

Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés

**Megfigyeléseink vascularis rizikóbetegségben és ischaemiás
stroke-ban, különös tekintettel a prognosztikai tényezőkre**

Dr. Kerényi Levente

Témavezető: Dr. Csiba László

Egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Neurológiai Klinika

2005

1. Bevezetés

1.1. A témaválasztás indoklása

A cerebrovascularis betegség az iparilag fejlett országokban a harmadik leggyakoribb halált és maradandó tüneteket okozó kórkép. A gyakoriságuk ezen országok között különböző. Noha hazánkban az elmúlt 20 évben a helyzet javul, a stroke gyakorisága még mindig többszöröse a nyugat-európai országokénak.

Mivel a stroke kezelésének a hatékonysága alacsony, ezért jelentős szerepet kap a megelőzés (elsődleges és másodlagos), a rizikófaktorok vizsgálata és ezek kezelése. A nem befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik a kor, a nem és a családi anamnézisben szereplő stroke. A kezelhető kockázati tényezők közül a legjelentősebbek a hypertónia, a diabetes mellitus, a dohányzás, az embólia forrásként szereplő szív és aorta betegségek, a carotis stenosis és a hyperlipidaemia.

Ha már kialakult a stroke, a másodlagos stroke megelőzés azonnali megkezdése mellett különös figyelmet kell fordítani a kimenetelt befolyásoló tényezőkre. Ilyen a stroke osztályon történő kezelés, a korai rehabilitáció megkezdése, a stroke típusa, lokalizációja, mérete, a tünetek súlyossága, a vérnyomás, a vércukorszint, a testhőmérséklet és az ischaemia vérzéses átalakulása.

Az elmúlt két évtizedben a stroke átvizsgálásában jelentős szerepet kaptak a neurosonológiai vizsgálatok. A duplex ultrahang a carotisok, míg a transcranialis doppler (TCD) az intracranialis erek vizsgálatát tette lehetővé. Előnyük, hogy egyszerű, non-invazív vizsgálatok, melyek a betegágy mellett elvégezhetőek. Lehetőséget adnak az agyat ellátó erek károsodásának vizsgálatára különböző stroke rizikófaktorokban szenvedő betegeknél, a már kialakult stroke-ban, valamint jól kombinálhatók más vizsgálatokkal (PET, SPECT, pathológia).

1.2. Célkitűzések

1. A stroke különböző rizikófaktorai (pl. hypertónia, diabetes mellitus) az agyi arteriolák károsodását okozzák. Ennek következménye a cerebrovascularis rezerv kapacitás (TCD) csökkenése. A hyperlipidaemia atherosclerosisban betöltött szerepe ismert. A vizsgálat célja az agyi kiserek károsodásának, a cerebrovascularis reaktivitas és a rezerv kapacitás összehasonlítása volt egészséges kontrollok és hyperlipidaemiás betegek között.

2. A hyperlipidaemiának fontos szerepe van az atherosclerosisban így a coronaria sclerosisban is. A nyaki nagyerek szűkülete a stroke rizikófaktor. A hyperlipidaemia szerepe az a. carotisok atherosclerosisában nem tisztázott. Az ellentmondó eredmények miatt céljaink a következők voltak: 1) megvizsgáljuk, hogy az össz serum cholesterol és triglycerid szint az arteria carotis interna atherosclerosis független rizikófaktor-e, 2) meghatározzuk az összefüggést az össz serum cholesterol és triglycerid szint, valamint az arteria carotis interna stenosisának súlyossága között.

3. Abban az esetben, ha a stroke már kialakult, a primer preventio eredménytelen volt, a secunder preventio megkezdése mellett fontos, hogy a betegek tünetei milyen mértékben javulnak, s melyek az életkilátásokat rontó paraméterek. Vizsgálatunk célja, hogy a stroke adatbázisunkat használva, külön figyelmet fordítva a vérnyomásra, meghatározzuk azon paramétereket, melyek befolyásolják a stroke kimenetelét. A túlélő és a meghalt csoportot hasonlítottuk össze.

4. A hemorrhágiás transformatio (HTr) acut ischemias stroke-ban súlyosbíthatja a betegek állapotát, hátráltathatja a betegek tüneteinek javulását. Ennek jelentősége különösen nagy, hiszen a stroke kezelése, az rt-PA (recombinans tissue plasminogen aktivátor) alkalmazása

növeli a vérzéses szövődmények gyakoriságát. Mivel a pathológiai vizsgálat adja a legmegbízhatóbb adatot a HTr gyakoriságáról (sok közülük tünetmentes marad), vizsgálatunk célja az volt, hogy felhasználva a pathológiai adatbázisunkat, meghatározzuk azokat a rizikótényezőket, melyek haemorrhagiás transformatiót okoznak.

5. Akut ischaemiás strokeban az agyi erek cerebrovascularis rezerv kapacitása és autoregulációja károsodik. A károsodott érellátási területben oedema alakul ki, ami ronthatja az autoregulációt. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk az akut ischaemiás strokeban *in vivo* mérhető cerebrovasculáris rezerv kapacitást (TCD), az ugyanezen betegeknél *post mortem* mért agyszöveti víztartalommal. Különös figyelmet fordítottunk a prognosztikai tényezők vizsgálatára.

6. Transcraniális doppler módszerrel lehetőség nyílik az agyi vérátáramlás változásának mérésére különböző gyógyszeres kezelés mellett. Az a. cerebri media területét érintő chronicus ischaemiás stroke betegek agyi vérátáramlásának változását mértük vinpocetine alkalmazását követően.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A cerebrovascularis rezerv kapacitás vizsgálata hyperlipidaemiás betegekben

A hyperlipidaemia fontos rizikófaktora az atherosclerosisnak és a myocardialis infarctusnak. Mivel az eddigi adatok ellentmondók, ezért kérdéses, hogy a hyperlipidaemia független rizikófaktor-e cerebrovascularis betegségekben. Az epidemiológiai vizsgálatok szerint a stroke-os betegek egyharmada hypercholesterinaemiás (Sacco és mtsai 1995). A stroke kialakulásának relatív kockázata a hypercholesterinaemiás betegekben 1,4-szerese (Benfante és mtsai 1994), familiáris hypercholesterinaemiában 20-szorosa (Kaste és mtsai 1988) a normál populációnak.

Az agyi vérátáramlás csökken hyperlipidaemiában, ami alapján úgy tűnik, hogy az agyi haemodynamika megváltozik ezekben a betegekben (Meyer és mtsai 1987). Ennek az elváltozásnak a pontos pathológiai magyarázata nem ismert.

Az elmúlt években különböző módszereket dolgoztak ki az agyi haemodynamika vizsgálatára a különböző stroke rizikófaktorokban. A cerebrovascularis reaktivitást és rezerv kapacitást széndioxid belélegzés, acetazolamide teszt stb. alkalmazása során vizsgálták. Az acetazolamide (AZT) a carbonanhydrase reverzibilis gátlója. Az extracellularis pH-t csökkentve vasodilatációt okoz az agy resistencia ereiben (arterioláiban)(Vorstrup és mtsai 1989). Így AZT adását követően az agyi arteriolák tágulnak, a cerebrovascularis ellenállás csökken, és növekszik az agyi vérátáramlás (Vorstrup és mtsai 1984). Az AZT teszt során szoros korrelációt találtak az agyi vérátáramlási sebesség (transcranialis Dopplerrel mérve) és az agyi vérátáramlás között, melyet single photon emissios computer tomographiás (SPECT) vizsgálattal mértek (Piepgras és mtsai 1990, Dahl és mtsai 1992). Így a vasodilatatio nem invazivan és elfogadható pontossággal mérhető TCD-vel. A resistencia erek károsodásának következménye a lassabb és csökkent vasodilatatio. Az AZT hatására bekövetkező csökkent

cerebrovascularis rezerv kapacitást találtak agyi nagyér szűkületben (Piepgras és mtsai 1990, Gur és mtsai 1996, Káposzta és mtsai 1997), hypertóniában (Ficzere és mtsai 1997, Csiba és mtsai 1997), diabetes mellitusban (Csiba és mtsai 1997, Fülesdi és mtsai 1997) és SLE-ben (Csépany és mtsai 1995), mely agyi kísér károsodásra utal.

A csökkent cerebrovascularis rezerv kapacitás az agyi arteriolák csökkent alkalmazkodását jelenti kritikus helyzetekben (pl. hirtelen vérnyomáscsökkenés, orthostaticus reactio) és valószínűleg nagyobb stroke kockázatot jelent (Gur és mtsai 1996). Mivel a hypercholesterinaemia a stroke kezelhető kockázati tényezője, a TCD-acetazolamide teszt hasznos, egyszerű módszer arra, hogy azokat a betegeket diagnosztizáljuk, akiknek a cerebrovascularis rezerv kapacitása károsodott. Így időben meg lehet kezdeni a betegek kezelését, vagy azt módosítani lehet.

2.2. A hyperlipidaemia szerepe az arteria carotis interna atherosclerosisában

A hyperlipidaemia az atherosclerosis fontos rizikófaktor. Az arteria carotis interna ultrahangos követéses vizsgálatai szerint az össz koleszterin, a HDL/össz koleszterin arány, az LDL koleszterin és a triglyceridek szerepe fontos a plaque-ok kialakulásában és növekedésében (Delcker és mtsai 1995, Mathiesen és mtsai 2001). Más vizsgálatok viszont nem találtak szignifikáns összefüggést a lipidek és az arteria carotis stenosisa, ill. ezek progressziója között (Sutton-Tyrrell és mtsai 1993, Liapis és mtsai 2000).

A hyperlipidaemia és az arteria carotisok szűkületének súlyossága közötti összefüggés sem egyértelmű. Fine-Edelstein és mtsai (1994) azt találták, hogy egyéb faktorok mellett az emelkedett koleszterin szint az a. carotis atherosclerosis független kockázati tényezője. Rittoo és mtsai (2001) emelkedett triglycerid és alacsonyabb HDL-koleszterin szintet találtak 70-99%-os stenosisban, míg Wilson és mtsai (1997) a magas koleszterin szint és a carotis

stenosis rizikója között találtak összefüggést, amikor közepesen súlyos és súlyos stenosis ($25\% \leq$) hasonlítottak össze enyhe ($<25\%$) szűkülettel.

2.3. A vérnyomás szerepe az ischaemiás stroke első hetében, a túlélést befolyásoló tényezők

A stroke a leggyakoribb mozgáskorlátozottságot és halált okozó neurológiai betegség. Nagy terhet jelent a családra, a betegre és a társadalomra. Ezért a stroke-on átesett betegek javulását befolyásoló tényezők vizsgálata nagy jelentőségű. A neurológiai tünetek sorsát befolyásolja a stroke típusa (Semplicini és mtsai 2003, Dawson és mtsai 2000, Sumer és mtsai 2003), a tünetek súlyossága (Semplicini és mtsai 2003, Sumer és mtsai 2003), a stroke lokalizációja (Sumer és mtsai 2003) és mérete (Sumer és mtsai 2003). Ezeken kívül vannak befolyásolható, a stroke kimenetelét megváltoztató tényezők is: a testhőmérséklet (Jorgensen és mtsai 1999, Weimar és mtsai 2002), a hyperglycaemia (Bruno és mtsai 1999, 2002, Gentile és mtsai 2003), a vörösvértest süllyedés (Chamorro és mtsai 1995), a thrombocyta szám (O'Malley és mtsai 1995), a szívbetegségek (Sandercock és mtsai 1992, Loores és mtsai 1999, Lai és mtsai 1995) és a hypertonia. Acut stroke-ban a hypertonia szerepével és kezelésével kapcsolatos adatok ellentmondásosak. Közvetlenül az acut stroke kialakulása után a vérnyomás emelkedik (Jorgensen és mtsai 2002, Morfís és mtsai 1997, Harper és mtsai 1994, Sugimori és mtsai 1995), majd 7-14 nap alatt általában spontán csökken (Morfís és mtsai 1997, Harper és mtsai 1994, Sugimori és mtsai 1995). Az emelkedett átlag vérnyomás összefügg a rossz prognózissal, főleg ha az ischaemiás stroke-hoz tudatzavar is társult (Carlberg és mtsai 1993). Acut ischaemiás stroke-ban a felvételnél mért magas vérnyomás (Ahmed és mtsai 2001), a diastoles vérnyomás, az átlagos arteriális nyomás és ennek a változékonysága (Dawson és mtsai 2000) rossz kimenetelt jósol.

A közelmúltban Bath és mtsai (2003) az eddigi eredmények alapján megállapították, hogy a magas vérnyomás ($\geq 140/90$ Hgmm) az akut stroke súlyos kimenetelének független rizikó tényezője.

2. 4. A haemorrhagiás transformatiot befolyásoló tényezők ischaemiás stroke-ban

A haemorrhagiás transformatio az emboliás stroke gyakori komplikációja (Okada és mtsai 1989; Hornig és mtsai 1993) és az akut ischaemiás stroke-ban végzett thrombolysiseknek (Fiorelli és mtsai 1999; Larrue és mtsai 2001). Míg a haemorrhagiás transformatiok (HTr) egy része a neurológiai tünetekben nem okoz rosszabbodást, addig a symptomás intracranialis vérzések súlyosbítják a kimenetelt (Fiorelli és mtsai 1999; Larrue és mtsai 2001). Mivel a HTr ronthatja az akut ischaemiás stroke kimenetelét, ezért fontos, hogy meghatározzuk azokat a kockázati tényezőket, amelyek haemorrhagiás komplikációkhoz vezethetnek. Korábban már vizsgálták a következő paraméterek hatását: systoles (Larrue és mtsai 2001; Castellanos és mtsai 2003) és diastoles (Castellanos és mtsai 2003) vérnyomás, testhőmérséklet (Castellanos és mtsai 2003), korai ischaemiás jelek a koponya CT-n (Larrue és mtsai 1997, 2001; Castellanos és mtsai 2003; Clark és mtsai 1999; Hacke és mtsai 2004; The NINDS t-PA Stroke Study Group, 1997), antikoaguláns kezelés (Castellanos és mtsai 2003), plasma matrix metalloproteinase-9 (Castellanos és mtsai 2003), kor (Larrue és mtsai 1997, 2001; Clark és mtsai 1999), kongesztív szívelégtelenség (Larrue és mtsai 2001), aspirin kezelés az anamnesisben (Larrue és mtsai 2001), valamint a vércukorszint (Lindsberg és mtsai 2003; Bruno és mtsai 2002).

2. 5. Intracraniális haemodynamikai változások súlyos ischemiás stroke-ban.

A vérátáramlás autoregulációja a szervek és az érrendszer azon tulajdonsága, amivel a vérnyomás változása mellett állandó perfúziót biztosít. Valószínűleg az érátmérő változását myogén és anyagcsere folyamatok biztosítják. Az autoreguláció károsodik súlyos fejsérülés során és akut ischaemiás strokeban, így a nem károsodott agyállomány védtelen marad a kóros vérnyomás-változásokkal szemben (Paulson és mtsai 1990, Strandgaard és Paulson 1990). Patkány kísérletekben az ischaemia súlyossága jelentősen befolyásolja az agyi véráramlást (CBF) és a szisztémás artériás nyomás kapcsolatát az ischaemiás területben. Az autoreguláció fokozatosan károsodik, amíg a CBF a normál érték 30%-áig csökken, ez alatt az érték alatt az autoreguláció teljesen megszűnik (Dirnagl és Pulsinelli 1990). Az agyi vérátáramlás autoregulációját biztosító mechanizmusok nem pontosan ismertek. Az infarctus területében oedema alakul ki, növekszik az agy víztartalma, ami befolyásolhatja az agyi autoregulációt. Eddig nem történt olyan vizsgálat, mely ischaemiás stroke-ban *in vivo* TCD-vel vizsgálta az agyi vascularis rezerv kapacitást és hasonlította össze *post mortem* mért agyi víztartalommal.

2. 6. Egyszeri vinpocetine infúzió hatása az agyi véráramlásra chronicus stroke-ban

A vinpocetin csökkenti a thrombocytá aggregációt, növeli a vörösvértest deformálhatóságát, csökkenti a vér viszkozitását, és növeli az agyi véráramlást (Kuzuya 1985, Szobor és Klein 1991, Hayakawa 1992 a,b). Az agyi oxigénkivonás és felhasználás növelése (Bíró és mtsai 1976, Tohgi és mtsai 1990), illetve antioxidáns tulajdonsága (Miyamoto és mtsai 1989), valamint feszültségfüggő Na^+ -csatorna-gátló hatása révén (Ádám-Vizi 2000, Tretter és Ádám-Vizi 1998) neuroprotektív hatása is valószínű (Kiss és Kárpáti 1996).

A vinpocetin *in vitro* hatásainak széles körű vizsgálata mellett számos klinikai vizsgálatot is végeztek a szer *in vivo* hatásainak értékelésére (Nagy és mtsai 1996, 1998), de nem vizsgálták a regionális és globális agyi keringésre, illetve metabolizmusra gyakorolt hatását emberen.

3. Betegek, módszerek

3. 1. Cerebrovascularis rezerv kapacitás hyperlipidaemiás betegekben.

1994 és 1997 között II.a és II.b típusú hyperlipidaemiás betegeket vizsgáltunk. A betegek a lipid szakrendelésről és klinikánk járóbeteg szakrendeléséről kerültek ki. A hyperlipidaemia legalább egy éve ismert volt. A betegek anamnesisében nem szerepelhetett hypertonia, diabetes mellitus és agyi érbetegség. Vérnyomásuk és vércukor szintjük normális volt. Minden betegnél történt arteria carotis Duplex ultrahang vizsgálat (Ultramark 4 Plus, Advanced Technology Laboratories, Bothell, USA), amin legfeljebb enyhe stenosis (<30%) lehetett. Az arteria cerebri media szignifikáns stenosisát a nyugalmi agyi véráramlási sebesség mérésével zártuk ki (Ley-Pozo és mtsai 1990, Rorick és mtsai 1994). Az egészséges kontrollokat is hasonló protokoll szerint vizsgáltuk.

A vizsgálat alatt az arteriás vérnyomást és a szív frekvenciát folyamatosan monitoroztuk. Az acetazolamid teszt előtt a következő laboratóriumi vizsgálatokat végeztük el: össz cholesterolin, triglycerid, LDL-cholesterin, HDL-cholesterin, hemoglobin, hematokrit, vörösvértest szám, fehérvérsejt szám, valamint fibrinogén szint.

Mindkét oldali arteria cerebri mediában mértünk EME TC-2, 64-B (Eden Medizinische Elektronik, Überlingen, Germany) transcranialis Doppler készülékkel. A 2 MHz-es szondát a temporalis ablakra helyeztük. Az arteria cerebri mediában mértük az átlagos véráramlási sebességet nyugalomban, 5, 10- 15 és 20 perccel az intravénás 1000 mg acetazolamide beadását követően (Diamox[®], Lederle Parenterals, Carolina, Puerto Rico, USA) 50 mm mélységben.

Cerebrovascularis reaktivitást és rezerv kapacitást számoltunk. A cerebrovascularis reaktivitást (CVR) minden vizsgált időpontban úgy határoztuk meg, mint az arteria cerebri media felett mérhető átlagos véráramlási sebesség %-os növekedését az acetazolamide beadását követően:

$$CVR = \frac{MCAV_{AZT} - MCAV_{rest}}{MCAV_{rest}} \times 100$$

ahol az $MCAV_{AZT}$ az arteria cerebri media felett mérhető véráramlási sebesség acetazolamide adását követően, $MCAV_{rest}$ a nyugalmi véráramlási sebesség az arteria cerebri media felett.

A maximális %-os növekedését az agyi véráramlásnak acetazolamide adását követően (cerebrovascularis rezerv kapacitás = CRC) a következőképpen számoltuk:

$$CRC = \frac{MCAV_{AZT\ MAX} - MCAV_{rest}}{MCAV_{rest}} \times 100$$

ahol az $MCAV_{AZT\ MAX}$ a maximális agyi véráramlási sebesség az acetazolamide adását követően.

Statisztikai analízis

Az átlagot $\pm$ standard deviációt vagy standard errort adtuk meg minden vizsgált paraméterre. A normál eloszlású paramétereket a megfelelő páratlan T teszttel hasonlítottuk össze. Az ANOVA tesztet használtuk, hogy meghatározzuk a különbséget az arteria cerebri mediában mért átlagos véráramlási sebességben és cerebrovascularis reaktivitasban acetazolamide adását követően a hyperlipidaemiás és a kontroll csoportban. Lineáris és többváltozós regressio analízist végeztünk, hogy meghatározzuk az összefüggést a nyugalmi arteria cerebri media felett mérhető átlagos véráramlási sebesség, a cerebrovascularis rezerv kapacitás és a serum koleszterin, triglycerid, fibrinogen és hematocrit között. Statistica for Windows v. 5.1 (Statsoft Inc. Tulsa, USA) szoftvert használtunk a statisztikai analízishez. A $p < 0,05$ fogadtuk el szignifikánsnak.

3. 2. A hyperlipidaemia szerepe az arteria carotisok atherosclerosisában

A debreceni stroke adatbázist (Berezcki és mtsai 2001) használtuk, ahol a betegeknek több mint 100 paramétere szerepel a következő kategóriákban: anamnesis, rizikó faktorok, klinikai tünetek felvételnél, felvételi laboratóriumi vizsgálatok, ultrahang, CT és/vagy MRI eredmény és diagnózis. A több mint 3500 betegből 1934 akut ischaemiás stroke-os betegnek voltak meg hiánytalanul a carotis ultrahang és lipid (total serum cholesterol és triglycerid szint, melyet közvetlenül a felvétel után éhezést követően mértünk) eredményei. Az 1934 betegből minden rizikófaktor ismert volt 1583 esetben, míg a dohányzással kapcsolatos adatok hiányoztak 332 betegnél. Az arteria carotis interna atherosclerosisát B-mode és duplex UH-val (HP SONOS 2000, Hewlett Packard), 7,5 MHz-es lineáris szondával vizsgáltuk. Az arteria carotisok atherosclerosisának súlyosságát %-ban fejeztük ki és négy csoportra osztottuk: 1.csoport (normális), 2. csoport (<30%-os szűkület), 3. csoport (30-99%-os szűkület) és a 4. csoport (occlusio) (MRC European Carotid Surgery Trial 1991).

Statisztikai analízis

Az össz cholesterol és triglycerid szint eloszlásának normalitását a Saphiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A Kruskal-Wallis ANOVA tesztet használtuk a cholesterol és triglycerid szintek összehasonlítására a négy csoport között. A Pearson chi négyzet tesztet határoztuk meg az összefüggést a carotis szűkület, a nem, a hypertonia, a diabetes és a dohányzás között. Logisztikus regresszióval vizsgáltuk a cholesterol és triglycerid szint, valamint a carotis stenosis súlyossága közötti összefüggést. A Wald statisztikát és annak szignifikancia szintjeit adtuk meg. Az arteria carotis szűkület súlyossága (normál, $\leq 30\%$ -os szűkület, 30-99%-os szűkület, occlusio) volt a függő változó. A cholesterol és triglycerid szint mellett a kor, a nem, a dohányzás és a hypertonia kerültek a modellbe. Mivel a nem és a dohányzás nem voltak független tényezők (a férfiak gyakrabban dohányoztak: férfiak 38,9%, nők 18,4%) két további modellt is alkalmaztunk, kihagyva vagy a dohányzást, vagy a nemet a statisztikai modellből.

A Statistica for Windows v.6 (Statsoft Inc. Tulsa, USA) statisztikai programot használtunk. A $p < 0,05$ fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

3. 3. A vérnyomás szerepe az ischaemiás stroke első hetében, a túlélést befolyásoló tényezők

A stroke és a neuropathologiai adatbázisunkat használva 346 acut ischaemiás stroke beteg túlélését vizsgáltuk. Akiknél a felvételnél készült koponya CT-n vagy az agyboncolás során agyvérzés, hemorrhágiás transformatio vagy subarachnoidealis vérzés derült ki, kizártuk a vizsgálatból.

Beteg beválasztás: első lépésben kiválasztottuk az összes meghalt beteget, akiknek nem volt hiányzó adatuk. A túlélő betegek kiválasztása: ugyanezekből az évekből származó túlélő betegeket ABC sorrendbe rendeztük. A következő lépésben computer segítségével egy random sorszámot rendeltünk hozzájuk. Az első 170 beteget alkotta a túlélő csoportot.

Az acut ischaemiás stroke-os betegek ugyanolyan kezelésben és diagnosztikus protokollban részesültek (koponya CT, EKG, laboratóriumi vizsgálatok, carotis UH, kardiológiai vizsgálat: TTE vagy TEE). Egyik beteg sem részesült thrombolysisben. Súlyos paresis vagy teljes bénulás esetén a betegek mélyvéna thrombosis megelőzésére profilaktikus dózisban kaptak heparint. Napi 5 alkalommal mértünk vérnyomást. A felvételtől a 7. napig mért systoles és diastoles vérnyomást vizsgáltuk. A vérnyomást mindig ugyanazon a karon mértük, és ha az egyik karon magasabb volt, ezt az értéket használtuk. A halál után minden betegnek kórbonctani vizsgálata volt. Az agyat eltávolítottuk és formalinban tároltuk. A macroscopos vizsgálathoz 5-10 mm-es frontalis metszeteket készítettünk az egész agyból. Így azonosítottuk a vérzést, a lacunaris és a territorialis infarctust, valamint az ischaemiás stroke haemorrhágiás transformatioját. A klinikai adatokat összehasonlítottuk a pathologiai

eredményekkel. A valószínű és a biztos cardio-emboliás stroke-ot Kittner és mtsai (1992) kritériumai alapján határoztuk meg.

Az elsődleges kimeneteli változó a túlélés volt, míg a többi változó: a kor, a nem, az anamnesisben szereplő kockázati tényezők (hypertonia, diabetes mellitus, alkoholfogyasztás, dohányzás, TIA, szívbetegségek: pitvarfibrillatio, myocardialis infarctus, szívelégtelenség, angina), felvételtől laboratóriumi eredmények (a felvételt követően egy órán belül: vörös vértest süllyedés, hemoglobin, hematocrit, fehérvérsejt-szám, thrombocytá-szám, serum Na, K, urea, glucose, koleszterin, triglycerid), a kezelés (anticoagulans, thrombocytá aggregatio gátló), a vérnyomás (systoles, diastoles, maximalis systoles, maximalis diastoles a felvételtől a 7. napig) és a kórbonctani eredmények (emboliás eredet (szív), infarctus mérete és lokalizációja). Az infarctust a koponya CT-n és a *post mortem* agymetszeteken mértük és két csoportba osztottuk (kicsi: $\leq 10 \text{ cm}^3$, nagy: $> 10 \text{ cm}^3$, Hornig és mtsai 1993).

Statisztikai feldolgozás

A változók nagy részét változatlan formában, míg a vérnyomás időbeni változását leíró adatokat összegzett paraméterként dolgoztuk fel. Az első hét systoles és diastoles vérnyomás értékeire regressziós egyenest fektettünk. Az eredményt két változóban összegeztük: az első mért vérnyomás érték, és a regressziós egyenes meredeksége.

Egyszerű Cox regressziós modell segítségével azonosítottuk a túlélést szignifikánsan befolyásoló paramétereket. Minden egyszerű modellt kiegészítettünk a folyamatos változók négyzetes feldolgozásával és amennyiben ez javította a modellt, ezt a paramétert használtuk és meghatároztuk a minimális és maximális kockázatokat is. Négy többszörös modellt készítettünk, melyek mindegyike tartalmazta a 4 vérnyomást leíró paramétert (meredekség, meredekség négyzet, első vérnyomás, első vérnyomás négyzet), hogy meghatározzuk a vérnyomás változás szerepét a túlélésre. A túlélést összetettségében vizsgáltuk, többszörös Cox modellt illesztettünk a vérnyomás értékeken kívül az összes korábban említett

paraméterre. Az előre meghatározott változók a kor, a nem és a vérnyomás (meredekség, meredekség négyzet) voltak. A statisztikai analízist a Stata 8.2 (Stata Corporation) programmal végeztük.

3. 4. Az akut ischaemiás stroke haemorrhagiás transformatióját befolyásoló tényezők

Klinikánk neuropathologiai laboratóriumának adatbázisát használva 245 akut ischaemiás stroke-os beteget vizsgáltunk (felvételtkor CT-vel megerősítve). Az elsődleges agyvérzést vagy subarachnoidealis vérzést a felvételtkor készült CT-vel kizártuk. Az akut ischaemiás stroke betegek ugyanolyan terápiás és diagnosztikus protokollban részesültek (koponya CT, EKG, laboratóriumi vizsgálatok, carotis ultrahang, kardiológiai vizsgálat, TTE vagy TEE). A vizsgált betegek rt-PA-t nem kaptak. Akiknek súlyos paresisük vagy plegiájuk volt, mélyvéna thrombosis megelőzésére profilaktikus dózisban subcutan heparint kaptak. Naponta öt alkalommal mértünk vérnyomást. Rögzítettük a maximális systoles és diastoles vérnyomást felvételtkor az első, a harmadik és a hetedik napon. A vérnyomást mindig ugyanazon a karon mértük. Akkor, ha különbség volt a két kar között, a magasabb vérnyomás értéket használtuk. A halált követően boncolás történt és az eltávolított agyat formalinban tároltuk. A macroscopos vizsgálatához 5-10 mm-es frontális metszeteket készítettünk az egész agyból, melyet egy független neuropathologus vizsgált. Ennek a módszernek a segítségével azonosítottuk a vérzéseket, a lacunaris és territorialis infarctusokat és az ischaemiás stroke haemorrhagiás transformatióját. A klinikai vizsgálati eredményeket összehasonlítottuk a pathologiai eredményekkel. A valószínű és a biztos cardioemboliás stroke-ot Kittner és mtsai (1992) kritériumai alapján definiáltuk. Vizsgálataink megbízhatóságát növelendő, chronicus hypertoniát valószínűsítettünk akkor, ha a pathologiai vagy a cardiologiai vizsgálat bal kamra hypertrophiát (Levy és mtsai 1991) igazolt. A független változó a stroke típusa, a függő

változók a következők voltak: kor, nem, kockázati tényezők az anamnesisben (hypertonia, diabetes mellitus, alkoholfogyasztás, dohányzás, TIA, kardiológiai betegségek: pitvarfibrillatio, szívinfartus, cardiomyopathia, angina pectoris), felvételi laboratóriumi eredmények (vörösvértest süllyedés, hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejt szám, thrombocyta szám, szérum Na, K, urea, glucose, cholesterolin, triglycerid), kezelés (anticoagulans, thrombocyta aggregatio gátló), vérnyomás (systoles, diastoles, maximális systoles, maximális diastoles érték a felvételnél az első, a harmadik és a hetedik napon) és a pathológiai eredmények (emboliás eredet (cardialis), az infartus mérete és az infartus lokalizációja). Az infartust a *post mortem* agyszeleteken mértük és két csoportba osztottuk (kicsi: $\leq 10 \text{ cm}^3$, nagy: $>10 \text{ cm}^3$, Hornig és mtsai 1993).

Statisztikai analízis

Regresszió analízist végeztünk, hogy megtaláljuk a legjobb többváltozós modellt, a HTr kialakulását befolyásoló tényezők azonosítására. Ezt egyszerű modellel kezdtük, ahol vizsgáltuk az összes változót, a folyamatos változókat lineáris, logaritmikusan transformált és kategorizált formában is. A vérnyomást az egyes napokon mért vérnyomás értékekre illesztett regressziós görbe meredekségével és metszéspont értékével adtuk meg. A meredekség és a metszéspont értékeket használtuk a statisztikai analízisnél. Azok a faktorok kerültek be a többváltozós modellbe, amelyek az esélyhányados értékeket megduplázták és/vagy significans ($p < 0,05$) hatással voltak az egyszerű modellben. A korra és nemre korrigáltuk az értékeket. A többi változót egyesével adtuk hozzá a modellhez és akkor tartottuk meg, ha javította azt vagy úgy, hogy significans hatást gyakorolt a kimenetelre, vagy pedig aktívan hozzájárult más faktorok significans hatásához. A többváltozós modellben az esélyhányadost korrigáltuk az összes függő változóra. Megvizsgáltuk a kor, a nem és a többi változó interakcióját. A végső modellt a Hosmer-Lemeshow illeszkedésvizsgálat - chi négyzet teszttel ellenőriztük. A statisztikai analízist a Stata 8.2 (Stata Corporation) szoftverrel végeztük.

3. 5. Intracraniális haemodynamikai változások súlyos ischaemiás stroke-ban.

Huszonnégy súlyos, az a. cerebri media területét érintő acut ischaemiás stroke-os beteget vizsgáltunk. A neurológiai és a koponya CT vizsgálatot 72 órán belül végeztük el. Mindkét oldali arteria cerebri mediában mértünk EME TC-2, 64-B (Eden Medizinische Elektronik, Überlingen, Germany) transcranialis Doppler készülékkel. A 2 MHz-es szondát a temporalis ablakra helyeztük. Az arteria cerebri mediában mértük az átlagos véráramlási sebességet nyugalomban, 5, 10- 15 és 20 perccel az intravénás 1000 mg acetazolamide beadását követően (Diamox[®], Lederle Parenterals, Carolina, Puerto Rico, USA) 50 mm mélységben.

A agyi véráramlás maximális %-os növekedését az acetazolamide adását követően (cerebrovascularis rezerv kapacitás = CRC) a következőképpen számoltuk:

$$CRC = \frac{MCAV_{AZT\ MAX} - MCAV_{rest}}{MCAV_{rest}} \times 100$$

ahol az $MCAV_{AZT\ MAX}$ a maximális agyi vérátáramlási sebesség az acetazolamide adását követően, $MCAV_{rest}$ a nyugalmi vérátáramlási sebesség az arteria cerebri media felett.

A cerebrovascularis rezerv kapacitás féltekék közötti asymmetriáját (aCRC) a következőképpen számoltuk:

$$aCRC = \frac{CRC_{kóros\ oldal}}{CRC_{ép\ oldal}}$$

Minden betegnél a halál bekövetkezte után, 18 órán belül kórboncolás történt. Az agy eltávolítása után azonnal 8-8 mintát vettünk mindkét oldalról az a. cerebri media ellátási területéből. A szövetmintákat lemértük, majd 24 órán keresztül 100°C-on szárítottuk. A víztartalmat a következőképpen számoltuk:

$$Vízartalom\ (\%) = \frac{V_1 - V_0}{V_1} \times 100$$

ahol a V_1 a száraz, V_2 a nedves szövetminta tömeg.

Statisztikai analízis

A nyolc minta átlagát kiszámoltuk a féltekékben, és ennek a korrelációját vizsgáltuk az aCRC-vel. A vér pH-t és a vérgáz eredményeket AZT előtt és után páros t-tesztel vizsgáltuk. A korreláció vizsgálathoz Pearson korrelációt és regresszio analízist alkalmaztunk. Statistica for Windows v. 5.1 (Statsoft Inc. Tulsa, USA) szoftvert használtunk. A $p < 0,05$ fogadtuk el szignifikánsnak.

3. 6. Egyszeri vinpocetine infúzió hatása az agyi véráramlásra chronicus strokeban

Tizenkét 55-70 év közötti beteget (8 férfi, 4 nő) vizsgáltunk. A ischaemiás stroke és a vizsgálat között legalább 5 hónap (átlag $\pm$ SD: 13,4 $\pm$ 11,9 hónap) telt el. Az T2 súlyozott MRI kép alapján az a. cerebri media területi infarctus 5 betegben csak féloldali, 7 betegnél kétoldali volt. Az utóbbi betegeknél az egyik oldali károsodás szignifikánsan súlyosabb volt. Mindkét oldali arteria cerebri mediában mértünk EME TC-2, 64-B (Eden Medizinische Elektronik, Überlingen, Germany) transcranialis Doppler készülékkel. A 2 MHz-es szondát a temporalis ablakra helyeztük. A méréseket 500 ml Salsol infúzió beadása után majd másnap 20 mg vinpocetin 500 ml Salsol infúzióban történt alkalmazása után végeztük. Mértük az ACM átlagos véráramlási sebességet és a pulzatilitási indexet [$PI = (\text{systoles csúcssebesség} - \text{diastolés csúcssebesség}) / \text{idő szerint átlagolt áramlási sebesség}$]. Ezekből számoltuk az áramlási sebesség és PI százalékos változását, valamint a károsodott és ellenoldali féltekékben mért értékek arányát. Az statisztikai feldolgozáshoz páros t-tesztet használtunk. A $p < 0,05$ fogadtuk el szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. A cerebrovascularis rezerv kapacitás hyperlipidaemiás betegekben

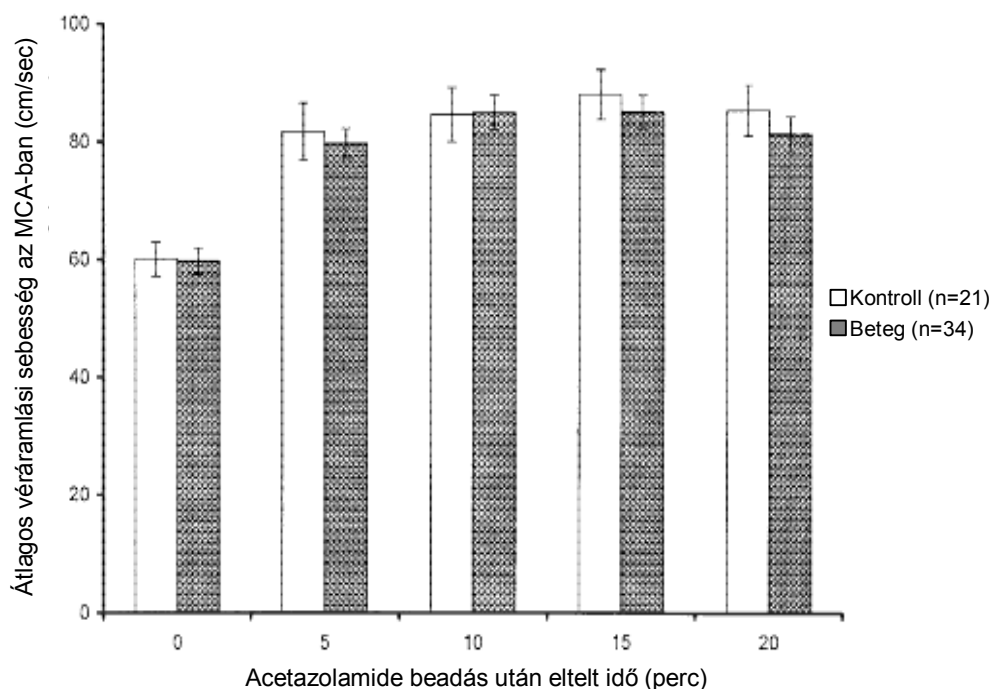
34 hyperlipidaemiás beteget (12 férfi és 22 nő, átlag életkor: $45,5 \pm 11,5$ év) és 21 kontrollt (7 férfi és 14 nő, átlag életkor: $42,5 \pm 15,4$ év) vizsgáltunk.

A laboratóriumi vizsgálatok eredményét az 1. táblázatban összegeztük. Az össz koleszterin, LDL-koleszterin és triglycerid szintek szignifikánsan magasabbak voltak a hyperlipidaemiás betegekben. Nem volt szignifikáns különbség a korban, az arteriás vérnyomásban, a hemoglobin, vörös-, és fehérvérsejt számban, a thrombocyta számban és a fibrinogen szintben a hyperlipidaemiás és a kontroll csoport között. Habár a hematokrit érték a normál tartományon belül volt mindkét csoportban, a különbség szignifikáns volt ($p=0,03$).

1. táblázat A vizsgált betegek laboratóriumi adatai (átlag $\pm$ SD).

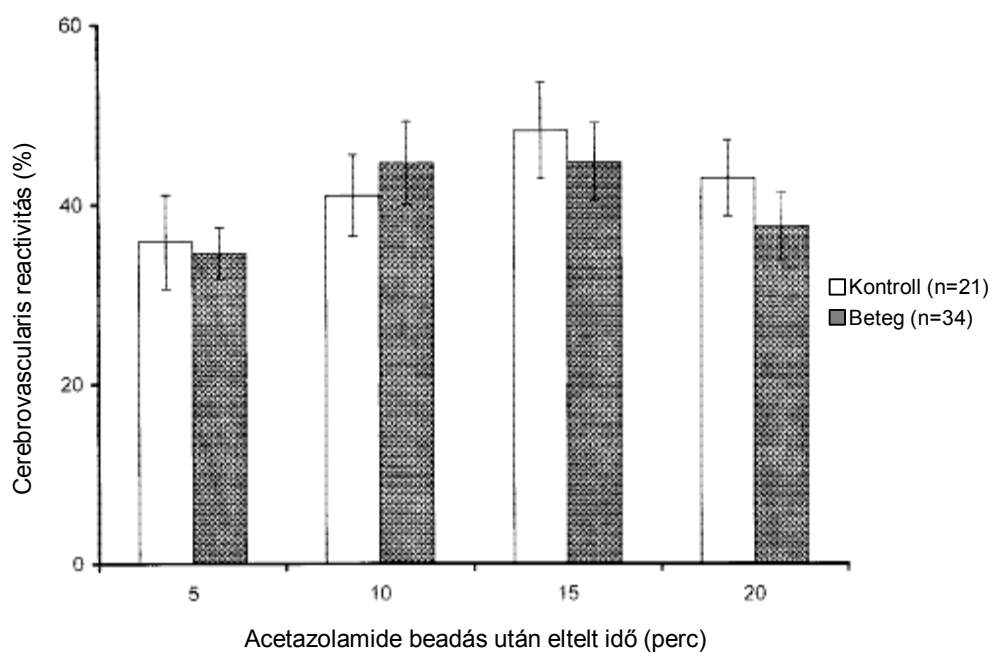
	Kontroll	Hyperlipidaemia
Kor (év)	$42,5 \pm 15,3$	$45,5 \pm 11,5$
Hemoglobin (g/L)	$145,6 \pm 13,4$	$139,31 \pm 11,3$
Hematocrit	$0,44 \pm 0,4$	$0,42 \pm 0,3$ (p<0,05)
Fehérvérsejt szám (G/L)	$6,73 \pm 2,63$	$7,04 \pm 2,47$
Thrombocyta (G/L)	243 ± 41	269 ± 66
Vörös vértest (G/L)	4407 ± 385	4257 ± 398
Fibrinogen (g/L)	$2,84 \pm 0,72$	$2,99 \pm 0,83$
Total koleszterin (mmol/L)	$4,93 \pm 0,73$	$7,73 \pm 1,23$ (p<0,001)
LDL-koleszterin (mmol/L)	$3,27 \pm 0,82$	$5,24 \pm 1,52$ (p<0,001)
HDL-koleszterin (mmol/L)	$1,21 \pm 0,31$	$1,28 \pm 0,33$
Triglycerid (mmol/L)	$1,35 \pm 0,87$	$2,39 \pm 1,4$ (p<0,01)

A nyugalmi értékekhez képest a kontrollokban és a hyperlipidaemiás betegekben is szignifikánsan nőtt az AZT beadását követően az átlagos véráramlási sebesség. Az egyes időpontokban nem volt szignifikáns különbség a hyperlipidaemiás és a kontroll csoport véráramlási sebességei között (1. ábra).



1. ábra Az arteria cerebri mediában (MCA) mérhető átlagos véráramlási sebesség kontrollokban és hyperlipidaemiás betegekben (átlag $\pm$ SE).

Az átlagos véráramlási sebesség értékekhez hasonlóan, a cerebrovascularis reaktivitásban sem volt különbség a kontroll és a betegcsoportok között (2. ábra). Tehát az arteria cerebri mediában mérhető átlagos véráramlási sebességek %-os változása az acetazolamide beadását követően nem különbözik a kontrollok és a hyperlipidaemiás betegek között.



2. ábra A cerebrovascularis reaktivitás (az arteria cerebri mediában mérhető átlagos vérátáramlási sebességek %-os növekedése acetazolamide adása után) kontrollokban és hyperlipidaemiás betegekben (átlag $\pm$ SE).

A rezisztencia ereken mérhető maximális vasodilatációs képesség hasonló volt az egészségesekben és a hyperlipidaemiás betegekben.

Nem volt összefüggés a különböző laboratóriumi paraméterek és a nyugalmi vérátáramlási sebesség, valamint a cerebrovascularis rezerv kapacitás között (2. táblázat).

2. táblázat Regresszió analízis a laboratóriumi adatok és a nyugalmi vérátáramlási sebesség, valamint a cerebrovascularis rezerv kapacitás között.

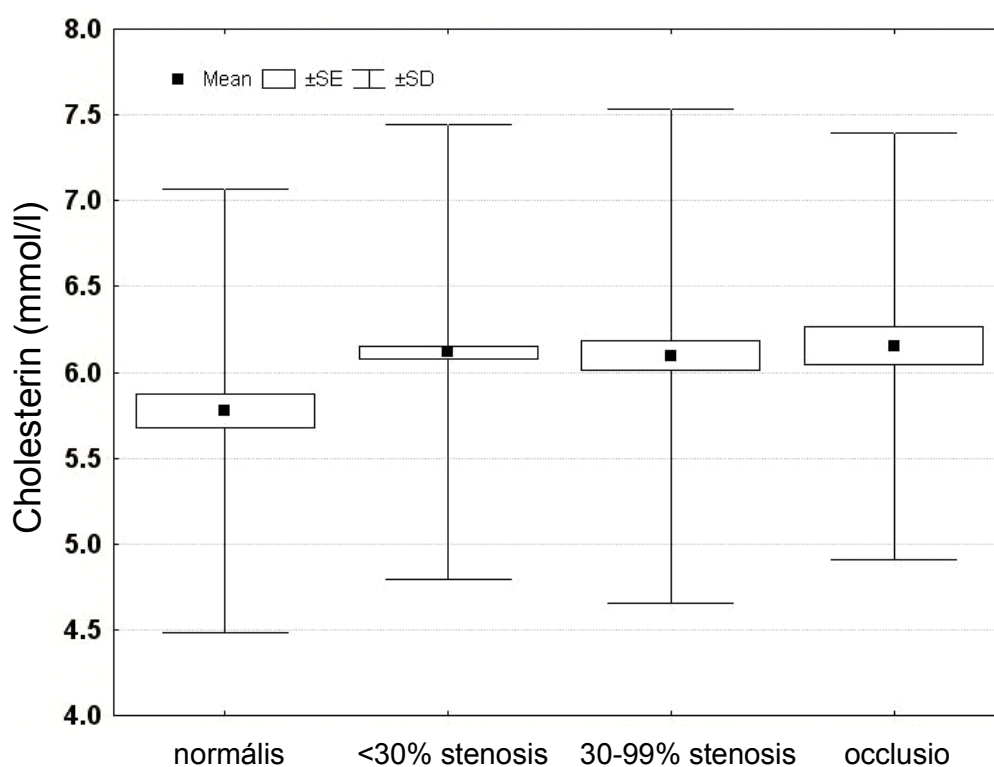
Független változó	Függő változó	
	Átlagos nyugalmi véráramlási sebesség	Cerebrovascularis rezerv kapacitás
Cholesterin	R=0,17, p=0,32	R=0,27, p=0,11
Triglycerid	R=0,02, p=0,98	R=0,003, p=0,98
Cholesterin és triglycerid	R=0,24, p=0,40	R=0,31, p=0,21
Cholesterin, triglycereid és LDL-cholesterin	R=0,17, p=0,87	R=0,41, p=0,23
Fibrinogen	R=0,03, p=0,88	R=0,39, p=0,07
Hematocrit	R=0,13, p=0,45	R=0,08, p=0,64

4. 2. A hyperlipidaemia szerepe az arteria carotis interna atherosclerosisában

Az átlagéletkor $66,9 \pm 12,8$ év (14-98 év, a betegek több mint 99%-a 35 és 94 év között volt). A férfiak (n=1068) fiatalabbak voltak, mint a nők (n=866) ($65,6 \pm 11,8$ és $64,4 \pm 12,8$ év, $p < 0,0001$). A nemek között nem volt különbség a vérnyomásban, a vércukor szintben és a stroke súlyosságában, amit a Mathew skálával (Mathew és mtsai 1972) mértünk. A serum cholesterin szint magasabb volt a nőkben, mint a férfiakban ($6,3 \pm 1,4$ és $5,8 \pm 1,3$ mmol/l, $p < 0,001$), míg a serum triglycerid szint magasabb volt a férfiakban ($1,75 \pm 1,14$ és $1,65 \pm 1,13$ mmol/l, $p = 0,03$). Enyhe, de szignifikáns csökkenés volt a total serum cholesterin szintben a kor előrehaladtával ($p = 0,04$). A csökkenés mértéke 0,042 mmol/l volt évtizedenként. A

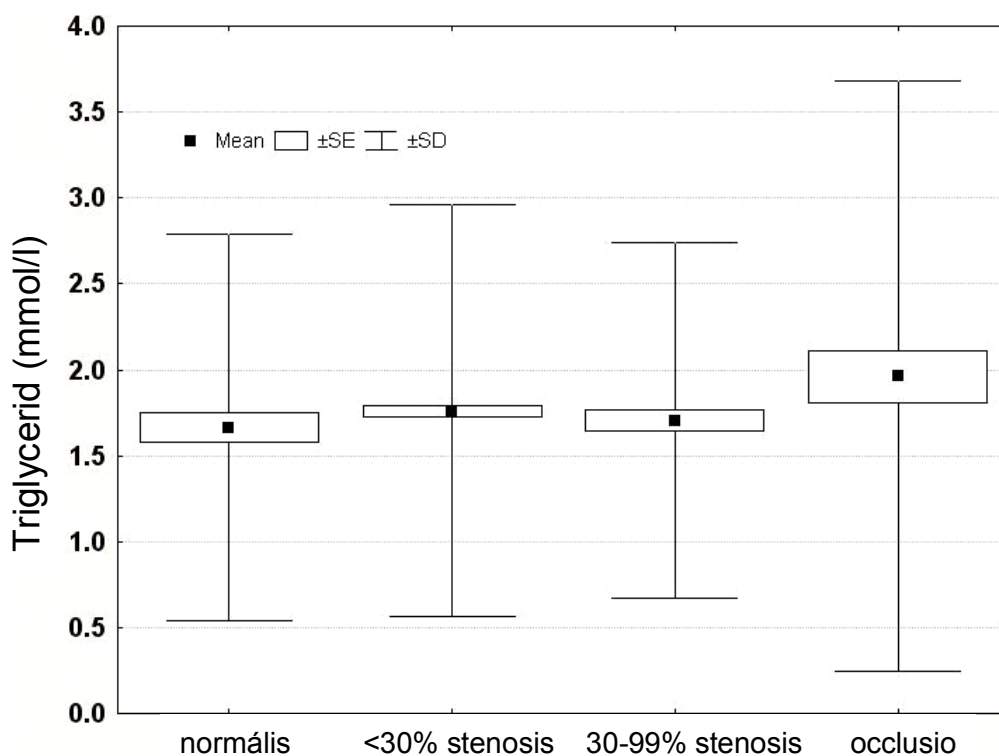
triglycerid szint csökkenése az évek során ennél kifejezettebb volt, 0,139 mmol/l évtizedenként ($p<0,001$).

A különböző súlyosságú atherosclerosis csoportokat összehasonlítva, azok, akiknek nem volt plaque-juk, szignifikánsan alacsonyabb koleszterin szinttel rendelkeztek, mint azok, akiknek bármilyen súlyosságú arteria carotis interna szűkületük volt (3. ábra). A serum koleszterin szint nem különbözött az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos stenosisban és elzáródásban (3. ábra).



3. ábra Az arteria carotis interna stenosisa és a serum koleszterin szint közötti összefüggés (a stenosis súlyosságát %-ban adtuk meg, normális $n=171$, <30% stenosis $n=1335$, 30-99% stenosis $n=300$, occlusio $n=128$, a koleszterin szintet átlag $\pm$ SE és $\pm$ SD adtuk meg, Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,0088$).

Bár az arteria carotis interna occlusio betegeknek magasabb volt a triglycerid szintje, mint a nem occlusio betegeknek, a magas standard deviatio miatt ez a különbség nem volt szignifikáns (4. ábra). A normális, enyhe és közepesen súlyos arteria carotis interna stenosisban a serum triglycerid szint nem különbözött (4. ábra).



4. ábra Az arteria carotis interna stenosisa és a serum triglycerid szint közötti kapcsolat (a stenosis súlyosságát %-ban adtuk meg, normális n= 171, <30% stenosis n=1335, 30-99% stenosis n=300, occlusio n=128, a koleszterin szintet átlag±SE és ±SD adtuk meg, Kruskal-Wallis ANOVA p=0,038).

Szignifikáns különbség volt a négy csoport között a kor ($p<0,001$), a nem ($p<0,001$), a hipertónia ($p<0,05$), a koleszterin ($p<0,01$), a triglycerid ($p<0,05$) és a dohányzás ($p<0,001$) paraméterekben. A teljes logisztikus regressziós modell független kockázati tényezőnek találta az arteria carotis interna atherosclerosisában a kort, a nemet, a dohányzást és az összkoleszterin szintet (3. táblázat). Az eredmények hasonlóak voltak, amikor a dohányzást

hagytuk ki a modellből. Habár a 3. modellben mikor a nemet kihagytuk, az össz koleszterin szint elvesztette statisztikai szignifikanciáját (3. táblázat).

3. táblázat A logisztikus regresszió analízis eredménye az arteria carotis interna stenosisának súlyosságát befolyásoló tényezőkre:

	Modell 1	Modell 2	Modell 3
Paraméterek	(n=1583)	(n= 1915)	(n=1583)
Kor	69.9 (p<0.001)	71.9 (p<0.001)	65.7 (p<0.001)
Nem	18.4 (p<0.001)	39.1 (p<0.001)	-
Dohányzás	34.8 (p<0.001)	-	45.4 (p<0.001)
Hypertónia	1.2 (p=0.27)	0.63 (p=0.43)	0.49 (p=0.48)
Cholesterin	5.5 (p=0.019)	7.9 (p=0.005)	2.5 (p=0.11)
Triglycerid	0.99 (p=0.32)	1.4 (p=0.24)	1.8 (p=0.18)

A Wald statisztika eredményei és a szignifikancia szintek (p) a három modell különböző paramétereire. Modell 1: kor, nem, hypertonia, dohányzás, koleszterin és triglycerid szint. Modell 2: kor, nem, hypertonia, koleszterin és triglycerid szint. Modell 3: kor, hypertonia, dohányzás, koleszterin és triglycerid szint. (n = az esetek száma a különböző modellekben).

4. 3. A vérnyomás szerepe az ischaemiás stroke első hetében, a túlélést befolyásoló tényezők

A 346 akut ischaemiás stroke-os betegből 170 túlélő volt és 176 meghalt. A vizsgált változók értékei a 4. táblázatban találhatók. A túlélők átlagos életkora $71,5 \pm 11,6$ (átlag $\pm$ SD.) és a meghaltaké $71,5 \pm 11,4$ (átlag $\pm$ SD) volt. A halál oka pneumonia (49%), szívelégtelenség (10%), akut myocardialis infarctus (6%) és tüdőembólia (35%) volt. A stroke oldalisága nem befolyásolta a halál kockázatát.

4. táblázat A túlélő és meghalt betegek kiindulási változói. Zárójelben a %-os értékeket adtuk meg. MVT: alsó végtagi mélyvéna thrombosis. TIA=transitoricus ischémias attack, Fvs=fehérvérsejt, a vérnyomás és meredekségének a mértékegysége Hgmm és Hgmm/nap. Az egyszerű Cox regressziós model p értékeit adtuk meg.

Változó		Csoportok		
		Túlélők (n=170)	Meghaltak (n=176)	p
Kor (átlag±SD)		71.5±11.6	71.5±11.4	NS
Követési idő (nap)		12.1±9.2	15.1±19.2	NS
(átlag±SD)				
Nem	férfi/nő	103 (61)/ 67 (39)	107 (61)/ 69 (39)	NS
Hypertonia		97 (57)	118 (67)	NS
Diabetes mellitus		26 (15)	42 (23)	0.003
Dohányzás		46 (27)	44 (25)	NS
TIA		18 (11)	24 (14)	NS
Szívbetegségek	ischemiás	16 (9)	27 (15)	0.014
	szívelégtelenség	3 (2)	23 (13)	0.003
	pitvarfibrilláció	16 (9)	24 (14)	NS
	myocardialis infarctus	10 (6)	12 (7)	0.066
Kezelés	anticoaguláns (MVT megelőzés)	15 (9)	21 (12)	NS
	thrombocyta aggregáció gátló	61 (36)	21 (12)	<0.001
Embóliás eredet (szív)	valószínű/biztos	29 (17)/ 17 (10)	27 (15)/ 33 (19)	NS
Infarctus méret	kicsi/nagy	99 (58)/ 71 (42)	53 (30)/ 123 (70)	0.051
Glucose (átlag±SD)	+ 1 mmol/l	6.7±2.5	7.3±3.4	0.018
Hemoglobin (g/l)	+ 10 g/l	144.3±18.1	148.7±24.4	0.090
Hemoglobin négyzet				0.018
Hematocrit (%)	+ 5%	43.6±4.8	44.4±6.2	0.010
Fvs szám (G/l)	+ 1 G/l	7±2.6	10.3±4.6	<0.001
Fvs szám négyzet				0.006
Thrombocyta (G/l)	+ 50 G/l	239.9±63.7	257.8±79.4	0.004
Vérnyomás	systoles első	158.3±24.9	158.7±30.3	NS
	systoles meredekség	-3±3.8	-3.1±9.7	NS
	systoles meredekség ²			<0.001
	diastoles első	89.4±12	89.3±14	NS
	diastoles meredekség	-1.1±2	-1.2±4.6	NS

Az egyszerű analízis alapján a többszörös modell kiindulási paraméterei a diabetes mellitus (Hazard ratio: 1,7), a szérum glucose (Hr: 1,06), az infarctus mérete (Hr: 1,39), a szívbetegségek (Hr: 1,8), az aspirin kezelés (Hr: 0,28), a fehérvérsejt szám (Hr: 1,24), a hematocrit (Hr: 1,19), a hemoglobin (HR: 0,8) és a thrombocyta-szám (Hr: 1,16) volt. Ezeken kívül csak a systoles vérnyomás meredeksége és ennek négyzete volt még fontos, a kimenetelt befolyásoló tényező. A végső többszörös modell eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

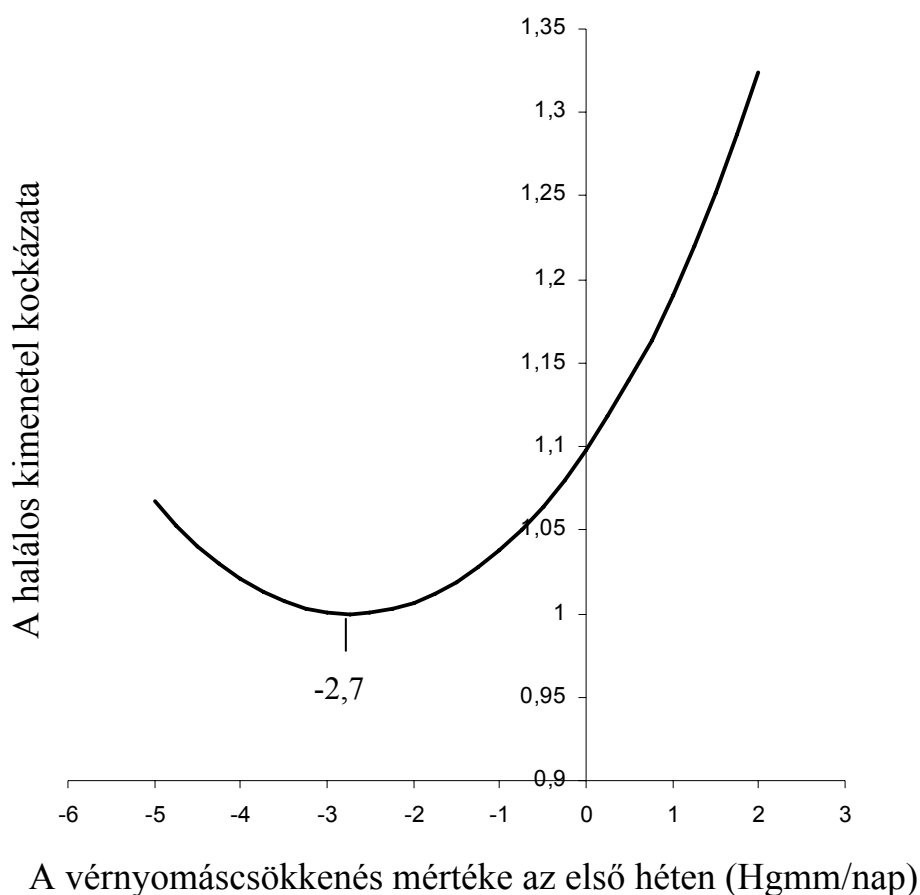
5. táblázat A többszörös Cox regressiós model eredményei. CI=confidencia intervallum.

Minimum: az adott változó értékhez tartozó minimum kockázatot jelenti. RR: vérnyomás

Változó	Hazard ratio	95% CI;	P	Megjegyzés
Systolés RR meredekség (+1 Hgmm/nap)	1.07	1.00-1.15	0.057	Minimum: -2.7
Systolés RR meredekség négyzet	1.01	1.01-1.02	<0.001	Hgmm/nap
Dohányzás (igen vs. nem)	1.66	0.94-2.91	0.080	
Aspirin vs nem kezelt	0.25	0.13-0.48	<0.001	
Anticoaguláns vs nem kezelt	0.60	0.31-1.15	0.122	
Hypertensio (van vs nincs)	1.58	0.94-2.65	0.082	
Szívbetegség (van vs nincs)	1.86	1.17-2.97	0.009	
Szérum glucose (+ 1 mmol/l)	1.11	1.03-1.20	0.007	
Thrombocyta szám (+ 50 G/l)	1.15	1.01-1.32	0.038	

A hypertonia és a felvételnél mért vérnyomás nem független kockázati tényezője a halálos kimenetelnek. A túlélő csoportban a felvételnél mért systoles vérnyomás minden esetben kisebb volt, mint 220 Hgmm, míg a meghaltakban összesen 4 betegnek volt a vérnyomása magasabb, mint 220 Hgmm. A systoles vérnyomásban a napi 1 Hgmm-es növekedés 1,07-szeresére emelte a kedvezőtlen kimenetel kockázatát. A systoles vérnyomás

változás meredekségének a négyzetét használva azt találtuk, hogy a halálos kimenetel kockázata akkor a legalacsonyabb, ha a vérnyomás 2,7 Hgmm-rel csökkent naponta (5. ábra). Ennél kifejezettebb csökkenés vagy esetleg növekedés növelte a halálos kimenetel kockázatát. Figyelembe véve, hogy a felvételtkorai vérnyomás átlagosan 160 Hgmm volt, és az ideális csökkenés 2,7 Hgmm/nap, az optimális systolés vérnyomás 140 Hgmm körüli az első hét végére.



5. ábra A halálos kimenetel kockázatának változása a napi vérnyomásváltozás függvényében az első héten.

A szívbetegségek, különösen az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség szignifikáns, 1,86-szoros kockázatot jelentett a halálos kimenetelre. A vércukor szint 1

mmol/l-es emelkedése 1,11-szeres növekedést, míg a thrombocyta-szám 50 G/l-es emelkedése 1,15-szoros kockázatot jelentett a halálra. Az aspirin kezelés szignifikánsan csökkentette a halálos kimenetel kockázatát.

4. 4. A hemorrhagiás transformatió befolyásoló tényezők

Minden akut ischaemiás stroke-os betegnek (n=245) felvételekor koponya CT készült, amivel a vérzést és a tumort kizártuk. Egyik betegünkönél sem végeztünk thrombolysist és nem alkalmaztunk terápiás dózisban anticoagulans kezelést. Az agyboncolás 175 (71%) betegnél ischaemiás infarktust és 70 (29%) betegnél HTr-t igazolt. Az átlag életkor $71,5 \pm 11,4$ év (átlag $\pm$ SD) és $74,8 \pm 10,2$ év (átlag $\pm$ SD) volt ($p > 0,05$). A betegek klinikai adatait a 6. táblázatban adtuk meg. A halál oka pneumonia (45%), cardialis decompensatio (22,5%), akut myocardialis infarctus (5,8%), tonsillaris beékelődés (3,3%) és tüdőembolia (23,3%) volt, ami nem különbözött a két csoport között. A stroke-kal azonos oldali arteria carotisok szűkülete nem különbözött az ischaemiás stroke-os és a HTr-t mutató betegek között.

Az egyszerű analízis alapján a többváltozós modell kiindulási paraméterei a kor, a nem, a diabetes mellitus, az alkoholfogyasztás, a feltételezett cardialis embolisatio és az infarctus mérete volt. Ezek mellett csak a hypertonia volt fontos befolyásoló tényező. A kor és az emboliás eredetű infarctus között szignifikáns interakció volt. A végső többváltozós modell eredményeit a 7. táblázatban adtuk meg.

6. táblázat Az ischaemiás stroke-os és hemorrhagiás transformatios betegek kiindulási változói. Zárójelben a %-os értékeket adtuk meg. MVT: alsó végtagi mélyvéna thrombosis.

Változók		Kategóriák	
		Infarctus (n=175)	HTr (n=70)
Kor (átlag±SD)		71.5±11.4	74.8±10.2
Halálig eltelt idő (nap) (átlag±SD)		14.1±19.2	10.4±8.1
Nem	férfi/nő	106 (61)/ 69 (39)	40 (57)/ 30 (43)
Hypertónia		118 (67)	42 (60)
Diabetes mellitus		42 (24)	31 (44)
Alkoholfogyasztás	nem/rendszeretlenül/ rendszeresen	64 (37)/ 69 (39)/ 42 (24)	36 (51)/ 25 (36)/ 9 (13)
Dohányzás	nem	98 (56)	43 (61)
	>10	22 (13)	9 (13)
	10-20	26 (15)	8 (12)
	20 <	29 (16)	10 (14)
TIA		24 (14)	5 (7)
Szívbetegségek	nem	83 (47)	16 (23)
	pitvar fibrillatio	24 (14)	29 (41)
	myocardialis infarctus	12 (7)	4 (6)
Vércukor (átlag±SD)		7.3±3.4	8.6±3.2
Kezelés	nem	133 (76)	52 (74)
	anticoaguláns (MVT megelőzés)	21 (12)	6 (9)
	thrombocyta aggregáció gátló	21 (12)	12 (17)
Vérnyomás (átlag±SD)	meredekség/ intercept		
systolés		-2.65±11.12/ 155.4±27.5	3.26±10.82/ 153.4±23.9
diastolés		-1.17±4.92/ 88.1±11.8	2.34±8.73/ 89.4±14.9
csúcs systolés		-6.59±31.23/ 164.3±53.7	1.35±7.50/ 154.6±24.2
csúcs diastolés		-2.69±15.02/ 89.3±25.1	-0.80±4.62/ 89.9±14.1
Pathológia			
emboliás eredet (szív)	nem/ valószínű/ biztos	115 (66)/ 27 (15)/ 33 (19)	26 (37)/ 11 (16)/ 33 (47)
infarctus mérete	kicsi/ nagy	52 (30)/ 123 (70)	12 (17)/ 58 (83)
szív (cardiomyopathia)		56 (32)	21 (30)

7. táblázat Az akut ischaemiás stroke hemorrhagiás transformatióját befolyásoló faktorok a 245 elhalt beteg többváltozós logisztikus regressio modellje alapján. Az „alkalmazható ha” oszlop üres, akkor ha a vizsgált faktor független a többi vizsgált paramétértől. A kor és az embóliás eredetű stroke között volt interakció, $p=0,049$. CI: konfidencia intervallum.

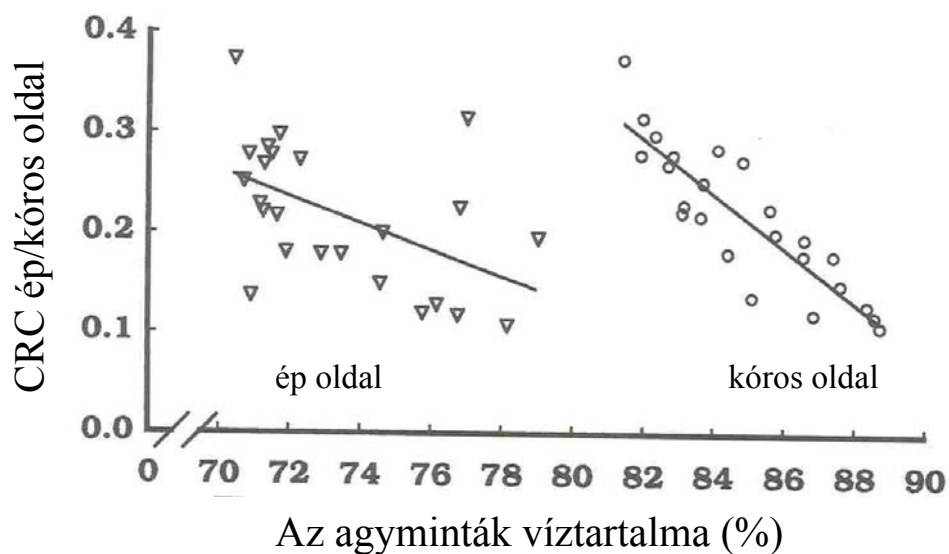
Faktor	Változó	Alkalmazható ha	Odds érték	p érték	95% CI
Kor	+ 1 év	nem embóliás eredetű infarctus	0.992	0.718	0.951-1.035
Kor	+ 1 év	embóliás eredetű infarctus	1.058	0.028	1.006-1.113
		60-éves	1.053	0.927	0.349-3.175
		65-éves	1.455	0.406	0.601-3.523
Embóliás eredetű infarctus	valószínű/ biztos vs nem	70- éves	2.010	0.066	0.955-4.231
		75- éves	2.777	0.006	1.338-5.763
		80- éves	3.836	0.002	1.642-8.962
		85- éves	5.299	0.002	1.844-15.23
Diabetes	igen vs nem		2.831	0.002	1.446-5.541
Alkohol fogyasztás	rendszeretlenül/ rendszeresen vs nem		0.391	0.017	0.181-0.843
Infarctus méret	nagy vs kicsi		2.977	0.008	1.337-6.63
Hypertónia (szív bonclelet)	igen vs nem		0.636	0.221	0.308-1.312

Emboliás eredetű stroke-ban az előrehaladott kor növelte a HTr valószínűségét: ezeket a betegeket évente 7%-os kockázatnövekedés jellemezte, a HTr kockázata 11 évenként megduplázódik. Ezzel szemben a nem emboliás eredetű stroke-ban a kor nem tűnik független rizikófaktornak a HTr-ra. Az emboliás eredet önmagában nem növeli a HTr gyakoriságát, ehhez megfelelő magas életkor szükséges, hogy szignifikánssá váljon. Ez 75 éves korban válik szignifikánssá és e felett a hatás egyre kifejezettebb. Néhány kiválasztott életkor esetében a 7. táblázatban mutatjuk be ezt a hatást.

A felvételtkor és a halál előtt mért serum glucose szint nem különbözött az ischaemiás és a HTr betegek között. ($7,3 \pm 3,4$ és $8,5 \pm 3,2$ mmol/l valamint $8,5 \pm 4,7$ és $9,5 \pm 4,9$ mmol/l). Az anamnézisben szereplő diabetes mellitus a HTr kockázatát háromszorosára növeli, míg az alkoholfogyasztás enyhe védőhatást fejt ki a HTr ellen. A systoles és diastoles vérnyomás értékek nem különböztek az ischaemiás stroke-os és HTr betegek között a felvételtkor, az első, a harmadik és a hetedik napon. Az anamnézisben szereplő hypertonia (a szív boncolási lelettel megerősítve) nem növeli a hemorrhagiás transformatio kockázatát. A nagyméretű infarctusok esetén a HTr kockázata háromszoros volt, összehasonlítva a kisméretű infarctusokéval.

4. 5. Intracraniális haemodynamikai változások súlyos ischemiás stroke-ban.

A 24 beteg *post mortem* vizsgálata során a károsodott félteke víztartalma ($84,85 \pm 11,38\%$, átlag $\pm$ SD) szignifikánsan magasabb volt, mint a nem károsodott féltekében ($73,64 \pm 11,07\%$, $p < 0,03$). Szignifikáns korreláció volt az *in vivo* mért aCRC és a *post mortem* mért átlagos víztartalom között az ép ($r = 0,51$, $p < 0,02$) és károsodott ($r = 0,88$, $p < 0,0001$) féltekékben is (6. ábra).



6. ábra A cerebrovascularis rezerv kapacitás asymmetria és az agyminták víztartalma közötti összefüggés az ép ($r=0,51$, $p<0,02$) és a károsodott ($r=0,88$, $p<0,0001$) oldalon.

4. 6. Egyszeri vinpocetine infúzió hatása az agyi véráramlásra chronicus strokeban

A károsodott oldali ACM-ben nem szignifikánsan csökkent a véráramlási sebesség ($57,1\pm6,3$ vs. $55,8\pm6,2$ cm/s, átlag $\pm$ SD), míg az ellenoldalon nem szignifikánsan növekedett ($56,6\pm3,6$ vs. $58,7\pm5,7$ cm/s) a vinpocetin kezelés hatására. A PI mindkét féltekében emelkedett, kifejezettebben a károsodott oldalon ($22,3\pm9,6\%$ vs. $8,3\pm6,6\%$, $p=0,07$). A félteki asymmetria (károsodott/ellenoldal) változása hasonló tendenciát mutatott, a sebességhányadosok csökkentek ($0,99\pm0,08$ vs. $0,91\pm0,07$, $p=0,07$) vinpocetin kezelés után, míg a PI hányadosok növekedtek ($1,14\pm0,13$ vs. $1,22\pm0,13$)

5. Megbeszélés

5. 1. A cerebrovascularis rezerv kapacitás vizsgálata hyperlipidaemiás betegekben

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a cerebralis vasodilatatio nem különbözik a hyperlipidaemiás és az egészséges kontrollok között. Eredményeink összhangban vannak a korábbi acetazolamide-¹³³Xe belélegzéses módszerek vizsgálati eredményeivel, ahol a kiindulási átlagos vérátáramlás sebesség és a globalis agyi vérátáramlás AZT adása után (cerebrovascularis reactivitas) nem különbözött a kontrollok és a hypercholesterinaemiás betegek között. Rodriguez és mtsai (1994) normális cerebrovascularis reaktivitást találtak 15 familiáris hypercholesterinaemiás betegből 13 esetben.

Az AZT-ről feltételezik, hogy extracellularis acidosist okoz, aminek következménye az agyi arteriolák tágulata. Így az acetazolamide teszt információt ad a cerebralis kiserek működéséről. A korábbi állatkíséretes eredmények és humán neuropathologiai vizsgálatok nem találtak microangiopathiát kísérletes hyperlipidaemia modellekben és hyperlipidaemiás betegekben: spontán hypertoniás állat modellekben igazolták, hogy a hónapokon keresztül alkalmazott cholesteringazdag diéta zsírlerakódást okoz, az agyalapi erek intimájában felszaporodnak a habos sejtek (Yamori és mtsai 1976, Kato és mtsai 1991). A humán neuropathologiai vizsgálatok is összefüggés találtak a szérum cholesterol szint és az agyalapi arteriák atherosclerosis között, míg a kisebb arteriák nem károsodtak (Konishi és mtsai 1993). Ezek alapján vizsgálatunk eredményének egyik magyarázata az, hogy a hypercholesterinaemia a coronáriákhoz hasonló nagyobb méretű agyi ereket károsítja, míg a cerebrovascularis rezerv kapacitás csökkenése a kisebb arteriolák károsodásához kapcsolódik.

Másrésről a hypercholesterinaemia agyi atherosclerosisban kifejtett hatását befolyásolhatja a betegség időtartama is. Fontos figyelembe venni, hogy a hypercholesterinaemia jelenlétének időtartamát nehéz megadni, mivel hosszú ideig

tünetmentes maradhat és gyakran csak laboratóriumi szűrővizsgálaton derül ki. Az általunk vizsgált betegek életkora fiatal (medián: 46 év, 18-70 év között változott), a hyperlipidaemia enyhe és a betegség tartama valószínűleg rövid volt (nincs pontos adat a betegség kezdetéről). Ez is egy lehetséges magyarázata az ép cerebrális kisérfunkciónak. Állatkísérletes adatok alapján a magas zsír, ill. magas koleszterin tartalmú diéta 3-4 év eltelte után okozott az agyi és a coronaria erekben atheroma kialakulást (Mann és mtsai, 1956, Taylor és mtsai 1962). Ugyanez nem volt megfigyelhető a rövidebb időtartamú diéta esetén (Kramsch és mtsai 1968, Bullock és mtsai 1969). A humán vizsgálatok kb. 20 éve fennálló hypercholesterinaemia esetén találtak lipid lerakódást az atheroscleroticus elváltozásokban (Kramsch és mtsai 1968). Ezeket az elváltozásokat a nagyobb elasztikus erekben figyelték meg, nem az agyi arteriolákban (Mathur és mtsai 1963, Ooneda 1986). Tehát a hosszú ideig tartó hypercholesterinaemia a vasodilatatioért felelős resistantia ereket valószínűleg nem, vagy csak igen hosszú idő után károsítja.

5. 2. A hyperlipidaemia szerepe az arteria carotis interna atherosclerosisában

Vizsgálatunk alapján a hypercholesterolaemia az a. carotis interna atherosclerosisának független rizikófaktora. Mivel akut ischaemiás stroke betegeket vizsgáltunk, az eredmények közvetlenül nem alkalmazhatók az átlag populációra. A betegeink nagy részének nem történt LDL és HDL koleszterin szint meghatározása. Ezek ellenére a nagy számú válogatatlan beteg vizsgálata miatt eredményeink megbízhatóan alkalmazhatók az akut ischaemiás stroke-os betegekre. Stroke-on még át nem esett betegeket vizsgálva Magyar és mtsai (2004) szignifikáns összefüggést találtak a koleszterin szint és az arteria carotisok intima media vastagsága között. A nagyszámú akut ischaemiás stroke-os betegünk közül azoknak, akiknek normális volt a carotis ultrahang vizsgálatuk, alacsonyabb volt az összcholesterin szintjük, mint akiknek plaque-juk volt. Akiknek az arteria carotis internájuk

elzáródott, magasabb volt a triglycerid szintjük. A Framingham Heart Study eredményei hasonlóak voltak, ahol az enyhe stenosis (<25%) alacsonyabb össz cholesterinszinttel társult mint a súlyosabb stenosis (25%≤) (Wilson és mtsai 1997). Bár mások szignifikáns összefüggést találtak a magasabb cholesterin szint és az arteria carotis stenosis között (Fine-Edelstein és mtsai 1994), mi nem találtunk összefüggést az összcholesterin szint és az atherosclerosis súlyossága között. Elképzelhető, hogy az atherosclerosis súlyosbodása során a hypercholesterinaemia szerepe változik. A cholesteringazdag lipoproteinek kötődése az arteria fal extracellularis matrixához változik (Wight és mtsai 1996), az atherosclerosis előrehaladtával csökken (Wang és mtsai 2001).

Vizsgálatunkban a kor volt az arteria carotisok atherosclerosisának legkifejezettebb kockázati tényezője. Korábbi vizsgálatokban is a kor kockázati tényező volt az atherosclerosis súlyosbodása (Fine-Edelstein és mtsai 1994, Landray és mtsai 1998, Mathiesen és mtsai 2001) és a plaque-ok növekedése szempontjából (Delcker és mtsai 1995). Azok a vizsgálatok, melyek fiatalabb (45-64 év)(Duncan és mtsai 1997) vagy idősebb (≥60 év)(Sutton-Tyrrell és mtsai 1993) populációt vizsgáltak, nem erősítették meg a kor szerepét. A korral kialakuló atherosclerosis súlyosbodása valószínűleg a rizikó tényezők hosszabb fennállásának következménye (Howard és mtsai 1997).

A korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan (Delcker és mtsai 1995, Fine-Edelstein és mtsai 1994, Landray és mtsai 1998) a mi eredményeink is megerősítik a férfi nem hajlamosító szerepét az atherosclerosisban. Az egyik lehetséges magyarázat a menopausa előtti hormonális különbség a nemek között. Bár patkány kísérletek az ösztrogén védő hatását igazolták focalis agyi ischaemiában, menopausa utáni nőket vizsgálva nem erősítették meg a hormonkezelés védő hatását primer (Simon és mtsai 2001) és secunder (Viscoli és mtsai 2001) stroke prevencióban.

A dohányzás is az arteria carotis interna szűkületének és a plaque-ok gyakoriságának fontos rizikófaktor a mi vizsgálatunkban és a korábbi vizsgálatokban is (Delcker és mtsai 1995, Sutton-Tyrrell és mtsai 1993, Fine-Edelstein és mtsai 1994, Wilson és mtsai 1997, Landray és mtsai 1998). A dohányzás hatása számos eltéréssel magyarázható. Megváltoztatja a haemostasis faktorokat (FitzGerald és mtsai 1988), a vér lipideket (McGill 1988, Mjos 1988), felgyorsítja az atherosclerosist (McGill 1988) és megváltoztatja az endothel funkciót (Zeiher és mtsai 1995, Celermajer és mtsai 1993).

Bár a hypertonia a stroke fontos rizikófaktor és a vizsgálatok jó része a hypertoniát az atherosclerosis független rizikó tényezőjének találta (Delcker és mtsai 1995, Sutton-Tyrrell és mtsai 1993, Fine-Edelstein és mtsai 1994, Wilson és mtsai 1997), mi nem figyeltünk meg összefüggést a hypertonia és az arteria carotis stenosis súlyossága között. Az lehetséges ok, hogy a hypertoniát mi az anamnesis alapján definiáltuk, a hypertonia kezelt volt és a hypertonia pontos időtartama általában nem volt ismert.

5. 3. A vérnyomás szerepe az ischaemiás stroke első hetében, a túlélést befolyásoló tényezők

Vizsgálatunk fő eredménye, hogy acut ischaemiás stroke-ban a vérnyomás óvatos csökkentése az első hét során akkor is indokolt, ha a felvételkedori systoles érték nem kiugróan magas (160 Hgmm körüli). A korábbi vizsgálatok nagy része csak a felvételkedor mért vérnyomást használta, így az irodalomban nem szerepel adat arról, hogy a vérnyomás változása a stroke utáni napokban hogyan befolyásolja a kimenetelt. Ez alól csak azok a vizsgálatok kivételek, amelyek különböző vérnyomáscsökkentők hatását vizsgálták. Mi a kimenetel szempontjából csak a túlélés, ill. a halálos kimenetelt vizsgáltuk és nem állt szándékunkban a túlélők állapotát vizsgálni.

A keresztmetszeti vizsgálatoknak korlátai vannak. Ez a megközelítés nem teszi lehetővé, hogy a különböző kezelések hatását vizsgáljuk. Ennek ellenére eredményeink megerősítették az aspirin hatását a halálos kimenetel csökkentésében, megerősítve a korábbi CAST (1997) és IST (1997) vizsgálatokat.

A vérnyomás kezelése akut stroke-ban még mindig nem tisztázott. A túlélésre akkor legjobb az esély, ha a vérnyomás az első hét végére 140 Hgmm-re csökken. Az ennél kifejezettebb vagy mérsékeltebb változás a vérnyomásban, rontja az akut stroke túlélésének az esélyét. A korábbi javaslat az volt, hogy ne kezeljük a vérnyomást, ha az nem kifejezetten magas (systoles vérnyomás kisebb, mint 220 Hgmm) (The European Ad Hoc Consensus Group, 1996, Hacke és mtsai 2003). Ezt azzal magyarázzák, hogy az agyi autoregulatio kimerül akut ischaemiás stroke-ban. Az ischaemiás mag körüli penumbrában a véráramlás határértéken van, ami kritikus szint alá csökkenhet a vérnyomás csökkentésekor. Ennek ellenére egyre több eredmény támasztja alá, hogy a magas vérnyomás növeli a halál és a rosszabb kimenetel kockázatát akut stroke-ban (Dawson és mtsai 2000, Ahmed és mtsai 2001, Bath és mtsai 2003, Leys és mtsai 1995, Willmot és mtsai 2002, Dandapani és mtsai 1995). SPECT (Butterworth és mtsai 1998) és Doppler (Dyker és mtsai 1997, Rashid és mtsai 2002) vizsgálatok szerint enyhe vérnyomáscsökkentés nem eredményez agyi vérátáramlás csökkenést. Mi több, a magasabb systoles vérnyomás növeli az agyoedema, a korai stroke ismétlődés és a halál kockázatát (Leonardi-Bee és mtsai 2002). Ritkábban alakul ki agyoedema, ha a vérnyomáscsökkenés kifejezettebb (Chamorro és mtsai 1998).

Az egyszerű modellben az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség 1,7-2-szeres, míg a pitvarfibrillatio 1,4-szeres kockázatot jelentett a halálos kimenetelre. A többszörös modellben a szívbetegségek magasán szignifikánsan befolyásolták a halálos kimenetelt. Ezek az eredmények megerősítették azokat a korábbi megfigyeléseket, ahol a pitvarfibrillatiót (Sandercock és mtsai 1992, Lin és mtsai 1996, Candelise és mtsai 1991), a szívelégtelenséget

(Loor és mtsai 1999, Friedman és mtsai 1994, Olsson és mtsai 1990) és a szívinfarktust (Lai és mtsai 1995) a halálos kimenetel független kockázati tényezőinek találták stroke-ban. Egyrészt a szívelégtelenség és a pitvarfibrillatio csökkenti a szív pumpa funkcióját és amellet, hogy a cardiogen stroke-ok nagyobb méretű infarktust okoznak (Sandercock és mtsai 1992, Candelise és mtsai 1991), tovább csökkentik a vérátáramlást az ischaemiás, még élő agyszövetben. Másrészt, a pitvarfibrillatióban (Kaarisalo és mtsai 1997) és ischaemiás szívbetegségben vagy szívelégtelenségben szenvedők, nagyobb valószínűséggel szenvednek hirtelen szívhalált.

A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a vércukor emelkedés növelte a halálos kimenetel kockázatát (Gentile és mtsai 2003, Jorgensen és mtsai 1994, Moulin és mtsai 1997, Weir és mtsai 1997). A hyperglykaemiához társuló rosszabb kimenetel okai a szöveti acidosis (Wagner és mtsai 1992, Marsh és mtsai 1986), a vér-agy gát sérülése (Deitrich és mtsai 1993), a károsodott agyi anyagcsere (Levine és mtsai 1988, Li és mtsai 2000) és a fokozott oedema kialakulás (de Courten.-Myers és mtsai 1989, Berger és mtsai 1986).

Eredményeink alapján az emelkedett thrombocyta szám is fokozza a halálos kimenetel kockázatát. Ez ellentmondónak tűnik a korábbi vizsgálatokkal, ahol az alacsony thrombocyta szám volt összefüggésben a halálos kimenetel kockázatával (O'Malley és mtsai 1995, D'Erasmus és mtsai 1990, 1993). Ezekben a vizsgálatokban a stroke kialakulása utáni 48 órán belül határozták meg a thrombocyta számot, míg a mi vizsgálatunkban ez a felvételt követő egy órán belül történt meg. A stroke kialakulása után a thrombocyták rögzíthetnek a penumbrát és az infarctus területét ellátó erekben, így növelik az infarctus méretét. Ennek következménye a neurológiai tünetek rosszabbodása és a rosszabb kimenetel (D'Erasmus és mtsai 1993).

5. 4. A haemorrhagiás transformatió befolyásoló tényezők

A HTr független rizikófaktorának a 75 éves kor feletti embóliás stroke-ot, a diabetes mellitust és az infarctus méretét találtuk.

Okada és mtsai (1989) szerint a cardioemboliás stroke 70 év felett magas haemorrhagiás transformatio rizikót jelent, a fiatalabbakkal összehasonlítva. A cardiogen embolus gyakran feloldódik az ischaemiás stroke-ot követő néhány napban (Molina és mtsai 2001), ami nem csak az agyállomány károsodását, de az érfal károsodását is okozza (Del-Zoppo és mtsai 1998). Ennek lehetséges magarázata a reperfusio/hyperperfusio és a vérnyomás helyreállása, ami további károsodást vagy a microvascularis endothel rupturáját okozza (Del-Zoppo és mtsai 1998) és ez a hatás növekszik a kor előrehaladásával.

Az rt-PA kezelt betegekben a diabetes mellitus (Demchuk és mtsai 1999, Jaillard és mtsai 1999) és a hyperglycaemia (Brumo és mtsai 2002, Demchuk és mtsai 1999, Lindsberg és mtsai 2003) is a HTr kockázati tényezője. Az általunk vizsgált HTr betegekben a serum glucose szint kissé magasabb volt, de nem volt független HTr kockázati tényező, hasonlóan a korábbi megfigyelésekhez (Castellanos és mtsai 2003, Larrue és mtsai 1997, Molina és mtsai 2001). A diabetes mellitus megháromszorozta a HTr kockázatát. Azt is feltételezzük, hogy nem az aktuálisan magasabb vércukor szint, hanem a chronicusan emelkedett serum glucose növeli a HTr kockázatát. Diabetes mellitusban szenvedő betegek plaque-jaiban az érfal simaizom apoptosisa fokozott és a simaizom sejtek mennyisége csökkent (Fukumoto és mtsai 1998). A kóros collagen szintézis (Hussain és mtsai 1996) és a fokozott matrix metalloproteinase activitas (Uemura és mtsai 2001) további károsodást okoz az endotel lamina basalisában (Romanic és mtsa 1994), súlyosbítva az érfal szerkezetének a károsodását. Diabeteses betegekben az endogen antikoaguláns hatás csökkent (Hafer-Macko és mtsai 2002, Ceriello és mtsai 1990), míg a koaguláns (Ceriello és mtsai 1990) és a plazminogén aktivátor inhibitor-1 aktivitás emelkedett (Pandolfi és mtsai 200). Ezek a pathologiai elváltozások a

kiserek diffúz károsodását okozzák, valamint tovább növelik az infarctus méretét és a HTr veszélyét.

Nem találtunk arra vonatkozó adatot az irodalomban, hogy az alkoholfogyasztásnak szerepe van a HTr-ben. Az a megfigyelés, hogy az alkoholfogyasztás minimális védelmet nyújt a HTr ellen óvatosan kezelendő. Az alkoholfogyasztással kapcsolatos szokásokról a betegek hozzátartozói adtak információt és mind mennyisége, mind gyakorisága alá, vagy túlbecsült lehet, a megbízhatóság kérdéses.

Bár feltételezik, hogy a chronicus hypertonia a HTr rizikó tényezője (Larrue és mtsai 2001, Castellanos és mtsai 2003, Lindsberg és mtsai 2003), a nagy esetszámú vizsgálatok nem erősítették meg ezt a megfigyelést (Larrue és mtsai 1997, The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997, Molina és mtsai 2001, Jaillard és mtsai 1999). A mi megfigyeléseink is hasonlóak, a hypertonia nem növelte a HTr kockázatát acut ischaemiás strokeban.

Vizsgálatunk egyik limitáló tényezője volt, hogy nem tudtuk a különböző típusú haemorrhagiás transformatiókat vizsgálni, mivel ebben az esetben a minták mérete túl kicsi lett volna. Nem volt lehetőségünk sorozat CT és echogradiens MRI vizsgálatok végzésére sem, hogy meghatározhassuk a HTr kialakulásának idejét és diagnosztizálhassuk a microvérzéseket. Mivel vizsgálatainkat elhalt betegeken végeztük, ezek az eredmények nem alkalmazhatók közvetlenül a túlélőkre. Vizsgálatunk erőssége is ugyanez, mivel nem csak a betegek klinikai adatait dolgoztuk fel, hanem a szív-, ér-, és agyboncolás eredményeit is. Ez az összetett megközelítés lehetővé tette az infarctus jellegzetességeinek pontos meghatározását (pl. haemorrhagiás transformatio) és lehetőség nyílt a *pre mortem* klinikai és laboratóriumi adatok összehasonlítására is. Az agy patológiai vizsgálata egyedülálló lehetőség arra, hogy diagnosztizáljuk azokat a haemorrhagiás transformatiókat is, amelyek *klinikai tünetek nélkül alakultak ki*. A kliniko-patológiai megközelítés növelte vizsgálatunk megbízhatóságát.

5. 5. Intracraniális haemodynamikai változások súlyos ischaemiás stroke-ban.

Vizsgálatunkban az emelkedett kóros/ép oldali cerebrovascularis rezerv kapacitás asymmetriához nagyobb víztartalom és rosszabb prognózis társult. Valószínűleg összefüggés van az oedema mérete és a vasoreaktivitás csökkenése között. Eredményeink arra utalnak, hogy az oedema közvetlen az arteriolákra gyakorolt nyomó hatása fontos tényező a stroke akut fázisában. Súlyos fejsérültekben az emelkedett intracranialis nyomásfokozódás jól korrelál a TCD-vel mért haemodynamikai paraméterekben (Voulgaris és mtsai 2005). Subdurális haematoma műtéti megoldása után a TCD-vel mért pulsatilitási index (PI) és az agyi áramlási sebesség értékek javultak (Meyer és mtsai 2005). Acut stroke-ban is az intracraniális nyomásfokozódás emelkedett PI és csökkent agyi áramlási sebességet okoz, mely az oedema csökkentő kezelésre javul (Treib és mtsai 1998). E mellett az arteriolák fala is oedemás lehet, a K^+ kiáramlás és a Na^+ valamint víz beáramlása vasoparalysist és csökkent vasoreaktivitást okoz: az agyoedema súlyossága korrelál a CRC csökkenés mértékével. Az eredményeink felvetik a CRC mérésének prognosztikus jelentőségét súlyos stroke-ban.

5. 6. Egyszeri vinpocetine infúzió hatása az agyi véráramlásra chronicus strokeban.

E vizsgálatban tapasztalt tendenciák utalhatnak arra, hogy post-stroke betegek károsodott, ill. ellenoldali féltekéjében az ACM területének arteriolái másként reagálnak a vinpocetinre (a károsodott félteke ACM területén a perifériás érellenállást növelve).

Stroke-betegeken TCD-vel általában két fontos paramétert vizsgálnak: a véráramlás sebességét és a pulzatilitási indexet (PI) (Gosling és King 1974). Mindkét paramétert számos tényező befolyásolja, beleértve a distalis erek rezisztenciáját (Förstl és mtsai 1989), a szív kontraktilitását (Isaka és mtsai 1994), az aortainsufficienciát (Kuwabara és mtsai 1992), a megnövekedett intracranialis nyomást (Provinciali és mtsai 1990), a cerebrális

microangiopathiát (Ries és mtsai 1993). Általában a PI növekszik, ha nő a distalis vascularis rezisztencia (Newel és Aaslid 1992). A vinpocetin-infúzió megnövelte a pulzatilitási indexet mindkét féltekében, mégpedig valamivel jelentősebben az érintett oldali ($22,3 \pm 9,6\%$), mint az ellenoldali féltekében ($8,3 \pm 6,6\%$). Mivel a pulzatilitási indexet befolyásoló tényezők nem változtak a kezelés előtt és után, feltételezhető, hogy a változásért a vizsgált szer a felelős.

6. Összefoglalás, megfigyeléseink gyakorlati jelentősége

A duplex ultrahang és a transcranialis doppler (TCD) vizsgálat könnyen elvégezhető, nem invázív és jól kombinálható más vizsgálati módszerekkel (PET, SPECT és *post mortem*).

A rövid ideje fennálló hypercholesterolaemiában az intracranialis ereinek rutin provokációs TCD vizsgálata nem szükséges. Az arteria carotisok B-mode ultrahang vizsgálata megerősítette a hypercholesterolaemia szerepét az ezeket az ereket szűkítő plaque-ok kialakulásában. A hyperlipidaemiás betegek nyaki nagyereinek ultrahangos szűrése és nyomon követése fontos vizsgáló módszer a cerebrovascularis diagnosztikában és a stroke prevencióban.

Acut ischaemiás stroke-ban az enyhe vérnyomás csökkenés, ami az első hét végére kb. 140 Hgmm-t ér el jelenti a legjobb esélyt a túlélésre. Ez az eredmény ellentétben van azzal a korábbi ajánlással, miszerint akut stroke-ban a systoles vérnyomás csak 220 Hgmm felett csökkentendő. A kérdés fontossága miatt további vizsgálatok szükségesek.

A cerebrovascularis rezerv kapacitás csökkenése összefügg az akut stroke következtében kialakult ödémával. Az ödéma nagysága befolyásolja az akut stroke kimenetelét, így a CRC vizsgálatnak prognosztikai jelentősége lehet.

A 70 éves kor felett kialakuló embóliás stroke-ot, az infarctus méretét és a diabetes mellitust találták rizikófaktornak hemorrhagiás transzformáció szempontjából. Ha ilyen társult betegség van akut stroke-ban, akkor fokozottan kell ügyelni a Ht-ra illetve az antikoaguláns kezelést óvatosan kell indikálni.

A TCD vizsgálat alkalmas lehet az agyi véráramlást befolyásoló gyógyszerek (pl. vinpocetin) hatásának a vizsgálatára. Chronicus stroke-ban a PET vizsgálatok növekedett glükóz extrakciót találtak elsősorban az ép agyszövetben, melyben szerepe lehet a TCD-vel megfigyelt áramlási átrendeződésnek is.

6.1. Summary

The duplex and transcranial ultrasound examination is a simple and non-invasive method which can be combined with other examinations (PET, SPECT, *post mortem*).

Based on our results the provocation TCD examination of the intracranial arteries in hypercholesterolaemia is not necessary. The B-mode ultrasound examination of the carotid arteries confirmed the role of hypercholesterolaemia in the plaque formation of these arteries. The carotid ultrasound is important in the screening and follow up of hyperlipidaemic patients, and in the cerebrovascular diagnostics and stroke prevention.

In acute ischemic stroke a mild decrease of the blood pressure to 140 mmHg by the end of the first week is associated with the highest change to survive. This observation does not confirm the previous recommendation, to decrease blood pressure only if it is higher than 220 mmHg. Because of this, further studies are needed.

Combining the TCD and pathological examination, we find correlation between cerebrovascular reserve capacity and the severity of oedema in acute stroke. As the severity of the oedema influences the outcome, the examination of the CRC may have prognostic significance.

Based on our results the risk of haemorrhagic transformation is the embolic stroke over the age 70 years, the size of the infarct and diabetes mellitus. If these disorders are present, anticoagulation therapy should be introduced cautiously.

The TCD examination may be useful to monitor the effects of drugs that influence cerebral blood flow (e.g. vinpocetine). PET examination of chronic stroke patients found increased glucose extraction especially in the surviving brain tissue, which can partly be the result of the redistribution of blood flow evaluated by TCD.

7. Irodalomjegyzék

1. Ádám-Vizi V.: a Na⁺-csatorna-gátlók neuroprotektív hatása ischaemiában: az ischaemia patomechanizmusának elméleti alapjai. *Orv.Hetil.*, 2000, 141,1279-1286.
2. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, et al: Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke* 1995;26:956-960.
3. Ahmed N, Wahlgren G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. *J Intern Med.* 2001;249(5):467-73.
4. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens.* 2003;21(4):665-72.
5. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, et al: Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart diseases and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994;25:814-820.
6. Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Fülesdi B, Csiba L. The Debrecen Stroke database: demographic characteristics, diagnostic procedures and outcome in 3556 patients with acute cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* 2001;187(suppl 1):S192-S193.
7. Berger L, Hakim AM. The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke.* 1986;17:865-871.
8. Bíró, K., Kárpáti, E., Szporny, L.: Protective activity of enthyl apovincamate on ischaemic anoxia of the brain. *Arzneimittel-Forschung*, 1976,26,1918-1920.
9. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology.* 1999;15;52(2):280-4.

10. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;10;59(5):669-74.
11. Bullock BC, Clarkson TB, Lechner NMD, et al: Atherosclerosis in Cebus albifrons monkeys, III: clinical and pathologic studies. *Exp Mol Pathol* 1969;10:39-62.
12. Butterworth RJ, Cluckie A, Jackson SH, Buxton-Thomas M, Bath PM. Pathophysiological assessment of nitric oxide (given as sodium nitroprusside) in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(3):158-65.
13. Candelise L, Pinardi G, Morabito A. Mortality in acute stroke with atrial fibrillation. The Italian Acute Stroke Study Group. *Stroke*. 1991 Feb;22(2):169-74.
14. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 1993;24(9):1372-5.
15. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997 Jun 7;349(9066):1641-9.
16. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(1): 40-6.
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.

18. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33: 163-167.
19. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29(9):1850-3.
20. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P, Tolosa E. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke*. 1995;26(4):573-6.
21. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019-26.
22. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, et al: Transcranial Doppler may reveal asymptomatic cerebral vasculopathy in systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:178-181.
23. Csiba L, Valikovics A, Fulesdi B, et al: Noninvasive diagnostics of impairment of cerebral hemodynamics in patients with stroke-risk factors. In Klingerhofer, Bartels, Ringelstein, eds: *New trends in Cerebral Hemodynamics and Neurosonology*. Amsterdam, 1997, p. 576-583.
24. Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, et al: A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992;23:15-19.
25. Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan R. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral haemorrhage. *Stroke*. 1995;26:21-24.
26. Dawson SL, Manktelow BN, Robinson TG, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke*. 2000;31(2):463-8.

27. de Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Fatal strokes in hyperglycemic cats. *Stroke*. 1989;20:1707-1715.
28. Deitrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993;24:111-116.
29. Del Zoppo GJ, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:1-9.
30. Delcker A, Diener HC, Wilhelm H. Vascular risk factors for atherosclerotic plaque progression in carotid artery. *Int Angiol* 1995;14(4):339-45.
31. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, Linda Chi T, Hu W, Wein TH, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(1): 34-9.
32. D'Erasmus E, Acca M, Pisani D, Volpe MS. Neurological state, infarct size and clinical outcome are related to early platelet count decrease in stroke. *Gerontology*. 1993;39(5):276-9.
33. D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med*. 1990 Jan;227(1):11-4.
34. Dirnagl U, Pulsinelli W. Autoregulation of cerebral blood flow in experimental focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10(3):327-36.
35. Duncan BB, Metcalf P, Crouse JR 3rd, Li R, Sharrett AR, Tegeler C, Tyroler HA, Heiss G. Risk factors differ for carotid artery plaque with and without acoustic shadowing. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *J Neuroimaging* 1997;7(1):28-34.

36. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28(3):580-3.
37. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, et al: Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. A Transcranial Doppler study. *J Clinical Ultrasound* 1997;25:383-389.
38. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44(6):1046-50.
39. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999; 30(11): 2280-4.
40. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am. Heart J* 1988;115:267-271.
41. Friedman P. Predictors of survival after cerebral infarction: importance of cardiac factors. *Aust N Z J Med*. 1994 Feb;24(1):51-4.
42. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5: 29-35.
43. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al: Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.
44. Gentile NT, Seftcheck M, Martin R. Blood glucose control after acute stroke: a retrospective study. *Acad Emerg Med*. 2003;10(5):432.
45. Gur AY, Bova I, Bornstein NM: Is impaired vasomotor reactivity a predictive factor for stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996;27:2188-2190.

46. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M; European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(4):311-37.
47. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363(9411): 768-74.
48. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA, et al. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes* 2002; 51: 1957-1963.
49. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke.* 1994;25(9):1726-9.
50. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneimittel-Forschung*, 1992, 42, 425-427.
51. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneimittel-Forschung*, 1992, 42, 281-283.
52. Hornig CR, Bauer T, Simon C, Trittmacher S, Dorndorf W. Hemorrhagic transformation in cardioembolic cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24(3): 465-8.
53. Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O'Leary DH. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) investigators. *Stroke* 1997;28(9):1693-701.
54. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 60-69.

55. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke* 1999; 30(7): 1326-32.
56. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1977-84.
57. Jorgensen HS, Nakayama H, Christensen HR, Raaschou HO, Kampmann JP, Olsen TS. Blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):204-9.
58. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression. *Lancet*. 1994;16;344(8916):156-9.
59. Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1999;30(10):2008-12.
60. Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):311-5.
61. Kaste M, Koivisto P: Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1988;19:1097-1100.
62. Kato H, Tokunaga O, Watanabe T, et al: Experimental cerebral atherosclerosis in the rabbit: scanning electron microscopic study of the initial lesion site. *Pathol Res Pract* 1991;187:797-805.
63. Kiss B., Kárpáti E.: Vinpocetin hatásai, hatásmechanizmusa. *Act. Pharmaceut. Hung.*, 1996, 66, 213-224.

64. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhim S, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992;42(2): 299-302.
65. Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al: Association of serum total cholesterol, different types of stroke and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita pathology study. *Stroke* 1993;24:954-964.
66. Kramsch DM, Hollander W: Occlusive atherosclerosis disease of the coronary arteries in monkey (*Macaca irus*) induced by diet. *Exp Mol Pathol* 1968;9:1-22.
67. Kuzuya, F.: Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Therap. Hung.*, 1985. 33, 22-34.
68. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. Prognosis for survival after an initial stroke. *Stroke*. 1995 Nov;26(11):2011-5.
69. Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GY. Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis. *QJM* 1998;91(5):345-51.
70. Larrue V, von Kummer R R, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32(2): 438-41.
71. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28(5): 957-60.
72. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33(5):1315-20.

73. Levine SR, Welch KM, Helpert JA, Chopp M, Bruce R, Selwa J, Smith MB. Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial ³¹P NMR spectroscopy. *Ann Neurol*. 1988 Apr;23(4):416-8.
74. Levy D. Clinical significance of left ventricular hypertrophy: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 Suppl 2: S1-6.
75. Ley-Pozo J, Ringelstein EB: Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990; 28: 640-647.
76. Leys D, Mounier-Vehier F, Mounier-Vehier C, Carre A. Relationship between blood pressure and outcome in intracerebral haemorrhage. *Stroke*. 1995;26:1126-1127.
77. Li PA, Shuaib A, Miyashita H, He QP, Siesjo BK, Warner DS. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):183-92.
78. Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, Ntanou A, Kontopoulou S, Kaperonis E, Koumakis K, Gogas J. Internal carotid artery stenosis: rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(2):111-7.
79. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1760-4.
80. Lindsberg PJ, Soinne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003; 34(6): 1443-9.
81. Loor HI, Groenier KH, Limburg M, Schuling J, Meyboom-de Jong B. Risks and causes of death in a community-based stroke population: 1 month and 3 years after stroke. *Neuroepidemiology*. 1999;18(2):75-84.

82. Magyar MT, Paragh G, Katona E, Valikovics A, Seres I, Csiba L, Bereczki D. Serum
cholesterols have a more important role than triglycerides in determining intima-media
thickness of the common carotid artery in subjects younger than 55 years of age. *Journal
of Ultrasound in Medicine* 2004;23(9):1161-9.
83. Mann GV, Andrus SB: Xanthomatosis and arteriosclerosis produced by diet in adult
Rhesus monkey. *J Lab Clin Med* 1956;48:533-550.
84. Marsh WR, Anderson RE, Sundt TM Jr. Effect of hyperglycemia on brain pH levels in
areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys. *J Neurosurg.* 1986
Nov;65(5):693-6.
85. Mathew NT, Rivera VM, Meyer JS, Charney IZ, Hartmann A. Double-blind evaluation of
glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet* 1972;23;2(7791):1327-9.
86. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with
carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12(1):44-51.
87. Mathur KS, Kashyap SK, Kumar V: Correlation of the extent and severity of
atherosclerosis in the coronary and cerebral arteries. *Circulation* 1963;27:929-934.
88. McGill HCJ. The cardiovascular pathology of smoking. *Am. Heart J* 1988;115:250–257.
89. Meyer JS, Rogers RL, Mortel KF, et al: Hyperlipidemia is a risk factor for decreased
cerebral perfusion and stroke. *Arch-Neurol* 1987;44(4):418-422.
90. Meyer PG, Ducrocq S, Rackelbom T, Orliaguet G, Renier D, Carli P. Surgical evacuation
of acute subdural hematoma improves cerebral hemodynamics in children: a transcranial
Doppler evaluation. *Childs Nerv Syst.* 2005 Feb;21(2):133-7.
91. Miyamoto, M., Murphy, T., Schnaar, R.L. és mtsa: Antioxidants protect against
glutamate-induced cytotoxicity in a neuronal cell line. *J. Pharm. Exp.. Therap.*, 1989,
250,1132-1140.
92. Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am. Heart J* 1988;115:272–275.

93. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001; 32(5): 1079-84.
94. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes LG. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(7):1401-5.
95. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol*. 1997;38(1):10-20.
96. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;25;337(8752):1235-43.
97. Nagy Z., Bönöczk, P., Pánczél, G. és mtsa: Cavinton review. *Praxis*, 1996, 5, 1-6.
98. Nagy Z., Vargha P., Kovács L. és mtsa: Cavinton metaanalízis. Krónikus cerebrovascularis betegségek vinpocetin kezeléséről folytatott duplavak, placebokontrollált nemzetközi vizsgálatok metaanalízise. *Praxis*, 1998, 7, 63-68.
99. Newell D, Aaslid R. Transcranial Doppler: clinical and experimental uses. *Cerebrovasc. Brain Metab.*1992;4:122-143.
100. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, Miyashita T, Sawada T, Sadoshima S, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989;20(5): 598-603.
101. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia*. 1990 Apr;33(4):244-9.
102. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):995-9.
103. Ooneda G: Pathology of stroke. *Jap Circ J* 1986;50:1224-1234.

104. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1378-1382.
105. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2(2):161-92.
106. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, et al: A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990;21:1306-1311.
107. Rashid P, Leonardi-Bee JA, Weaver CS, Bath FJ, Bath PMW. The effect of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure and middle cerebral artery blood velocity in acute stroke [Abstract]. *Stroke*. 2002;33:383.383.
108. Rittoo D, Cramb R, Odogwu S, Khaira H, Duddy M, Smith S, Vohra R. Worsening lipid profile is associated with progression of carotid artery stenosis. *Int Angiol* 2001;20(1):47-50.
109. Rodriguez G, Bertolini S, Nobili F, et al: Regional cerebral blood flow in familial hypercholesterolemia. *Stroke* 1994;25:831-836.
110. Romanic AM, Madri JA. Extracellular matrix-degrading proteinases in the nervous system. *Brain Pathol* 1994; 4: 145-156.
111. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ: Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke* 1994;25:1931-1934.
112. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, et al: Premature carotid arteriosclerosis: Does it occur in familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke* 1994;25:943-950.

113. Sacco RL, Kargman DE, Zamanillo MC: Race-ethnic differences in stroke risk factors among hospitalized patients with cerebral infarction: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1995;45:659-663.
114. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, Boonyakarnkul S, Warlow C. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project) *BMJ*. 1992 Dec 12;305(6867):1460-5.
115. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD000029.
116. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med*. 2003;27;163(2):211-6 .
117. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103(5):638-42.
118. Strandgaard S, Paulson OB. Pathophysiology of stroke. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15 Suppl 1:S38-42.
119. Sugimori H, Ibayashi S, Fujii K, Yao H, Sadoshima S, Fujishima M. Brain infarction developed in hypertensive and normotensive patients during hospitalization--hemodynamic factors. *Angiology*. 1995;46(6):473-80.
120. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(4):276-80.
121. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK Jr, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke* 1993;24(3):355-61.

122. Szirmai IG, Kamondi A, Magyar H, et al: Relation of laboratory and clinical variables to the grade of carotid arteriosclerosis. *Stroke* 1993;24:1811-1816.
123. Szobor, A., Klein, M.: Examinations of the relative fluidity in cerebrovascular disease patients. *Therap. Hung.*, 1991., 40, 8-11.
124. Taylor CB, Cox GE, Manalo-Estrella P, et al: Atherosclerosis in Rhesus monkeys, II: arterial lesions associated with hypercholesteremia induced by dietary fat and cholesterol. *Arch Pathol* 1962;74:16-34.
125. The European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:315-324.
126. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet.* 1997 May 31;349(9065):1569-81.
127. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28(11): 2109-18.
128. Tohgi, H., Sasaki. K., Chiba, K. és mtsa: Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglonin and erythrocyte organic polyphosphate concentrations in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Arzneimittel-Forschung*, 1990, 40, 640-643.
129. Treib J, Becker SC, Grauer M, Haass A. Transcranial doppler monitoring of intracranial pressure therapy with mannitol, sorbitol and glycerol in patients with acute stroke. *Eur Neurol.* 1998 Nov;40(4):212-9.
130. Tretter, L.Ádám-Vizi, V.: The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced (Na^+)_i and (Ca^{2+})_i rise in synaptosomes. *Neuroep.*, 1998, 9, 1849-1853.
131. Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001; 88: 1291-1298.

132. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen Replacement after Ischemic Stroke: Report of the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *The New England Journal of Medicine* 2001;345(17):1243-1249.
133. Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* 1984;74: 1634-1638.
134. Vorstrup S, Jensen KE, Thomsen C, et al: Neuronal pH regulation. Constant normal intracellular pH is maintained in brain during low extracellular pH induced by acetazolamide- ^{31}P -NMR study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:417-421.
135. Voulgaris SG, Partheni M, Kaliora H, Haftouras N, Pessach IS, Polyzoidis KS. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Med Sci Monit.* 2005 Feb;11(2):CR49-52.
136. Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Hyperglycemia versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12:213-222.
137. Wang X, Greilberger J, Ratschek M, Jurgens G. Oxidative modifications of LDL increase its binding to extracellular matrix from human aortic intima: influence of lesion development, lipoprotein lipase and calcium. *J Pathol* 2001;195(2):244-50.
138. Weimar C, Ziegler A, Konig IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2002;249(7):888-95 .
139. Wight TN. The vascular extracellular matrix. In Fuster V, Ross R, Topol EJ (editors): *Atherosclerosis and and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996;421-440.
140. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review [Abstract]. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 (suppl 3):95.95.

141. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337(8):516-22.
142. Yamori Y, Horie R, Sato M, et al: Hypertension as an important factor for cerebrovascular atherogenesis in rats. *Stroke* 1976;7:120-125.
143. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094–1100.

7.1. Az értekezés alapját képező teljes terjedelmű közlemények

1. Kerenyi LL, Fulesdi B, Ficzer A, Kaposzta Z, Valikovics A, Paragh G, Csiba L. Cerebrovascular reserve capacity in patients with hyperlipidemia. *J Clin Ultrasound* 2000 Mar;28(3):115-21. **IF: 0,596**
2. Settakis G, Molnar C, Kerenyi L, Kollar J, Legemate D, Csiba L, Fulesdi B. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *European Journal of Neurology* 2003;10(6):609-620 **IF: 2,000**
3. S. Szakall, I. Boros, L. Balkay, M. Emri, I. Fekete, L. Kerenyi, S. Lehel, T. Marian, T. Molnar, J. Varga, L. Galuska, L. Tron, D. Bereczki, L. Csiba, B. Gulyas. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging* 1998;8(4):197-204. **IF: 1,044**
4. Gulyas B, Bonocz P, Vas A, Csiba L, Bereczki D, Boros I, Szakall S, Balkay L, Emri M, Fekete I, Galuska L, Kerenyi L, Lehel S, Marian T, Molnar T, Varga J, Tron L. Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischémiás stroke-ot szenvedett betegeken. *Orv Hetil* 2001 Mar 4;142(9):443-9
5. L. Csiba, A. Valikovics, B. Fulesdi, A. Ficzer, L. Kerenyi: Non-invasive diagnosis of impairment of cerebral hemodynamics in patients with stroke risk factors. In: New trends in cerebral hemodynamics and neurosonology, ed: J. Klingerhoffer and E. Bartels, Elsevier Science Amsterdam 1997;576-583.
6. Káposzta Z, Kerenyi L, Bereczki D, Fekete I, Valikovics A, Fülesdi B, Csiba L. Evaluation of intracranial hemodynamics in severe ischemic stroke patients. In: New

trends in cerebral hemodynamics and neurosonology, ed: J. Klingerhoffer and E. Bartels, Elsevier Science Amsterdam 1997;266-270.

7. Kerényi L, Mihálka L, Csiba L, Bacsó H, Bereczki D. The role of hyperlipidaemia in the atherosclerotic plaque formation of the internal carotid artery. *J Clin Ultrasound* közlésre elküldve
8. Kerényi L, Kardos L, Szász J, Szatmári S, Bereczki D, Mihálka L, Hegedüs K, Csiba L. Blood pressure in the first week of ischemic stroke: its role in predicting outcome. *Stroke* közlésre elküldve
9. Kerényi L, Kardos L, Szász J, Szatmári S, Bereczki D, Hegedüs K, Csiba L. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke. A clinicopathological comparison. *Cerebrovasc Dis* közlésre elküldve

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Csiba László Professzor Úrnak, hogy megmutatta a tudományos munka szépségeit. Munkámat hasznos tanácsokkal támogatta, segített ha akadályokba, nehézségekbe ütköztem. Biztosította az anyagi és a szellemi háttérrel, s a lehetőséget.

Köszönöm Dr. Fülesdi Béla Tanár Úrnak és Dr. Valikovics Attila Főorvos Úrnak, hogy megtanítottak a Neurosonológiai vizsgálatokra, és támogatták tudományos munkámat.

Köszönöm Dr. Bereczki Dániel Professzor Úrnak a számtalanszor nyújtott szakmai segítségét, ötleteit, és hogy erre mindig készen állt.

Köszönöm Dr. Fekete István Tanár Úrnak a hasznos tanácsait, és a klinikai munkában nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Magyar Tünde adjunctus segítségét.

Köszönöm Borók Józsefnének és Tasi Csillának a technikai segítségét.

Külön köszönöm családomnak a türelmét, megértését és állandó támogatását.