilvy CS, Mokin M, Kuhn AL, et al. Outcomes after coverage of lenticulostriate vessels by flow diverters: a multicenter experience. *Journal of Neurosurgery*. 2020;132:473-480. doi: 10.3171/2018.8.jns18755
109. Guedon A, Clarencon F, Di Maria F, Rosso C, Biondi A, Gabrieli J, Rojas P, Chiras J, Sourour N. Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series. *J Neurosurg*. 2016;125:929-935. doi: 10.3171/2015.10.JNS15703
110. Badie B. *Neurosurgical operative atlas*. Second edition. ed. New York: Thieme; 2007.
111. DeMonte F, Al-Mefty O, DeMonte F, McDermott MW. *Al-Mefty's Meningiomas*. 2nd edition ed. New York: Thieme Medical; 2011.
112. Winn HR. *Youmans & Winn neurological surgery, Volume 2*. Seventh edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
113. Virchow R. Der ateromatose prozess der arterien. *Wien Med Wochenshr*. 1856;6:825-841.
114. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20. doi: 10.3390/ijms20184411
115. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*. 2011;91:327-387. doi: 10.1152/physrev.00047.2009
116. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, Krams R, de Crom R. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006;113:2744-2753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018
117. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*. 1980;239:H14-21. doi: 10.1152/ajpheart.1980.239.1.H14
118. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science*. 1986;231:405-407. doi: 10.1126/science.3941904
119. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191. doi: 10.1161/01.cir.102.10.1186
120. Di Stefano I, Koopmans DR, Langille BL. Modulation of arterial growth of the rabbit carotid artery associated with experimental elevation of blood flow. *J Vasc Res*. 1998;35:1-7. doi: 10.1159/000025559
121. Korshunov VA, Berk BC. Flow-induced vascular remodeling in the mouse: a model for carotid intima-media thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:2185-2191. doi: 10.1161/01.ATV.0000103120.06092.14

122. Korshunov VA, Mohan AM, Georger MA, Berk BC. Axl, a receptor tyrosine kinase, mediates flow-induced vascular remodeling. *Circ Res.* 2006;98:1446-1452. doi: 10.1161/01.RES.0000223322.16149.9a
123. Melkumyants AM, Balashov SA, Khayutin VM. Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc Res.* 1989;23:741-747. doi: 10.1093/cvr/23.9.741
124. Sullivan CJ, Hoying JB. Flow-dependent remodeling in the carotid artery of fibroblast growth factor-2 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1100-1105. doi: 10.1161/01.atv.0000023230.17493.e3
125. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994;330:1431-1438. doi: 10.1056/NEJM199405193302008
126. Pohl U, De Wit C, Gloe T. Large arterioles in the control of blood flow: role of endothelium-dependent dilation. *Acta Physiol Scand.* 2000;168:505-510. doi: 10.1046/j.1365-201x.2000.00702.x
127. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol (1985).* 2004;97:1119-1128. doi: 10.1152/jappphysiol.00035.2004
128. Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1993;115:588-594. doi: 10.1115/1.2895545
129. Girerd X, London G, Boutouyrie P, Mourad JJ, Safar M, Laurent S. Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. *Hypertension.* 1996;27:799-803. doi: 10.1161/01.hyp.27.3.799
130. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-2042. doi: 10.1001/jama.282.21.2035
131. Lawton MT. *Seven AVMs : tenets and techniques for resection.* New York: Thieme; 2014.
132. Abeles D, Kwei S, Stavrakis G, Zhang Y, Wang ET, Garcia-Cardena G. Gene expression changes evoked in a venous segment exposed to arterial flow. *J Vasc Surg.* 2006;44:863-870. doi: 10.1016/j.jvs.2006.05.043
133. Davies MG, Hagen PO. Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9:7-18. doi: 10.1016/s1078-5884(05)80218-7
134. Charles AK, Gresham GA. Histopathological changes in venous grafts and in varicose and non-varicose veins. *J Clin Pathol.* 1993;46:603-606. doi: 10.1136/jcp.46.7.603
135. Kwei S, Stavrakis G, Takahas M, Taylor G, Folkman MJ, Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Early adaptive responses of the vascular wall during venous arterialization in mice. *Am J Pathol.* 2004;164:81-89. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63099-4
136. Hathcock JJ. Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1729-1737. doi: 10.1161/01.ATV.0000229658.76797.30
137. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012;114:275-285. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c
138. Sakariassen KS, Orning L, Turitto VT. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation. *Future Sci OA.* 2015;1:F5030. doi: 10.4155/fso.15.28
139. Panteleev MA, Dashkevich NM, Ataulkhanov FI. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res.* 2015;136:699-711. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.025
140. Deng Q, Huo Y, Luo J. Endothelial mechanosensors: the gatekeepers of vascular homeostasis and adaptation under mechanical stress. *Sci China Life Sci.* 2014;57:755-762. doi: 10.1007/s11427-014-4705-3

141. Oh P, Schnitzer JE. Segregation of heterotrimeric G proteins in cell surface microdomains. G(q) binds caveolin to concentrate in caveolae, whereas G(i) and G(s) target lipid rafts by default. *Mol Biol Cell*. 2001;12:685-698. doi: 10.1091/mbc.12.3.685
142. Sonveaux P, Martinive P, DeWever J, Batova Z, Daneau G, Pelat M, Ghisdal P, Gregoire V, Dessy C, Balligand JL, et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis. *Circ Res*. 2004;95:154-161. doi: 10.1161/01.RES.0000136344.27825.72
143. Murata T, Lin MI, Huang Y, Yu J, Bauer PM, Giordano FJ, Sessa WC. Reexpression of caveolin-1 in endothelium rescues the vascular, cardiac, and pulmonary defects in global caveolin-1 knockout mice. *J Exp Med*. 2007;204:2373-2382. doi: 10.1084/jem.20062340
144. Yu J, Bergaya S, Murata T, Alp IF, Bauer MP, Lin MI, Drab M, Kurzchalia TV, Stan RV, Sessa WC. Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *J Clin Invest*. 2006;116:1284-1291. doi: 10.1172/JCI27100
145. Cooke JP, Rossitch E, Jr., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*. 1991;88:1663-1671. doi: 10.1172/JCI115481
146. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;331:168-170. doi: 10.1038/331168a0
147. Nauli SM, Jin X, AbouAlaiwi WA, El-Jouni W, Su X, Zhou J. Non-motile primary cilia as fluid shear stress mechanosensors. *Methods Enzymol*. 2013;525:1-20. doi: 10.1016/B978-0-12-397944-5.00001-8
148. Hierck BP, Van der Heiden K, Alkemade FE, Van de Pas S, Van Thienen JV, Groenendijk BC, Bax WH, Van der Laarse A, Deruiter MC, Horrevoets AJ, et al. Primary cilia sensitize endothelial cells for fluid shear stress. *Dev Dyn*. 2008;237:725-735. doi: 10.1002/dvdy.21472
149. Egorova AD, Khedoe PP, Goumans MJ, Yoder BK, Nauli SM, ten Dijke P, Poelmann RE, Hierck BP. Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition. *Circ Res*. 2011;108:1093-1101. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231860
150. Zeng Y, Tarbell JM. The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. *PLoS One*. 2014;9:e86249. doi: 10.1371/journal.pone.0086249
151. Yao Y, Rabodzey A, Dewey CF, Jr. Glycocalyx modulates the motility and proliferative response of vascular endothelium to fluid shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1023-1030. doi: 10.1152/ajpheart.00162.2007
152. Frame MD, Rivers RJ, Altland O, Cameron S. Mechanisms initiating integrin-stimulated flow recruitment in arteriolar networks. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;102:2279-2287. doi: 10.1152/jappphysiol.00537.2006
153. Zebda N, Dubrovskiy O, Birukov KG. Focal adhesion kinase regulation of mechanotransduction and its impact on endothelial cell functions. *Microvasc Res*. 2012;83:71-81. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.007
154. Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. *Neuromolecular Med*. 2019;21:325-343. doi: 10.1007/s12017-019-08537-7
155. Munarriz PM, Gomez PA, Paredes I, Castano-Leon AM, Cepeda S, Lagares A. Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg*. 2016;88:311-319. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.031

156. Cieśllicki K, Lipniacki T, Waniewski J. *Tom I: Modelowanie procesów fizjologicznych i patologicznych*. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT; 2017.
157. Dennis KD, Kallmes DF, Dragomir-Daescu D. Cerebral aneurysm blood flow simulations are sensitive to basic solver settings. *J Biomech.* 2017;57:46-53. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.03.020
158. Rajabzadeh-Oghaz H, van Ooij P, Veeturi SS, Tutino VM, Zwanenburg JJ, Meng H. Inter-patient variations in flow boundary conditions at middle cerebral artery from 7T PC-MRI and influence on Computational Fluid Dynamics of intracranial aneurysms. *Comput Biol Med.* 2020;120:103759. doi: 10.1016/j.compbimed.2020.103759
159. Sarrami-Foroushani A, Lassila T, Gooya A, Geers AJ, Frangi AF. Uncertainty quantification of wall shear stress in intracranial aneurysms using a data-driven statistical model of systemic blood flow variability. *J Biomech.* 2016;49:3815-3823. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.10.005
160. Fujimura S, Tanaka K, Takao H, Okudaira T, Koseki H, Hasebe A, Suzuki T, Uchiyama Y, Ishibashi T, Otani K, et al. Computational fluid dynamic analysis of the initiation of cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2021:1-9. doi: 10.3171/2021.8.JNS211452
161. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI, Meng H. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke.* 2011;42:144-152. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592923
162. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, Martin A, Acevedo-Bolton G, Lawton M, Higashida R, Smith WS, Young WL, Saloner D. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke.* 2008;39:2997-3002. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.521617
163. Cebra JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:2550-2559.
164. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35:1254-1262. doi: 10.3174/ajnr.A3558
165. Arts T, Meijs TA, Grotenhuis H, Voskuil M, Siero J, Biessels GJ, Zwanenburg J. Velocity and Pulsatility Measures in the Perforating Arteries of the Basal Ganglia at 3T MRI in Reference to 7T MRI. *Front Neurosci.* 2021;15:665480. doi: 10.3389/fnins.2021.665480
166. Kim MO, Li Y, Wei F, Wang J, O'Rourke MF, Adji A, Avolio AP. Normal cerebral vascular pulsations in humans: changes with age and implications for microvascular disease. *J Hypertens.* 2017;35:2245-2256. doi: 10.1097/HJH.0000000000001459
167. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36:1015-1036. doi: 10.1002/jmri.23632
168. Vikner T, Nyberg L, Holmgren M, Malm J, Eklund A, Wahlin A. Characterizing pulsatility in distal cerebral arteries using 4D flow MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40:2429-2440. doi: 10.1177/0271678X19886667
169. Cizek B, Cieśllicki K, Krajewski P, Piechnik SK. Critical pressure for arterial wall rupture in major human cerebral arteries. *Stroke.* 2013;44:3226-3228. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002370
170. Piechna A, Lombarski L, Cizek B, Cieśllicki K. Experimental determination of rupture pressure and stress of adventitia of human middle cerebral arteries. *Int J Stroke.* 2017;12:636-640. doi: 10.1177/1747493016685715

171. Cho YI, Kensey KR. Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows. *Biorheology*. 1991;28:241-262. doi: 10.3233/bir-1991-283-415
172. Singer JD, Willett JB. *Applied longitudinal data analysis : modeling change and event occurrence*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003.
173. Monsalves MJ, Bangdiwala AS, Thabane A, Bangdiwala SI. LEVEL (Logical Explanations & Visualizations of Estimates in Linear mixed models): recommendations for reporting multilevel data and analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20:3. doi: 10.1186/s12874-019-0876-8
174. Wicklin R. Convergence in mixed models: When the estimated G matrix is not positive definite. 2019.
175. Kiernan K. Tips and Strategies for Mixed Modeling with SAS/STAT Procedures. 2012.
176. Kiernan K. Insights into Using the GLIMMIX Procedure to Model Categorical Outcomes with Random Effects. 2018.
177. Dholakia R, Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Hemodynamics of Flow Diverters. *J Biomech Eng*. 2017;139. doi: 10.1115/1.4034932
178. Iantorno M, Lipinski MJ, Garcia-Garcia HM, Forrestal BJ, Rogers T, Gajanana D, Buchanan KD, Torguson R, Weintraub WS, Waksman R. Meta-Analysis of the Impact of Strut Thickness on Outcomes in Patients With Drug-Eluting Stents in a Coronary Artery. *Am J Cardiol*. 2018;122:1652-1660. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.07.040
179. Saito A, Dai Z, Ono M, Kanie T, Takaoka Y, Mizuno A, Komiyama N, Asano T. The relationship between coronary stent strut thickness and the incidences of clinical outcomes after drug-eluting stent implantation: A systematic review and meta-regression analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99:575-582. doi: 10.1002/ccd.29922
180. Lasjaunias PL, Berenstein A, Brugge KGt. *Surgical neuroangiography*. 2nd ed. Berlin ; New York: Springer; 2001.
181. Viale G. The rete mirabile of the cranial base: a millenary legend. *Neurosurgery*. 2006;58:1198-1208; discussion 1198-1208. doi: 10.1227/01.NEU.0000216118.31290.65
182. Herz RC, Jonker M, Verheul HB, Hillen B, Versteeg DH, de Wildt DJ. Middle cerebral artery occlusion in Wistar and Fischer-344 rats: functional and morphological assessment of the model. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:296-302. doi: 10.1097/00004647-199603000-00015
183. Jiang S, Cao T, Yan Y, Yang T, Yuan Y, Deng Q, Wu T, Sun J, Wu S, Hao ZL, et al. Lenticulostriate artery combined with neuroimaging markers of cerebral small vessel disease differentiate the pathogenesis of recent subcortical infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41:2105-2115. doi: 10.1177/0271678X21992622
184. Nagururu NV, Bernstein IA, Voegtline K, Olson S, Agrawal Y, Rowan NR. The association of peripheral and central olfaction with frailty in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022. doi: 10.1093/gerona/glac237
185. Hulley SB. *Designing clinical research*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
186. Wu X, Tian Z, Liu J, Li W, Chen J, Zhou Y, Yang X, Mu S. Hemodynamic impacts of flow diverter devices on the ophthalmic artery. *J Transl Med*. 2019;17:160. doi: 10.1186/s12967-019-1913-4
187. Chua MMJ, Silveira L, Moore J, Pereira VM, Thomas AJ, Dmytriw AA. Flow diversion for treatment of intracranial aneurysms: Mechanism and implications. *Ann Neurol*. 2019;85:793-800. doi: 10.1002/ana.25484

188. Zhou G, Su M, Yin YL, Li MH. Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2017;42:E17. doi: 10.3171/2017.3.FOCUS16450
189. Pumar JM, Banguero A, Cuellar H, Guimaraens L, Masso J, Miralbes S, Blanco-Ulla M, Vazquez-Herrero F, Souto M, Gelabert-Gonzalez M. Treatment of Intracranial Aneurysms With the SILK Embolization Device in a Multicenter Study. A Retrospective Data Analysis. *Neurosurgery*. 2017;81:595-601. doi: 10.1093/neuros/nyw123
190. Wang CB, Shi WW, Zhang GX, Lu HC, Ma J. Flow diverter treatment of posterior circulation aneurysms. A meta-analysis. *Neuroradiology*. 2016;58:391-400. doi: 10.1007/s00234-016-1649-2
191. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:442-447. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678151
192. Ma N, Xu Z, Lyu J, Li M, Hou Z, Liu Y, Yang M, Mo D, Gao F, Song L, et al. Association of Perforator Stroke After Basilar Artery Stenting With Negative Remodeling. *Stroke*. 2019;50:745-749. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023838
193. Oh HS, Bae JW, Hong CE, Kim KM, Yoo DH, Kang HS, Cho YD. Flow Diverter in Unruptured Intracranial Vertebral Artery Dissecting Aneurysm. *Front Neurol*. 2022;13:912863. doi: 10.3389/fneur.2022.912863
194. Bjornfot C, Garpebring A, Qvarlander S, Malm J, Eklund A, Wahlin A. Assessing cerebral arterial pulse wave velocity using 4D flow MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021;41:2769-2777. doi: 10.1177/0271678X211008744

14 Piśmiennictwo (spis alfabetyczny)

- Aaslid, R., Huber, P., & Nornes, H. (1984). Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*, 60(1), 37-41. doi:10.3171/jns.1984.60.1.0037
- Aaslid, R., Markwalder, T. M., & Nornes, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57(6), 769-774. doi:10.3171/jns.1982.57.6.0769
- Abeles, D., Kwei, S., Stavrakis, G., Zhang, Y., Wang, E. T., & Garcia-Cardena, G. (2006). Gene expression changes evoked in a venous segment exposed to arterial flow. *J Vasc Surg*, 44(4), 863-870. doi:10.1016/j.jvs.2006.05.043
- Aldrugh, S., Sardana, M., Henninger, N., Saczynski, J. S., & Mcmanus, D. D. (2017). Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 28(8), 958-965. doi:10.1111/jce.13261
- Aleksandrowicz R., C. B., Krasucki K. (2014). *Anatomia Człowieka. Repetytorium*. Warszawa: PZWL.
- Arts, T., Meijs, T. A., Grotenhuis, H., Voskuil, M., Siero, J., Biessels, G. J., & Zwanenburg, J. (2021). Velocity and Pulsatility Measures in the Perforating Arteries of the Basal Ganglia at 3T MRI in Reference to 7T MRI. *Front Neurosci*, 15, 665480. doi:10.3389/fnins.2021.665480
- Badie, B. (2007). *Neurosurgical operative atlas (Second edition. ed.)*. New York: Thieme.
- Bähr, M., & Frotscher, M. (2019). *Duus' topical diagnosis in neurology : anatomy, physiology, signs, symptoms(Sixth edition. ed., pp. 1 online resource)*.
- Bakker, E. N., Bacsikai, B. J., Arbel-Ornath, M., Aldea, R., Bedussi, B., Morris, A. W., . . . Carare, R. O. (2016). Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 36(2), 181-194. doi:10.1007/s10571-015-0273-8
- Bekar, L. K., Wei, H. S., & Nedergaard, M. (2012). The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32(12), 2135-2145. doi:10.1038/jcbfm.2012.115
- Bjornfot, C., Garpebring, A., Qvarlander, S., Malm, J., Eklund, A., & Wahlin, A. (2021). Assessing cerebral arterial pulse wave velocity using 4D flow MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41(10), 2769-2777. doi:10.1177/0271678X211008744
- Blanco, P. J., Muller, L. O., & Spence, J. D. (2017). Blood pressure gradients in cerebral arteries: a clue to pathogenesis of cerebral small vessel disease. *Stroke Vasc Neurol*, 2(3), 108-117. doi:10.1136/svn-2017-000087
- Bochenek A., R. M. (1909). *Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*: PZWL.
- Boussel, L., Rayz, V., McCulloch, C., Martin, A., Acevedo-Bolton, G., Lawton, M., . . . Saloner, D. (2008). Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke*, 39(11), 2997-3002. doi:10.1161/STROKEAHA.108.521617
- Bouthillier, A., van Loveren, H. R., & Keller, J. T. (1996). Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*, 38(3), 425-432; discussion 432-423. doi:10.1097/00006123-199603000-00001
- Bouvy, W. H., Geurts, L. J., Kuijf, H. J., Luijten, P. R., Kappelle, L. J., Biessels, G. J., & Zwanenburg, J. J. (2016). Assessment of blood flow velocity and pulsatility in cerebral perforating arteries with 7-T quantitative flow MRI. *NMR Biomed*, 29(9), 1295-1304. doi:10.1002/nbm.3306
- Brinjikji, W., Lanzino, G., Cloft, H. J., Siddiqui, A. H., Boccardi, E., Cekirge, S., . . . Kallmes, D. F. (2016). Risk Factors for Ischemic Complications following Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: Results from the IntrePED Study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 37(9), 1673-1678. doi:10.3174/ajnr.A4807
- Brinjikji, W., Murad, M. H., Lanzino, G., Cloft, H. J., & Kallmes, D. F. (2013). Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*, 44(2), 442-447. doi:10.1161/STROKEAHA.112.678151

- Bunch, T. J., Weiss, J. P., Crandall, B. G., May, H. T., Bair, T. L., Osborn, J. S., . . . Day, J. D. (2010). Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*, 7(4), 433-437. doi:10.1016/j.hrthm.2009.12.004
- Carroll, T. J., Horowitz, S., Shin, W., Mouannes, J., Sawlani, R., Ali, S., . . . Futterer, S. (2008). Quantification of cerebral perfusion using the "bookend technique": an evaluation in CNS tumors. *Magn Reson Imaging*, 26(10), 1352-1359. doi:10.1016/j.mri.2008.04.010
- Cebral, J. R., Castro, M. A., Burgess, J. E., Pergolizzi, R. S., Sheridan, M. J., & Putman, C. M. (2005). Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(10), 2550-2559. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286400>
- Cha, S., Naidich, T. P., & Smirniotopoulos, J. G. (2013). *Imaging of the brain*. Philadelphia: Saunders.
- Charles, A. K., & Gresham, G. A. (1993). Histopathological changes in venous grafts and in varicose and non-varicose veins. *J Clin Pathol*, 46(7), 603-606. doi:10.1136/jcp.46.7.603
- Chen, B. R., Kozberg, M. G., Bouchard, M. B., Shaik, M. A., & Hillman, E. M. (2014). A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*, 3(3), e000787. doi:10.1161/JAHA.114.000787
- Cheng, C., Tempel, D., van Haperen, R., van der Baan, A., Grosveld, F., Daemen, M. J., . . . de Crom, R. (2006). Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*, 113(23), 2744-2753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590018
- Chiu, J. J., & Chien, S. (2011). Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*, 91(1), 327-387. doi:10.1152/physrev.00047.2009
- Cho, Y. I., & Kensey, K. R. (1991). Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows. *Biorheology*, 28(3-4), 241-262. doi:10.3233/bir-1991-283-415
- Chow, B. W., Nunez, V., Kaplan, L., Granger, A. J., Bistrong, K., Zucker, H. L., . . . Gu, C. (2020). Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling. *Nature*, 579(7797), 106-110. doi:10.1038/s41586-020-2026-1
- Chua, M. M. J., Silveira, L., Moore, J., Pereira, V. M., Thomas, A. J., & Dmytriw, A. A. (2019). Flow diversion for treatment of intracranial aneurysms: Mechanism and implications. *Ann Neurol*, 85(6), 793-800. doi:10.1002/ana.25484
- Cieśllicki, K., Lipniacki, T., & Waniewski, J. (2017). Tom1: Modelowanie procesów fizjologicznych i patologicznych. Warszawa: Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT.
- Cipolla, M. J. (2016). The cerebral circulation. Retrieved from <https://doi.org/10.4199/C00141ED2V01Y201607ISP066>
- Ciszek, B., Cieslicki, K., Krajewski, P., & Piechnik, S. K. (2013). Critical pressure for arterial wall rupture in major human cerebral arteries. *Stroke*, 44(11), 3226-3228. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002370
- Claassen, J., Thijssen, D. H. J., Panerai, R. B., & Faraci, F. M. (2021). Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*, 101(4), 1487-1559. doi:10.1152/physrev.00022.2020
- Claassen, J. A., & Jansen, R. W. (2006). Cholinergically mediated augmentation of cerebral perfusion in Alzheimer's disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(3), 267-271. doi:10.1093/gerona/61.3.267
- Cohen, Z., Bonvento, G., Lacombe, P., & Hamel, E. (1996). Serotonin in the regulation of brain microcirculation. *Prog Neurobiol*, 50(4), 335-362. doi:10.1016/s0301-0082(96)00033-0
- Cole, F. M. (1967). A variation in the course and distribution of the 'lateral striate artery'. *J Anat*, 102(Pt 1), 125-128. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103506>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1231575/pdf/janat00405-0130.pdf>

- Cooke, J. P., Rossitch, E., Jr., Andon, N. A., Loscalzo, J., & Dzau, V. J. (1991). Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*, 88(5), 1663-1671. doi:10.1172/JCI115481
- Cortes-Canteli, M., & Iadecola, C. (2020). Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 75(8), 942-951. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.062
- Coucha, M., Abdelsaid, M., Ward, R., Abdul, Y., & Ergul, A. (2018). Impact of Metabolic Diseases on Cerebral Circulation: Structural and Functional Consequences. *Compr Physiol*, 8(2), 773-799. doi:10.1002/cphy.c170019
- Crane, D. E., Black, S. E., Ganda, A., Mikulis, D. J., Nestor, S. M., Donahue, M. J., & MacIntosh, B. J. (2015). Gray matter blood flow and volume are reduced in association with white matter hyperintensity lesion burden: a cross-sectional MRI study. *Front Aging Neurosci*, 7, 131. doi:10.3389/fnagi.2015.00131
- Davies, M. G., & Hagen, P. O. (1995). Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 9(1), 7-18. doi:10.1016/s1078-5884(05)80218-7
- De Silva, T. M., & Faraci, F. M. (2016). Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol*, 36(2), 241-258. doi:10.1007/s10571-015-0308-1
- DeMonte, F., Al-Mefty, O., DeMonte, F., & McDermott, M. W. (2011). *Al-Mefty's Meningiomas* (2nd edition ed.). New York: Thieme Medical.
- Deng, Q., Huo, Y., & Luo, J. (2014). Endothelial mechanosensors: the gatekeepers of vascular homeostasis and adaptation under mechanical stress. *Sci China Life Sci*, 57(8), 755-762. doi:10.1007/s11427-014-4705-3
- Dennis, K. D., Kallmes, D. F., & Dragomir-Daescu, D. (2017). Cerebral aneurysm blood flow simulations are sensitive to basic solver settings. *J Biomech*, 57, 46-53. doi:10.1016/j.jbiomech.2017.03.020
- Dholakia, R., Sadasivan, C., Fiorella, D. J., Woo, H. H., & Lieber, B. B. (2017). Hemodynamics of Flow Diverters. *J Biomech Eng*, 139(2). doi:10.1115/1.4034932
- Di Stefano, I., Koopmans, D. R., & Langille, B. L. (1998). Modulation of arterial growth of the rabbit carotid artery associated with experimental elevation of blood flow. *J Vasc Res*, 35(1), 1-7. doi:10.1159/000025559
- Djulejić, V., Marinković, S., Milić, V., Georgievski, B., Rašić, M., Aksić, M., & Puškaš, L. (2015). Common features of the cerebral perforating arteries and their clinical significance. *Acta Neurochirurgica*, 157(5), 743-754. doi:10.1007/s00701-015-2378-8
- Donzelli, R., Marinkovic, S., Brigante, L., de Divitiis, O., Nikodijevic, I., Schonauer, C., & Maiuri, F. (1998). Territories of the perforating (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery. *Surg Radiol Anat*, 20(6), 393-398. doi:10.1007/BF01653128
- Duret, H. (1873). Sur la distribution des artères nouriciers du bulbe rachidien. *Arch de Physiol Norm*, 50, 88-120.
- Egorova, A. D., Khedoe, P. P., Goumans, M. J., Yoder, B. K., Nauli, S. M., ten Dijke, P., . . . Hierck, B. P. (2011). Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition. *Circ Res*, 108(9), 1093-1101. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.231860
- Faraci, F. M., Baumbach, G. L., & Heistad, D. D. (1989). Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J Hypertens Suppl*, 7(4), S61-64; discussion S65. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681598>
- Faraci, F. M., Taugher, R. J., Lynch, C., Fan, R., Gupta, S., & Wemmie, J. A. (2019). Acid-Sensing Ion Channels: Novel Mediators of Cerebral Vascular Responses. *Circ Res*, 125(10), 907-920. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315024
- FIPAT. (2017). *Terminologia Neuroanatomica* (H. J. t. Donkelaar Ed.).
- FIPAT. (2019). *Mianownictwo neuroanatomiczne* (M. Ciołkowski Ed.).
- Fisher, C. M. (1965). Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. *Neurology*, 15, 774-784. doi:10.1212/wnl.15.8.774

- Fisher, C. M. (1968). The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*, 12(1), 1-15. doi:10.1007/BF00685305
- Fisher, C. M. (1971). Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*, 30(3), 536-550. doi:10.1097/00005072-197107000-00015
- Fisher, C. M. (2003). Hypertensive Cerebral Hemorrhage. Demonstration of the Source of Bleeding. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62(1), 104-107. doi:10.1093/jnen/62.1.104
- Fisher, C. M., & Caplan, L. R. (1971). Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction. *Neurology*, 21(9), 900-905. doi:10.1212/wnl.21.9.900
- Foix C., H. P. (1925). Les arteres de l'axe encephalique jusqu'au diencephale inclusivement. *Rev Neurol*(41), 705-739.
- Frame, M. D., Rivers, R. J., Altland, O., & Cameron, S. (2007). Mechanisms initiating integrin-stimulated flow recruitment in arteriolar networks. *J Appl Physiol* (1985), 102(6), 2279-2287. doi:10.1152/jappphysiol.00537.2006
- Fujimura, S., Tanaka, K., Takao, H., Okudaira, T., Koseki, H., Hasebe, A., . . . Murayama, Y. (2021). Computational fluid dynamic analysis of the initiation of cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 1-9. doi:10.3171/2021.8.JNS211452
- Geurts, L., Biessels, G. J., Luijten, P., & Zwanenburg, J. (2018). Better and faster velocity pulsatility assessment in cerebral white matter perforating arteries with 7T quantitative flow MRI through improved slice profile, acquisition scheme, and postprocessing. *Magn Reson Med*, 79(3), 1473-1482. doi:10.1002/mrm.26821
- Geurts, L. J., Zwanenburg, J. J. M., Klijn, C. J. M., Luijten, P. R., & Biessels, G. J. (2018). Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study. *Stroke*, STROKEAHA118022516. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022516
- Ghika, J. A., Bogousslavsky, J., & Regli, F. (1990). Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol*, 47(10), 1097-1100. doi:10.1001/archneur.1990.00530100063014
- Gibbons, G. H., & Dzau, V. J. (1994). The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 330(20), 1431-1438. doi:10.1056/NEJM199405193302008
- Giddens, D. P., Zarins, C. K., & Glagov, S. (1993). The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng*, 115(4B), 588-594. doi:10.1115/1.2895545
- Girerd, X., London, G., Boutouyrie, P., Mourad, J. J., Safar, M., & Laurent, S. (1996). Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. *Hypertension*, 27(3 Pt 2), 799-803. doi:10.1161/01.hyp.27.3.799
- Goetzen, B. (1996). Atlas unaczynienia wewnętrznego mózgowia człowieka i zwierząt doświadczalnych (ang. Atlas of internal blood supply to the human and experimental animals brain). Wrocław: Narodowy Zakład im. Ossolińskich.
- Golanov, E. V., & Reis, D. J. (1996). Contribution of oxygen-sensitive neurons of the rostral ventrolateral medulla to hypoxic cerebral vasodilatation in the rat. *J Physiol*, 495 (Pt 1), 201-216. doi:10.1113/jphysiol.1996.sp021585
- Gomes, F., Dujovny, M., Umansky, F., Ausman, J. I., Diaz, F. G., Ray, W. J., & Mirchandani, H. G. (1984). Microsurgical anatomy of the recurrent artery of Heubner. *J Neurosurg*, 60(1), 130-139. doi:10.3171/jns.1984.60.1.0130
- Guedon, A., Clarencon, F., Di Maria, F., Rosso, C., Biondi, A., Gabrieli, J., . . . Sourour, N. (2016). Very late ischemic complications in flow-diverter stents: a retrospective analysis of a single-center series. *J Neurosurg*, 125(4), 929-935. doi:10.3171/2015.10.JNS15703
- Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985), 100(3), 1059-1064. doi:10.1152/jappphysiol.00954.2005
- Hamlyn, P. J. (1997). Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 1. Review of the literature and development of a new method of vascular injection-filling in

- cadaveric controls. *Clin Anat*, 10(6), 371-379. doi:10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:6<371::AID-CA1>3.0.CO;2-S
- Harteveld, A. A., De Cocker, L. J. L., Dieleman, N., Van Der Kolk, A. G., Zwanenburg, J. J. M., Robe, P. A., . . . Hendrikse, J. (2015). High-Resolution Postcontrast Time-of-Flight MR Angiography of Intracranial Perforators at 7.0 Tesla. *PLOS ONE*, 10(3), e0121051. doi:10.1371/journal.pone.0121051
- Hassler, O. (1967). Arterial pattern of human brainstem. Normal appearance and deformation in expanding supratentorial conditions. *Neurology*, 17(4), 368-375 passim. doi:10.1212/wnl.17.4.368
- Hatakeyama, N., Unekawa, M., Murata, J., Tomita, Y., Suzuki, N., Nakahara, J., . . . Masamoto, K. (2021). Differential pial and penetrating arterial responses examined by optogenetic activation of astrocytes and neurons. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41(10), 2676-2689. doi:10.1177/0271678X211010355
- Hathcock, J. J. (2006). Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(8), 1729-1737. doi:10.1161/01.ATV.0000229658.76797.30
- Herman, L. H., Ostrowski, A. Z., & Gurdjian, E. S. (1963). Perforating branches of the middle cerebral artery. An anatomical study. *Arch Neurol*, 8, 32-34. doi:10.1001/archneur.1963.00460010048005
- Herz, R. C., Jonker, M., Verheul, H. B., Hillen, B., Versteeg, D. H., & de Wildt, D. J. (1996). Middle cerebral artery occlusion in Wistar and Fischer-344 rats: functional and morphological assessment of the model. *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(2), 296-302. doi:10.1097/00004647-199603000-00015
- Hierck, B. P., Van der Heiden, K., Alkemade, F. E., Van de Pas, S., Van Thienen, J. V., Groenendijk, B. C., . . . Poelmann, R. E. (2008). Primary cilia sensitize endothelial cells for fluid shear stress. *Dev Dyn*, 237(3), 725-735. doi:10.1002/dvdy.21472
- Hogan-Cann, A. D., Lu, P., & Anderson, C. M. (2019). Endothelial NMDA receptors mediate activity-dependent brain hemodynamic responses in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116(21), 10229-10231. doi:10.1073/pnas.1902647116
- Hoiland, R. L., Fisher, J. A., & Ainslie, P. N. (2019). Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol*, 9(3), 1101-1154. doi:10.1002/cphy.c180021
- Hulley, S. B. (2013). *Designing clinical research* (4th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Iadecola, C. (1992). Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(9), 3913-3916. doi:10.1073/pnas.89.9.3913
- Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1), 17-42. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.030
- Iadecola, C., Beitz, A. J., Renno, W., Xu, X., Mayer, B., & Zhang, F. (1993). Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels. *Brain Res*, 606(1), 148-155. doi:10.1016/0006-8993(93)91583-e
- Iantorno, M., Lipinski, M. J., Garcia-Garcia, H. M., Forrestal, B. J., Rogers, T., Gajanana, D., . . . Waksman, R. (2018). Meta-Analysis of the Impact of Strut Thickness on Outcomes in Patients With Drug-Eluting Stents in a Coronary Artery. *Am J Cardiol*, 122(10), 1652-1660. doi:10.1016/j.amjcard.2018.07.040
- Inglese, M., Park, S. J., Johnson, G., Babb, J. S., Miles, L., Jaggi, H., . . . Grossman, R. I. (2007). Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol*, 64(2), 196-202. doi:10.1001/archneur.64.2.196
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Perez, J. M., Evans, A. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*, 7, 11934. doi:10.1038/ncomms11934
- Jiang, S., Cao, T., Yan, Y., Yang, T., Yuan, Y., Deng, Q., . . . Wu, B. (2021). Lenticulostriate artery combined with neuroimaging markers of cerebral small vessel disease differentiate the pathogenesis of recent subcortical infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41(8), 2105-2115. doi:10.1177/0271678X21992622
- Kamiya, A., & Togawa, T. (1980). Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 239(1), H14-21. doi:10.1152/ajpheart.1980.239.1.H14

- Kaplan, H. A. (1965). The lateral perforating branches of the anterior and middle cerebral arteries. *J Neurosurg*, 23(3), 305-310. doi:10.3171/jns.1965.23.3.0305
- Kiernan, K. (2012). Tips and Strategies for Mixed Modeling with SAS/STAT Procedures. Retrieved from <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/332-2012.pdf>
- Kiernan, K. (2018). Insights into Using the GLIMMIX Procedure to Model Categorical Outcomes with Random Effects. Retrieved from <https://www.sas.com/content/dam/SAS/support/en/sas-global-forum-proceedings/2018/2179-2018.pdf>
- Kim, M. O., Li, Y., Wei, F., Wang, J., O'Rourke, M. F., Adj, A., & Avolio, A. P. (2017). Normal cerebral vascular pulsations in humans: changes with age and implications for microvascular disease. *J Hypertens*, 35(11), 2245-2256. doi:10.1097/HJH.0000000000001459
- Korshunov, V. A., & Berk, B. C. (2003). Flow-induced vascular remodeling in the mouse: a model for carotid intima-media thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(12), 2185-2191. doi:10.1161/01.ATV.0000103120.06092.14
- Korshunov, V. A., Mohan, A. M., Georger, M. A., & Berk, B. C. (2006). Axl, a receptor tyrosine kinase, mediates flow-induced vascular remodeling. *Circ Res*, 98(11), 1446-1452. doi:10.1161/01.RES.0000223322.16149.9a
- Kruger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R. P., & Jung, F. (2019). Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci*, 20(18). doi:10.3390/ijms20184411
- Kwei, S., Stavrakis, G., Takahas, M., Taylor, G., Folkman, M. J., Gimbrone, M. A., Jr., & Garcia-Cardena, G. (2004). Early adaptive responses of the vascular wall during venous arterialization in mice. *Am J Pathol*, 164(1), 81-89. doi:10.1016/S0002-9440(10)63099-4
- Kwiatkowska, M. (2003). Anatomia gałęzi mostowych tętnicy podstawnej. Warszawa: Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie.
- Kwiatkowska, M., & Cizek, B. (2000). The anatomy of the median branches of the basilar artery. *Folia Morphol (Warsz)*, 59(4), 323-325. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11107706>
- Langille, B. L., & O'Donnell, F. (1986). Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science*, 231(4736), 405-407. doi:10.1126/science.3941904
- Lasjaunias, P., Berenstein, A., & Brugge, T. Neurovascular Evolution. Retrieved from <http://neuroangio.org/neurovascular-evolution/>
- Lasjaunias, P. L., Berenstein, A., & Brugge, K. G. t. (2001). *Surgical neuroangiography* (2nd ed.). Berlin ; New York: Springer.
- Lawton, M. T. (2014). *Seven AVMs : tenets and techniques for resection*. New York: Thieme.
- Lazorthes, G., & Amaral-Gomes, F. (1961). [The arterial angioarchitectonic of the cerebral cortex. Attempted classification with a personal method]. *Bull Acad Natl Med*, 145, 698-703. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14463112>
- Lecrux, C., & Hamel, E. (2016). Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 371(1705). doi:10.1098/rstb.2015.0350
- Lecrux, C., Sandoe, C. H., Neupane, S., Kropf, P., Toussay, X., Tong, X. K., . . . Hamel, E. (2017). Impact of Altered Cholinergic Tones on the Neurovascular Coupling Response to Whisker Stimulation. *J Neurosci*, 37(6), 1518-1531. doi:10.1523/JNEUROSCI.1784-16.2016
- Levy, E. I., & Chaturvedi, S. (2006). Perforator stroke following intracranial stenting: a sacrifice for the greater good? *Neurology*, 66(12), 1803-1804. doi:10.1212/01.wnl.0000227198.02597.15
- Lidington, D., Kroetsch, J. T., & Bolz, S. S. (2018). Cerebral artery myogenic reactivity: The next frontier in developing effective interventions for subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 38(1), 17-37. doi:10.1177/0271678X17742548

- Lu, L., Hogan-Cann, A. D., Globa, A. K., Lu, P., Nagy, J. I., Bamji, S. X., & Anderson, C. M. (2019). Astrocytes drive cortical vasodilatory signaling by activating endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab*, 39(3), 481-496. doi:10.1177/0271678X17734100
- Ma, N., Xu, Z., Lyu, J., Li, M., Hou, Z., Liu, Y., . . . Lou, X. (2019). Association of Perforator Stroke After Basilar Artery Stenting With Negative Remodeling. *Stroke*, 50(3), 745-749. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023838
- Macdonald, R. L., & American Association of Neurological, S. (2019). *Neurosurgical operative atlas* (Third edition. ed.). New York: Thieme.
- Malek, A. M., Alper, S. L., & Izumo, S. (1999). Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 282(21), 2035-2042. doi:10.1001/jama.282.21.2035
- Marinkovic, S. V., & Gibo, H. (1993). The surgical anatomy of the perforating branches of the basilar artery. *Neurosurgery*, 33(1), 80-87. doi:10.1227/00006123-199307000-00012
- Marinkovic, S. V., & Gibo, H. (1995). The blood supply of the trigeminal nerve root, with special reference to the trigeminocerebellar artery. *Neurosurgery*, 37(2), 309-317. doi:10.1227/00006123-199508000-00017
- Marinkovic, S. V., Kovacevic, M. S., & Marinkovic, J. M. (1985). Perforating branches of the middle cerebral artery. Microsurgical anatomy of their extracerebral segments. *J Neurosurg*, 63(2), 266-271. doi:10.3171/jns.1985.63.2.0266
- Marinkovic, S. V., Milisavljevic, M. M., Kovacevic, M. S., & Stevic, Z. D. (1985). Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke*, 16(6), 1022-1029. doi:10.1161/01.str.16.6.1022
- Marinkovic, S. V., Milisavljevic, M. M., & Marinkovic, Z. D. (1990). The perforating branches of the internal carotid artery: the microsurgical anatomy of their extracerebral segments. *Neurosurgery*, 26(3), 472-478; discussion 478-479. doi:10.1097/00006123-199003000-00015
- Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M., & Wieben, O. (2012). 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*, 36(5), 1015-1036. doi:10.1002/jmri.23632
- Melkumyants, A. M., Balashov, S. A., & Khayutin, V. M. (1989). Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc Res*, 23(9), 741-747. doi:10.1093/cvr/23.9.741
- Meng, H., Tutino, V. M., Xiang, J., & Siddiqui, A. (2014). High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 35(7), 1254-1262. doi:10.3174/ajnr.A3558
- Mishra, A., Reynolds, J. P., Chen, Y., Gourine, A. V., Rusakov, D. A., & Attwell, D. (2016). Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci*, 19(12), 1619-1627. doi:10.1038/nn.4428
- Monsalves, M. J., Bangdiwala, A. S., Thabane, A., & Bangdiwala, S. I. (2020). LEVEL (Logical Explanations & Visualizations of Estimates in Linear mixed models): recommendations for reporting multilevel data and analyses. *BMC Med Res Methodol*, 20(1), 3. doi:10.1186/s12874-019-0876-8
- Mughal, A., Sackheim, A. M., Sancho, M., Longden, T. A., Russell, S., Lockette, W., . . . Freeman, K. (2021). Impaired capillary-to-arteriolar electrical signaling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 41(6), 1313-1327. doi:10.1177/0271678X20962594
- Munarriz, P. M., Gomez, P. A., Paredes, I., Castano-Leon, A. M., Cepeda, S., & Lagares, A. (2016). Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg*, 88, 311-319. doi:10.1016/j.wneu.2016.01.031
- Murata, T., Lin, M. I., Huang, Y., Yu, J., Bauer, P. M., Giordano, F. J., & Sessa, W. C. (2007). Reexpression of caveolin-1 in endothelium rescues the vascular, cardiac, and pulmonary defects in global caveolin-1 knockout mice. *J Exp Med*, 204(10), 2373-2382. doi:10.1084/jem.20062340
- Nagururu, N. V., Bernstein, I. A., Voegtline, K., Olson, S., Agrawal, Y., & Rowan, N. R. (2022). The association of peripheral and central olfaction with frailty in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. doi:10.1093/gerona/glac237

- Naidich, T. P., Kricheff, II, George, A. E., & Lin, J. P. (1976). The anterior inferior cerebellar artery in mass lesions. Preliminary findings with emphasis on the lateral projection. *Radiology*, 119(2), 375-383. doi:10.1148/119.2.375
- Nauli, S. M., Jin, X., AbouAlaiwi, W. A., El-Jouni, W., Su, X., & Zhou, J. (2013). Non-motile primary cilia as fluid shear stress mechanosensors. *Methods Enzymol*, 525, 1-20. doi:10.1016/B978-0-12-397944-5.00001-8
- Nishijima, Y. (1994). [Anatomical analysis of the basilar artery and its branches with special reference to the arterial anastomosis, and its course and distribution on the pontine ventral surface]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 61(6), 529-547. doi:10.1272/jnms1923.61.529
- Oana, K., Murakami, T., Beppu, T., Yamaura, A., & Kanaya, H. (1991). Aneurysm of the distal anterior inferior cerebellar artery unrelated to the cerebellopontine angle: case report. *Neurosurgery*, 28(6), 899-903. doi:10.1097/00006123-199106000-00022
- Oh, H. S., Bae, J. W., Hong, C. E., Kim, K. M., Yoo, D. H., Kang, H. S., & Cho, Y. D. (2022). Flow Diverter in Unruptured Intracranial Vertebral Artery Dissecting Aneurysm. *Front Neurol*, 13, 912863. doi:10.3389/fneur.2022.912863
- Oh, P., & Schnitzer, J. E. (2001). Segregation of heterotrimeric G proteins in cell surface microdomains. G(q) binds caveolin to concentrate in caveolae, whereas G(i) and G(s) target lipid rafts by default. *Mol Biol Cell*, 12(3), 685-698. doi:10.1091/mbc.12.3.685
- Olesen, S. P., Clapham, D. E., & Davies, P. F. (1988). Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature*, 331(6152), 168-170. doi:10.1038/331168a0
- Osborn, A. G., Hedlund, G. L., & Salzman, K. L. (2018). *Osborn's brain : imaging, pathology, and anatomy* (Second edition. ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Pantelev, M. A., Dashkevich, N. M., & Ataulakhanov, F. I. (2015). Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res*, 136(4), 699-711. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.025
- Petrella, J. R., & Provenzale, J. M. (2000). MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol*, 175(1), 207-219. doi:10.2214/ajr.175.1.1750207
- Piechna, A., Lombarski, L., Ciszek, B., & Cieslicki, K. (2017). Experimental determination of rupture pressure and stress of adventitia of human middle cerebral arteries. *Int J Stroke*, 12(6), 636-640. doi:10.1177/1747493016685715
- Pohl, U., De Wit, C., & Gloe, T. (2000). Large arterioles in the control of blood flow: role of endothelium-dependent dilation. *Acta Physiol Scand*, 168(4), 505-510. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00702.x
- Preston, S. D., Steart, P. V., Wilkinson, A., Nicoll, J. A., & Weller, R. O. (2003). Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 29(2), 106-117. doi:10.1046/j.1365-2990.2003.00424.x
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*, 9(1), 63-75 e62. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Prior, B. M., Yang, H. T., & Terjung, R. L. (2004). What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* (1985), 97(3), 1119-1128. doi:10.1152/jappphysiol.00035.2004
- Pumar, J. M., Banguero, A., Cuellar, H., Guimaraens, L., Masso, J., Miralbes, S., . . . Gelabert-Gonzalez, M. (2017). Treatment of Intracranial Aneurysms With the SILK Embolization Device in a Multicenter Study. A Retrospective Data Analysis. *Neurosurgery*, 81(4), 595-601. doi:10.1093/neuros/nyw123
- Rajabzadeh-Oghaz, H., van Ooij, P., Veeturi, S. S., Tutino, V. M., Zwanenburg, J. J., & Meng, H. (2020). Inter-patient variations in flow boundary conditions at middle cerebral artery from 7T PC-MRI and influence on Computational Fluid Dynamics of intracranial aneurysms. *Comput Biol Med*, 120, 103759. doi:10.1016/j.compbimed.2020.103759

- Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2018). The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 17(11), 1016-1024. doi:10.1016/S1474-4422(18)30318-1
- Regenhardt, R. W., Das, A. S., Lo, E. H., & Caplan, L. R. (2018). Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol*, 75(10), 1273-1281. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1073
- Rhoton, A. L., Jr. (2002). The supratentorial arteries. *Neurosurgery*, 51(4 Suppl), S53-120. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234447>
- Ring, B. A., & Waddington, M. (1967). Ascending frontal branch of middle cerebral artery. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 6(3), 209-220. doi:10.1177/028418516700600301
- Rosner, S. S., Rhoton, A. L., Jr., Ono, M., & Barry, M. (1984). Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg*, 61(3), 468-485. doi:10.3171/jns.1984.61.3.0468
- Rzeplinski, R., Slugocki, M., Tarka, S., Tomaszewski, M., Kucewicz, M., Karczewski, K., . . . Ciszek, B. (2022). Mechanism of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Formation: An Anatomical Specimens-Based Study. *Stroke*, 53(11), 3474-3480. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040143
- Saito, A., Dai, Z., Ono, M., Kanie, T., Takaoka, Y., Mizuno, A., . . . Asano, T. (2022). The relationship between coronary stent strut thickness and the incidences of clinical outcomes after drug-eluting stent implantation: A systematic review and meta-regression analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 99(3), 575-582. doi:10.1002/ccd.29922
- Sakariassen, K. S., Orning, L., & Turitto, V. T. (2015). The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation. *Future Sci OA*, 1(4), FSO30. doi:10.4155/fso.15.28
- Sarrami-Foroushani, A., Lassila, T., Gooya, A., Geers, A. J., & Frangi, A. F. (2016). Uncertainty quantification of wall shear stress in intracranial aneurysms using a data-driven statistical model of systemic blood flow variability. *J Biomech*, 49(16), 3815-3823. doi:10.1016/j.jbiomech.2016.10.005
- Schaeffer, S., & Iadecola, C. (2021). Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*, 24(9), 1198-1209. doi:10.1038/s41593-021-00904-7
- Shellshear, J. L. (1920). The Basal Arteries of the Forebrain and their functional significance. *J Anat*, 55(Pt 1), 27-35. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103911>
- Shrontz, C., Dujovny, M., Ausman, J. I., Diaz, F. G., Pearce, J. E., Berman, S. K., . . . Mirchandani, H. G. (1986). Surgical anatomy of the arteries of the posterior fossa. *J Neurosurg*, 65(4), 540-544. doi:10.3171/jns.1986.65.4.0540
- Singer, J. D., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis : modeling change and event occurrence*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Sonveaux, P., Martinive, P., DeWever, J., Batova, Z., Daneau, G., Pelat, M., . . . Feron, O. (2004). Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis. *Circ Res*, 95(2), 154-161. doi:10.1161/01.RES.0000136344.27825.72
- Spence, J. D. (2019a). Blood Pressure Gradients in the Brain: Their Importance to Understanding Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci*, 9(2). doi:10.3390/brainsci9020021
- Spence, J. D. (2019b). The Importance of Blood Pressure Gradients in the Brain: Cerebral Small Vessel Disease. *JAMA Neurol*, 76(3), 370-371. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4627
- Sullivan, C. J., & Hoying, J. B. (2002). Flow-dependent remodeling in the carotid artery of fibroblast growth factor-2 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(7), 1100-1105. doi:10.1161/01.atv.0000023230.17493.e3
- Tarasoff-Conway, J. M., Carare, R. O., Osorio, R. S., Glodzik, L., Butler, T., Fieremans, E., . . . de Leon, M. J. (2015). Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 11(8), 457-470. doi:10.1038/nrneurol.2015.119
- ten Donkelaar, H. J., Kachlik, D., Tubbs, R. S., & SpringerLink. (2018). *An Illustrated Terminologia Neuroanatomica : A Concise Encyclopedia of Human Neuroanatomy* (1st 2018. ed.). Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer.

- Torche, M., Mahmood, A., Araujo, R., Dujovny, M., Dragovic, L., & Ausman, J. I. (1992). Microsurgical anatomy of the lower basilar artery. *Neurol Res*, 14(3), 259-262. doi:10.1080/01616412.1992.11740066
- Tulleken, C. A., & Luiten, M. L. (1987). The basilar artery bifurcation: microscopical anatomy. *Acta Neurochir (Wien)*, 85(1-2), 50-55. doi:10.1007/BF01402371
- Van Beek, A. H., & Claassen, J. A. (2011). The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 221(2), 537-542. doi:10.1016/j.bbr.2009.12.047
- Viale, G. (2006). The rete mirabile of the cranial base: a millenary legend. *Neurosurgery*, 58(6), 1198-1208; discussion 1198-1208. doi:10.1227/01.NEU.0000216118.31290.65
- Vikner, T., Nyberg, L., Holmgren, M., Malm, J., Eklund, A., & Wahlin, A. (2020). Characterizing pulsatility in distal cerebral arteries using 4D flow MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 40(12), 2429-2440. doi:10.1177/0271678X19886667
- Virchow, R. (1856). Der ateromatose prozess der arterien. *Wien Med Wochenshr*, 6, 825-841.
- Vogels, V., Dammers, R., van Bilsen, M., & Volovici, V. (2021). Deep Cerebral Perforators: Anatomical Distribution and Clinical Symptoms: An Overview. *Stroke*, 52(10), e660-e674. doi:10.1161/STROKEAHA.120.034096
- Wagner, K. M., Srinivasan, V. M., Srivatsan, A., Ghali, M. G. Z., Thomas, A. J., Enriquez-Marulanda, A., . . . Kan, P. (2020). Outcomes after coverage of lenticulostriate vessels by flow diverters: a multicenter experience. *Journal of Neurosurgery*, 132(2), 473-480. doi:10.3171/2018.8.jns18755
- Wallis, S. J., Firth, J., & Dunn, W. R. (1996). Pressure-induced myogenic responses in human isolated cerebral resistance arteries. *Stroke*, 27(12), 2287-2290; discussion 2291. doi:10.1161/01.str.27.12.2287
- Wang, C. B., Shi, W. W., Zhang, G. X., Lu, H. C., & Ma, J. (2016). Flow diverter treatment of posterior circulation aneurysms. A meta-analysis. *Neuroradiology*, 58(4), 391-400. doi:10.1007/s00234-016-1649-2
- Wang, W., Zhang, M. J., Inciardi, R. M., Norby, F. L., Johansen, M. C., Parikh, R., . . . Chen, L. Y. (2022). Association of Echocardiographic Measures of Left Atrial Function and Size With Incident Dementia. *JAMA*, 327(12), 1138. doi:10.1001/jama.2022.2518
- Ward, M. R., Pasterkamp, G., Yeung, A. C., & Borst, C. (2000). Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation*, 102(10), 1186-1191. doi:10.1161/01.cir.102.10.1186
- Wardlaw, J. M., Benveniste, H., Nedergaard, M., Zlokovic, B. V., Mestre, H., Lee, H., . . . colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel, D. (2020). Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*, 16(3), 137-153. doi:10.1038/s41582-020-0312-z
- Westberg, G. (1966). Arteries of the basal ganglia. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 5, 581-596. doi:10.1177/02841851660050p163
- Wicklin, R. (2019). Convergence in mixed models: When the estimated G matrix is not positive definite. Retrieved from <https://blogs.sas.com/content/iml/2019/04/03/g-matrix-is-not-positive-definite.html>
- Willie, C. K., Macleod, D. B., Shaw, A. D., Smith, K. J., Tzeng, Y. C., Eves, N. D., . . . Ainslie, P. N. (2012). Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*, 590(14), 3261-3275. doi:10.1113/jphysiol.2012.228551
- Winn, H. R. (2017a). *Youmans & Winn neurological surgery, Volume 2 (Seventh edition. ed. Vol. 2)*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Winn, H. R. (2017b). *Youmans & Winn neurological surgery, Volume 4 (Seventh edition. ed. Vol. 4)*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Wolberg, A. S., Aleman, M. M., Leiderman, K., & Machlus, K. R. (2012). Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg*, 114(2), 275-285. doi:10.1213/ANE.0b013e31823a088c
- Wu, X., Tian, Z., Liu, J., Li, W., Chen, J., Zhou, Y., . . . Mu, S. (2019). Hemodynamic impacts of flow diverter devices on the ophthalmic artery. *J Transl Med*, 17(1), 160. doi:10.1186/s12967-019-1913-4

- Xiang, J., Natarajan, S. K., Tremmel, M., Ma, D., Mocco, J., Hopkins, L. N., . . . Meng, H. (2011). Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 42(1), 144-152. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592923
- Xu, Z., Rui, Y. N., Hagan, J. P., & Kim, D. H. (2019). Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. *Neuromolecular Med*, 21(4), 325-343. doi:10.1007/s12017-019-08537-7
- Yao, Y., Rabodzey, A., & Dewey, C. F., Jr. (2007). Glycocalyx modulates the motility and proliferative response of vascular endothelium to fluid shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(2), H1023-1030. doi:10.1152/ajpheart.00162.2007
- Yu, J., Bergaya, S., Murata, T., Alp, I. F., Bauer, M. P., Lin, M. I., . . . Sessa, W. C. (2006). Direct evidence for the role of caveolin-1 and caveolae in mechanotransduction and remodeling of blood vessels. *J Clin Invest*, 116(5), 1284-1291. doi:10.1172/JCI27100
- Zebda, N., Dubrovskiy, O., & Birukov, K. G. (2012). Focal adhesion kinase regulation of mechanotransduction and its impact on endothelial cell functions. *Microvasc Res*, 83(1), 71-81. doi:10.1016/j.mvr.2011.06.007
- Zeng, Y., & Tarbell, J. M. (2014). The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. *PLOS ONE*, 9(1), e86249. doi:10.1371/journal.pone.0086249
- Zhang, E. T., Inman, C. B., & Weller, R. O. (1990). Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*, 170, 111-123. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254158>
- Zhou, G., Su, M., Yin, Y. L., & Li, M. H. (2017). Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*, 42(6), E17. doi:10.3171/2017.3.FOCUS16450

15 Zaświadczenie Komisji Bioetycznej

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie ze standardami etycznymi, a w szczególności z deklaracją Helsińską z 1964 roku. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (zaświadczenie nr 138/2020).



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

AKBE/138/2020

Warszawa, dnia 22 lipca 2020r.

Lek. Radosław Rzepliński
Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej,
ul. Chałubińskiego 5,

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 22 lipca 2020 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: "Zależności anatomiczne i hemodynamiczne występujące między umiejscowieniem stentów w wybranych odcinkach koła tętniczego mózgu a odgałęzieniami tętnic wewnątrzczaszkowych." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

16 Podziękowania

Moim Rodzicom i Bratu Jakubowi za rozbudzenie pasji do świata i codzienne, wytrwałe, pełne wyrzeczeń, niewidoczne z zewnątrz wsparcie, bez którego praca nigdy by nie powstała,

Panu profesorowi **Jerzemu Małachowskiemu**, Dziekanowi Wydziału Inżynierii Mechanicznej Wojskowej Akademii Technicznej, za inspirującą rozmowę w przedziwnych okolicznościach i umożliwienie przeprowadzenia badań,

Panu profesorowi **Bogdanowi Ciszкови**, promotorowi tej pracy, za entuzjazm, inspirację i stworzenie przestrzeni dla badań,

Sylvii Tarce za niegasnący uśmiech, wsparcie merytoryczne i nieustającą gotowość do współpracy,

Mikołajowi Sługockiemu za cierpliwą gotowość do pomocy, dzielenie się swoją szeroką wiedzą neuroanatomiczną i owocne dyskusje w drodze po Gassach,

Michałowi Tomaszewskiemu i Michałowi Kucewiczowi za nieocenioną pomoc w rozwikłaniu zagadek inżynierskich,

Panu profesorowi **Pawłowi Krajewskiemu**, kierującemu Zakładem Medycyny Sądowej WUM, za możliwość zgromadzenia materiału badawczego,

Panu **dr. Zbigniewowi Lewandowskiemu** za wspólny język, poznanie mojego imienia i każdą wypitą kawę,

Panu **docentowi Januszowi Trzebickiemu**, kierującemu I Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii, **oraz całemu zespołowi Kliniki** za dostarczenie kontekstu klinicznego dla prowadzonych badań i wyrozumiałość,

Nauczycielom kolejnych stopni edukacji za wychodzenie poza schemat i wprowadzenie w świat nauki.