

Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei

Neurosonológiai vizsgálatok a stroke rizikófaktoraiban

Dr. Magyar Mária Tünde

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Neurológiai Klinika

2003

1. Bevezetés, a témaválasztás indoklása

A cerebrovascularis betegség az iparilag fejlett országokban és Magyarországon is népbetegségnek számít, az egyik legfontosabb olyan kórkép, amely után a beteg tartós ápolásra szorul. A kialakult akut stroke kezelésére eredményes eljárások nem minden beteg esetében alkalmazhatók rutinszerűen, hatékonyságuk kicsi. Bár a cerebrovascularis betegségek mortalitása Magyarországon 1980-tól enyhén csökken, még mindig jóval az Európai Unió átlag fölött van. A cerebrovascularis betegségek morbiditásának csökkenése az elsődleges, mortalitásának csökkenése az elsődleges és másodlagos prevenció hatékonyságának növelésétől várható.

Az elsődleges prevenció célja a stroke megelőzése a kockázati tényezők felismerésével és megfelelő kezelésével. A stroke rizikó állapotok egy része nem befolyásolható, más része befolyásolható, vagy kezelhető. A nem befolyásolható kockázati állapotok közé tartozik az életkor, a nem, bizonyos etnikumok és a stroke tekintetében pozitív családi anamnesis. A legjelentősebb befolyásolható rizikófaktorok a hypertonia, a dohányzás, a diabetes mellitus, a carotis stenosis, a hyperlipidaemia, a pitvarfibrillatio és azok a szívbetegségek, amelyekben a szív embóliaforrásként szerepelhet. A klasszikus kockázati faktorokkal egyes irodalmi adatok szerint a cardiovascularis betegségeknek csak mintegy 50%-a hozható összefüggésbe, tehát más tényezőknek is, mint például a gyulladásnak, jelentős szerepe lehet.

Vizsgálatainkat egyes befolyásolható stroke rizikóállapotokban, *hypertoniában, hyperlipidaemiában és az arteria carotisok occlusiv megbetegedéseiben* végeztük. A vizsgálatok *fiatal személyeken* történtek. A beteg számára nem megterhelő, gyakran ismételt neurosonológiai vizsgálómódszerek alkalmazásával a kockázati állapot korai felismerése volt a célunk, másrészt a már kialakult fiataalkori carotis stenosis lehetséges okait kerestük.

2. Célkitűzések

2.1. *A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex ultrahang*

Az arteria carotisok occlusiv megbetegedése az ischaemiás stroke egyik fő rizikótényezője. Carotis endarterectomiával, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, symptomás arteria carotis stenosisban a recurrens stroke megelőzhető.

Ha a beteg fizikális vizsgálatkor auscultatióval a nyaki nagyerek fölött zörejt hallunk, akkor az arteria carotisok stenosisára kell gondolnunk. Egyik vizsgálat szerint 50%-nál súlyosabb carotis stenosisok esetében 79%-ban volt zöreje a carotisok fölött, és a vizsgálat specificitása 65% volt. Egy másik tanulmányban viszont az 50%-nál súlyosabb carotis stenosisok esetében csak a betegek 16%-ának volt zöreje a nyaki nagyerek fölött.

- *A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex ultrahang eredményeinek összehasonlításával* arra kerestünk választ, hogy napjainkban, amikor a carotis duplex módszer elfogadott és általánosan használt nem invazív diagnosztikai eszköz a carotis stenosis megállapítására, van-e még jelentősége a carotisok fölötti hallgatózásnak?

2.2. *A hypertonia és a funkcionális TCD*

A hypertonia a cardiovascularis és a cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb kockázati tényezője. Számos epidemiológiai tanulmány bizonyítja a stroke és a hypertonia incidenciája között az összefüggést. A hypertonia korai felismerése és kezelése fontos, mert a hypertonia megfelelő kezelésével a stroke incidenciája csökkenthető. Az évek óta fennálló hypertonia a kiserek falának átépülését (remodeling) eredményezi, ennek következtében azok rugalmassága csökken, ami a cerebralis autoreglatio károsodását okozza. A hypertonia korai fázisában az agyi vérátáramlás és az azzal arányos véráramlási sebesség közel azonos a hasonló korú egészséges csoportéval. Ezért hypertóniában is különböző provokációs tesztek alkalmaznak a cerebralis arteriolák dilatációs vagy vasoconstrictiós képességének mérésére. A provokációs tesztek által kiváltott véráramlási sebességváltozás a basalis agyi arteriákban transcraniális Dopplerrel (TCD) mérhető. Acetazolamid terheléses vizsgálat alapján megállapítható, hogy a cerebrovascularis rezervkapacitás hypertóniában csökkent. Hypertóniában a CO₂-reaktivitás is csökkent. A tesztek fontosságát az adja, hogy az agyi

arteriolák rugalmasságának csökkenésével a stroke kialakulásának rizikója nő. Más tanulmányok arra utalnak, hogy a hypertonia korai stádiumában a megfelelő antihypertensív therápia normalizálhatja a korábban károsodott cerebrális autoregulációt, tehát a korai kockázati állapot felismerése, és a hypertonia megfelelő kezelése fontos.

Fiatal, kezeletlen *hypertoniás betegeken* eddig még nem alkalmazott funkcionális transcranialis Doppler (fTCD) módszerrel, *kerékpár ergometriával kombinált TCD-vel*, a fizikai terhelés során bekövetkező hemodinamikai paramétereket monitoroztuk. Korábban egészséges személyeken már végeztek hasonló vizsgálatokat. Kezeletlen hypertoniás személyeken, valamint hasonló korú egészséges személyeken mi alkalmaztuk először a fenti fTCD tesztet.

- Célkitűzésünk az volt, hogy fiziológiás stimulust alkalmazva, a véráramlási paraméterek változásából következtessünk a cerebrális arteriolák dilatációképességére, és annak esetleges károsodására kezeletlen hypertoniában.

A hypertonia korai stádiumában a megfelelő antihypertensív therápia normalizálhatja a korábban károsodott cerebrális autoregulációt. A korábban kezeletlen, frissen diagnosztizált hypertoniás betegek egy részén 3 év múlva újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatot.

- Előzetes eredményeinkkel arra a kérdésre kerestünk választ, hogy 3 év megfelelő vagy nem megfelelő antihypertensív therápia a fizikai terhelés hatására bekövetkező hemodinamikai paraméterek változását befolyásolja-e, és ebből lehet-e következtetni az arteriolák rugalmasságának változására?

2.3. Vizsgálatok fiatalkori hyperlipidaemiában

A koleszterinszint és a coronariabetegségek morbiditása közötti összefüggés elfogadott tény, és az is ismert, hogy akut myocardium infarctust követően a szérum koleszterinszint csökkentésével az ischaemiás stroke kialakulásának valószínűsége csökkenthető. Az emelkedett szérum lipidszintek szerepe a cerebrovascularis betegségek rizikójában viszont kevésbé tisztázott.

A carotis stenosis súlyosságának növekedésével az ischaemiás stroke kialakulásának rizikója is nő. Az arteria carotis communis intima-media vastagságának (IMT) növekedése az

atherosclerosis korai jelzője. Az IMT könnyen mérhető carotis duplex ultrahanggal a B-mód kép alapján. Az IMT és a cardiovascularis rizikófaktorok közötti kapcsolatot számos tanulmányban vizsgálták, ismert a kor, a hypertonia, a dohányzás, az acut cardiovascularis események és az emelkedett IMT közötti pozitív korreláció. Az IMT és a lipidszintek közötti összefüggés azonban kérdéses, populációs vizsgálatokban is ellentmondó eredmények születtek. A Muscatine vizsgálatban a koleszterinszint és a triglyceridszint is pozitív korrelációt mutatott az IMT-vel. A Tromso vizsgálatban a koleszterin független rizikótényezője volt az IMT növekedésének, míg a triglycerid csak a nőkben volt rizikófaktor. A Framingham vizsgálatban viszont nem volt összefüggés a koleszterinszint és az IMT között.

Az egymásnak részben ellentmondó irodalmi adatok alapján érdemesnek tartottuk a lipid értékek és az arteria carotis communis IMT-nek összefüggését vizsgálni.

- Az volt a kérdésünk, hogy van-e szerepe a lipideknek az arteria carotis communis IMT-nek növekedésében? Az életkor IMT-re gyakorolt progresszív hatása ismert. Az életkor additív hatásának csökkentése miatt *fiatal, 55 év alatti hyperlipidaemiás betegeket* vizsgáltunk. Elsősorban a lipidek szerepének vizsgálata volt a célunk az IMT növekedésében, ezért olyan betegeket is vizsgáltunk, akiknek *extrém magas szérum lipidértékeik* voltak.

2.4. Vizsgálatok az arteria carotisok occlusiv betegségeiben

A carotis stenosis súlyosságával az ischaemiás stroke kialakulásának esélye nő. A korai jelből, az arteria carotis communis IMT-nek növekedéséből a generalizált atherosclerosisra is következtethetünk. Az életkor a carotis atherosclerosis ismert rizikófaktor. Tizenhatezer, 55 év fölötti beteg vizsgálata alapján azt találták, hogy az esetek 90%-ában a carotisokon atheroscleroticus laesio van. Felvetődik tehát, hogy idős betegeket vizsgálva az életkor elfedi az egyéb rizikófaktorok szerepét az atherogenesisben. Másrésről a klasszikus kockázati faktorokkal egyes irodalmi adatok szerint a cardiovascularis betegségeknek csak mintegy 50%-a hozható összefüggésbe, tehát más tényezőknek is jelentős szerepe lehet.

Fiatal, 55 év alatti, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő betegeken a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorokon kívül a *fiatalkori atherosclerosis* lehetséges

egyéb rizikótényezőit is kerestük. Olyan faktorokat kerestünk, amelyek jelen vannak a fiatalkori carotis atherosclerosisban, és annak potenciális kiváltói lehetnek.

- Feltételeztük, hogy fiatalkori atherosclerosisban a gyulladásos reakciónak szerepe lehet és a gyulladásos faktorok szintje emelkedett.
- Felvetettük, hogy a korai carotis atherosclerosisnak az LDL (low density lipoprotein) csökkent oxidatív rezisztenciája független rizikófaktora.
- Vizsgáltuk a plasma homocystein szint és a carotis atherosclerosis összefüggését.
- Azt is vizsgáltuk, hogy az arteria carotis communis IMT-je emelkedett-e azokban a fiatal betegekben, akik az arteria carotis interna occlusiv megbetegedésében szenvednek.

3. Módszerek

3.1. *Auscultatio a nyaki nagyerek fölött*

A nyaki nagyerek fölött három helyen - az arteria carotis communis fölött, a carotis bifurcatióban, és a submandibularis régióban az arteria carotis interna lefutásának megfelelően –, valamint a szív mitralis- és aortaszájadéka fölött végeztünk auscultatiót. A hallgatózáshoz LittmannTM Select Stethoscope-t (3M Health Care, St. Paul, MN, USA) használtunk.

3.2. *Színkódolt carotis duplex vizsgálat*

A nyaki nagyereket 7,5 MHz-es lineáris szondával, Münsterben Sonos 2500 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA), Debrecenben Sonos 2000 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) color duplex ultrahang készülékkel vizsgáltuk. A duplex ultrahang során longitudinális és transzverzális B-mód felvételeket készítettünk a vizsgált erekről, valamint az arteria carotis communisban, a maximális stenosis helyén és az arteria carotis internában systolés csúcssebességet és végdiastolés sebességet mértünk. A vizsgálatról minden esetben videofelvételt készítettünk. A stenosis mértékét 10%-os kategóriákban írtuk le a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján. A kevesebb, mint 50% -os stenosist okozó szűkületek klasszifikálását a B-mód képen mért lumenredukció alapján végeztük. 50%-os stenosisnak a maximális stenosis helyén mért 120 cm/s-os systolés csúcssebességet tekintettük. Indirekt hemodinamikai jelek jelenléte esetén 80%-osnál súlyosabb stenosist írtunk le. Occlusiót akkor diagnosztizáltunk, amikor a vizsgált érben a stenosistól distalisan nem volt áramlás detektálható, és jelen voltak az occlusióra jellemző indirekt hemodinamikai kritériumok (fordított áramlás az arteria ophthalmicában) is. Ezen kívül a periorbitalis erek Doppler vizsgálatát 8 MHz-es, az intracraniális erek vizsgálatát - beleértve az arteria carotis interna intracraniális szakaszát is - Multidop X (DWL, Sipplingen, Germany) készülékkel, 2 MHz-es szonda segítségével végeztük.

3.3. *Intima-media vastagság mérés*

Jó felbontású nagyított és kimerevített B-mód képeken a nyaki nagyerek *intima-media vastagsága (IMT)* is mérhető, ami a lumentől nézve az első (lumen-intima határ) és a második echogén réteg (az adventitia felső rétege) közötti távolságot jelenti.

Az arteria carotis communis intima-media vastagságának (IMT) online mérését a carotis duplex vizsgálat során, Sonos 2000 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) color duplex ultrahang készülékkel, kétszeresére nagyított, kimerevített B-mód képeken végeztük a carotis bulbustól proximálisan 10 mm-re. Minden mérés a szonda medio-lateralis pozíciójában a szondától távol eső érfalon, end-diaistoléban történt. Mindkét arteria carotis communis IMT-jét megmértük, és a két érték átlagát (átlag online IMT), valamint a két érték közül a magasabbat (max. online IMT) használtuk a statisztikai analízishez.

A carotis duplex vizsgálatról minden esetben videó felvételt készítettünk. Az arteria carotis communis intima-media vastagságának offline analízisét az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) protokoll alapján végeztük. A carotis bulbustól proximálisan 1 cm-s szakaszon milliméterenként 1-1 mérést végeztünk, azaz carotisonként 11, betegenként 22 értéket kaptunk. Minden beteg esetében a 22 érték átlagát (átlag offline IMT) használtuk a statisztikai elemzéshez. A hyperlipidaemiás vizsgálatunkban az offline IMT analízist egy független vizsgáló is elvégezte. A második offline analízis „vakon” történt, azaz a vizsgáló nem tudta, hogy a videofelvétel melyik betegcsoportba tartozó személyről készült.

3.4. Kerékpár ergometriával kombinált fTCD

A TCD-vel nemcsak az agyi erek nyugalmi véráramlási paramétereit regisztrálhatjuk, de az agyi vérkeringést befolyásoló un. provokációs tesztek hatására létrejövő véráramlási sebességváltozásokat is tanulmányozhatjuk. A leggyakrabban alkalmazott kémiai provokációs tesztek a vér partialis CO₂ nyomásának növelésével a cerebralis arteriolák dilatációját okozzák, a rezisztencia csökken, az agyi nagyerekben - így az arteria cerebri mediában is - nő a véráramlási sebesség. Az arteriolák rugalmasságát jellemző index a *CO₂-reaktivitás*, ami a provokációs teszt közben mért egységnyi kilégzésvégi (end-tidal) térfogatszázalék CO₂ (etCO₂) növekedésre eső átlagsebesség-növekedést jelent (az etCO₂ változást lehet Hgmm-ben, vagy KPa-ban is kifejezni). Vizsgálatunkban provokációs tesztként mi fiziológiás stimulust, a fizikai terhelést alkalmaztuk.

A fizikai terhelést a WHO protokoll szerint (WHO 1971) kerékpár ergometriával végeztük (Ergocomp 2000, Labtech Kft. Magyarország). Ez azt jelenti, hogy 2 percenként 25 Wattal nő a teljesítmény az életkornak megfelelő szubmaximális szívfrekvenciáig. A terhelést megszakítottuk, ha a systolés vérnyomás meghaladta a 220 Hgmm-t, ha a betegnek mellkasi diszkomfort érzése volt, ha az ST depresszió az EKG-n meghaladta a 0,2 mV-ot, vagy ha

arrhythmia illetve szédülés jelentkezett. A terhelés során egyidejűleg monitoroztuk az EKG-t, a vérnyomást, a szívfrekvenciát, az etCO₂ nyomást, valamint a kétoldali arteria cerebri media véráramlási átlagsebességét. Az EKG, a vérnyomás, a pulsus monitorozása az Ergocomp 2000-es terheléses EKG rendszerrel történt. Az etCO₂ nyomást Capnogard kapnográf-fal (Novamatrix, USA), a száj és az orr elé helyezett maszk segítségével, az arteria cerebri media véráramlási sebességét Multidop X TCD-vel (DWL, Sipplingen, Germany), 2 MHz-es szondákkal, rögzíthető szondatartó alkalmazásával mértük. A mért paramétereket egyidejűleg, azonos időtengelyen regisztráltuk, és computeresen rögzítettük. Minden személy esetében kiszámítottuk a fizikai terhelés egyes lépcsőinél az egységnyi etCO₂ nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást ($\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$), amit CO₂-reaktivitásként kezeltünk.

3.5. Laboratóriumi módszerek

A szérum lipidek és a CRP meghatározása Cobas Integra analizátorral (Roche, Basel, Switzerland), a fibrinogén meghatározása ST-A Compact koagulométerrel, (Stago, Asnieres, France), a homocystein mérése Abbott AxSYM készülékkel (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) történt. A hematológiai vizsgálatok Sysmex SF-3000 (TOA Medical Electronics Co, Ltd, Kobe, Japan) készülékkel történtek. Az LDL oxidatív rezisztenciájának meghatározására az Ujhelyi módszert alkalmaztuk.

4. Vizsgálati csoportok

4.1. A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex eredményének összehasonlítása

A münsteri Neurológiai Klinikán 145 beteget vizsgáltunk (férfi/nő: 79/66). Átlagéletkoruk (átlag $\pm$ SD) 62 $\pm$ 14 év volt. Valamennyiük esetében auscultatio történt a nyaki nagyerek valamint a szív mitrális- és aortaszájadéka fölött. A hallgatózás a Doppler vizsgálat napján történt, és minden esetben megelőzte a carotis duplex ultrahang vizsgálatot, tehát a hallgatózáskor a vizsgáló orvosnak nem volt tudomása a carotisok esetleges stenosisáról. Az auscultatiót követően carotis duplex vizsgálat történt. A duplex vizsgálatot a münsteri Neurológiai Klinika Neurosonológiai Laboratóriumában dolgozó asszisztens végezte, aki nem ismerte az auscultatio eredményét.

4.2. Vizsgálatok hypertóniában

a. Korábban kezeletlen, 30 essentialis hypertóniás (átlagéletkor $\pm$ SD: 42,5 $\pm$ 5,4 év, férfi/nő: 23/7), és 30 egészséges (átlagéletkor: 40,6 $\pm$ 8,3 év, férfi/nő: 22/8) személyt vizsgáltunk kerékpár ergometriával kombinált TCD-vel.

A részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat után vérvétel (vérkép, koleszterin, triglycerid, glükóz, fibrinogén), EKG, valamint carotis duplex és echocardiographia (HP Sonos 2000, Hewlett Packard, Andover, MA) történtek. A vizsgálatból kizártuk azokat a személyeket, akiknek neurológiai vagy szívbetegségre utaló panaszuk vagy tünetük volt, akiknek laboratóriumi paraméterei eltértek a normálistól, illetve azokat, akiknek szignifikáns carotis stenosisuk volt.

A kezeletlen hypertóniás és az egészséges személyek kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatainak eredményeit hasonlítottuk össze. Az egyes személyek különböző terhelhetősége miatt a 6 perces értékeket használtuk a statisztikai elemzéshez.

b. Az első vizsgálatkor kezeletlen 30 hypertóniás beteg közül eddig 19 személy esetében (átlagéletkor $\pm$ SD: 45,8 $\pm$ 5,4 év, férfi/nő: 16/3) 3 év elteltével újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatot. A 19 személy közül 11 rendszeresen szedte a beállított antihypertensívumot, és ellenőriztette a vérnyomását (az antihypertensívumok nem azonos gyógyszercsoportba tartoztak). A rossz compliance miatt 8 személy nem, vagy nem

rendszeresen kezelte vérnyomását. Attól függően, hogy a beteg rendszeresen, vagy nem, illetve nem rendszeresen szedte az antihypertensivumot, két csoportot alkottunk (kezelt és kezeletlen). A kezelt betegek a vizsgálat napján nem vették be a szokásos antihypertensivumot.

A 3 éves kezelés után összehasonlítottuk a kezelt és a kezeletlen csoport kerékpár ergometria során kapott eredményeit. Ezen kívül minden egyes beteg esetében összehasonlítottuk a második vizsgálat eredményeit a 3 évvel korábban mért hemodinamikai paraméterekkel. Az egyes személyek különböző mértékű terhelhetősége, vagyis az egyes személyeknél mért különböző terhelési idő, és a kis esetszám miatt az előzetes statisztikai elemzéshez a terhelés 2. percében mért értékeket használtuk (2 percig mindenki bírta a fizikai terhelést mindkét vizsgálat alkalmával).

4.3. Fiatalkori hyperlipidaemia

A Debreceni Egyetem I. Belklinika Lipid Szakrendelésének és a Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumának együttműködésével 86, 55 év alatti (átlagéletkor $44,1 \pm 8$ év) hyperlipidaemiás beteget vizsgáltunk. A klinika 1993-ig visszanyúló adatbázisában (MedSolution) szereplő legmagasabb éhgyomri szérumszintű koleszterin (chol) és triglycerid (tg) értékek alapján a betegeket 4 csoportra osztottuk:

- izolált hypercholesterinaemia (iz-chol, N=20): ahol a chol > 6.5 mmol/l, és a tg ≤ 2.8 mmol/l;
- izolált hypertriglyceridaemia (iz-tg, N=12): ahol a tg > 2.8 mmol/l, és a chol ≤ 6.5 mmol/l;
- kombinált hyperlipidaemia (N=28), ahol a chol > 6.5 és a tg > 2.8 mmol/l;
- és borderline, vagy határ hyperlipidaemia (N=26), ahol a $5.2 < \text{chol} \leq 6.5$ mmol/l és/vagy a $1.7 < \text{tg} \leq 2.8$ mmol/l volt.

Kontrollként olyan hasonló korú és nemű személyeket vizsgáltunk (N=30), akiknek anamnesisében nem volt hyperlipidaemiára utaló adat, és a Doppler vizsgálat napján az éhgyomri chol ≤ 5.2 és a tg ≤ 1.7 mmol/l volt.

A vizsgált személyekkel kérdőívet töltöttünk ki a cardiovascularis rizikófaktorokra vonatkozóan, majd éhgyomri vérvétel történt laboratóriumi vizsgálatok (lipidek, fibrinogén,

glükóz, homocystein) céljából. Minden beteg esetében a vérvétel napján carotis duplex vizsgálat történt online és offline IMT méréssel.

4.4. Vizsgálatok fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban

A Debreceni Egyetem Neurológiai Klinikáján 55 évnél fiatalabb, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő, valamint hasonló korú és nemű egészséges személyeket vizsgáltunk. Arteria carotis interna occlusiója 20 betegnek (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,8$ év, férfi/nő: 18/2), 30%-nál súlyosabb arteria carotis interna stenosisa 45 betegnek volt (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,2$ év, férfi/nő: 23/22). Kontrollként 35 olyan személy (átlagéletkor: $47,5 \pm 5,6$ év, férfi/nő: 17/18) szerepelt, akiknek a nyaki nagyereken carotis duplex ultrahanggal nem volt sem szűkületük, sem plaque-juk.

A carotis ultrahang napján részletes kérdőívet töltöttünk ki a cardiovascularis rizikófaktorokra vonatkozóan, valamint éhgyomri vérvétel történt laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, fibrinogén, homocystein, lipidek, LDL oxidatív rezisztenciája) elvégzése céljából. Minden beteg esetében carotis duplex vizsgálat történt online és offline IMT analízissel.

4.5. Statisztikai elemzés

Az auscultatio és a carotis duplex vizsgálatok eredményeit leíró statisztikai módszerrel elemeztük. 17 személy esetében csak az egyik oldali carotisok auscultatiós és duplex vizsgálatok eredményei voltak összehasonlíthatóak.

A hypertoniás vizsgálatban a folyamatos változók eloszlásának vizsgálatához Kolmogorov-Smirnov tesztet, a két csoport eredményeinek összehasonlításához páratlan t-tesztet, Wilcoxon, vagy Mann-Whitney tesztet használtunk. A paraméterek időbeli változásának vizsgálatát ismételt mérések ANOVA tesztel végeztük.

A fiatalkori hyperlipidaemiában és a fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban végzett vizsgálatok értékelésekor a normalitás vizsgálatot Saphiro-Wilk tesztel végeztük. Normál eloszlás esetén ANOVA és post hoc tesztek alkalmaztunk. Nem normál eloszlású változók esetében Mann-Whitney U-tesztet és Kruskal-Wallis ANOVA-t, valamint Spearman korrelációs tesztek használtunk. A frekvenciaelemzést Pearson χ^2 tesztel végeztük. Az egyes paraméterek IMT-vel való korrelációjának elemzéséhez általános regressziós modellt használtunk.

A fiatalkori carotis stenosisban végzett vizsgálatok elemzésekor az egyes csoportokban a dohányzás vizsgálatára kétszemponos ANOVA tesztet is végeztünk. Ezeken kívül a vizsgált személyeket quartilisekre osztottuk a homocystein, a CRP és az IMT értékek alapján. A dohányzás és az IMT összefüggését covariancia-analízissel (ANCOVA) vizsgáltuk, ahol az IMT függő változóként, a dohányzás kategórikus, a szérum paraméterek folyamatos független változóként szerepeltek. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai elemzéshez Statistica for Windows 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK) programot használtunk.

5. Eredmények

5.1. *A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex eredményének összehasonlítása*

Mivel potenciális therápiás beavatkozási lehetőség a ≥ 70 -99%-os carotis stenosisok esetén van, ezért külön kiemeltük ebben a stenosis tartományban az auscultatiós és carotis duplex vizsgálat eredményeinek összehasonlítását.

33 carotis fölött volt hallható zörej, ebből 9 esetben mutatott a carotis duplex ≥ 70 -99%-os stenosis. 7 esetben a carotis duplex súlyos stenosiszt diagnosztizált, és nem volt hallható zörej a nyaki nagyerek fölött. 233 carotis vizsgálatkor nem volt sem zörej, sem súlyos stenosis az ultrahang leletben. 24 vizsgált ér fölött zörej volt hallható, de nem volt ≥ 70 -99%-os stenosis a distalis arteria carotis communis, vagy az arteria carotis interna extracranialis szakaszán. Így az auscultatio szenzitivitása a carotis duplex ultrahanghoz képest ≥ 70 -99%-os carotis stenosis tekintetében 56%, specificitása 91%, pozitív prediktivitása 27%, negatív prediktivitása pedig 97% volt.

5.2. *Vizsgálatok hypertóniában*

a. Korábban kezeletlen, 30 *hypertóniás* és 30 *egészséges* személyt vizsgáltunk kerékpár ergometriával kombinált TCD-vel. A terhelési idő a hypertóniás csoportban rövidebb volt az egészségesekhez képest (4 és 7 perc, $p < 0,001$).

A terhelés előtt a systolés és diastolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt a hypertóniás csoportban, mint az egészségesekben ($p < 0,001$). Nem volt különbség a két csoport között a nyugalmi etCO_2 -nyomás, pulsus és kétoldali arteria cerebri media véráramlási átlagsebességeinek értékei között.

Mindkét csoportban a fizikai teljesítmény növekedésével a monitorozott paraméterek abszolút értékei nőttek. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az átlagsebesség, az etCO_2 -nyomás és a pulsus maximális értékeiben. A fizikai terhelés során kialakult relatív sebesség-, etCO_2 -nyomás és pulsusváltozások sem különböztek az egészséges és a hypertóniás csoportban.

A kerékpár ergometria 0., 2., 4. és 6. percében mért véráramlási átlagsebességek az egészséges csoportban folyamatosan emelkedtek, míg a hypertóniás csoportban a 2. perc körül egy plateau alakult ki. Ismételt méréses ANOVA teszttel a véráramlási átlagsebesség

görbék időbeli lefutása között a hypertoniás és az egészséges csoportban szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,03$).

Feltételezve, hogy az arteria cerebri media átlagsebesség-változásának legfőbb stimulusa a vér $p\text{CO}_2$ változása, amit jól jellemez az etCO_2 változása, a kettő arányából, vagyis az etCO_2 nyomás egységnyi változására létrejövő átlagsebesség-változásból következtettünk a cerebrális rezisztenciaerek dilatációképességére. Minden egyes vizsgált személy esetében kiszámítottuk a terhelés egyes lépcsőinél az 1 Hgmm etCO_2 nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást. Így kaptuk a $\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ hányadost, ami a CO_2 -reaktivitásnak felel meg. Ismételt méréses ANOVA teszttel a hypertoniás és az egészséges csoport között a CO_2 -reaktivásban szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,02$).

Összefoglalva eredményeinket: a 6 perces fizikai terhelés során a $\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ arány és az arteria cerebri media átlagsebességének időbeli változása szignifikánsan különbözött a hypertoniás és az egészséges csoportban ($p=0,02$ és $p=0,03$).

b. Három év elteltével, a korábban kezeletlen, 30 hypertoniás beteg közül eddig 19 személyen újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatot. Előzetes eredményeinket mutatjuk be.

A kezelt ($N=11$) és kezeletlen ($N=8$) személyek átlagéletkora nem különbözött egymástól (átlagéletkor $\pm$ SD: $46,3\pm 5,8$ és $45,3\pm 5,3$ év). Nem volt különbség a kezelt és a kezeletlen csoport átlagos terhelhetőségében sem (terhelési idő $\pm$ SD: $4,1\pm 1,8$ és $4,9\pm 1,9$ perc).

A kezelt és a kezeletlen csoport között nem volt különbség a nyugalomban mért systolés vérnyomás, pulsus, etCO_2 -nyomás és az arteria cerebri media véráramlási átlagsebességének értékeiben ($p=0,652$; $p=0,442$; $p=0,967$; $p=0,778$). A pulzációs index értékei sem különböztek a kezelt és a kezeletlen csoportban ($p=0,96$). A nyugalmi diastolés vérnyomás alacsonyabb volt a kezelt, mint a kezeletlen csoportban (átlag $\pm$ SD: 80 ± 3 és 89 ± 6 Hgmm, $p=0,005$).

Valamennyi, a kerékpár ergometria során monitorozott hemodinamikai paraméter abszolút értéke nőtt a fizikai terhelés során. A terhelés 2. percéig a mért paraméterek abszolút értékeinek növekedését a kezelés előtti 1. vizsgálat, és a 3 évvel későbbi 2. vizsgálat alkalmával hasonlítottuk össze az egyes csoportokban. A kezelt csoportban a kerékpár ergometria 2. percéig bekövetkezett pulsus emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés után, mint az 1. vizsgálat alkalmával, míg a többi vizsgált paraméter változásában nem volt különbség sem a kezelt, sem az elégtelenül kezelt csoportban.

Valamennyi vizsgált személy esetében az 1. és a 2. vizsgálat alkalmával is kiszámítottuk az 1 Hgmm etCO₂ nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást ($\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ hányados), amit CO₂-reaktivitásnak neveztünk. A kezelt csoportban az agyi arteriolák rugalmasságát jellemző CO₂-reaktivitás érték gyakorlatilag nem változott az 1. vizsgálatához képest a 3 éves kezelés után (átlag $\pm$ SD: 1,94 $\pm$ 1,04 és 1,71 $\pm$ 1,03 cm/s/Hgmm⁻¹, p=0,38). A kezeletlen, vagy elégtelenül kezelt csoportban a 2. vizsgálat során mért CO₂-reaktivitás érték szignifikánsan alacsonyabb volt a 3 évvel korábbi értékhez képest (átlag $\pm$ SD: 1,53 $\pm$ 0,98 és 2,26 $\pm$ 0,84 cm/s/Hgmm⁻¹, p=0,04).

Előzetes eredményeink tehát arra utalnak, hogy a hypertonia elégtelen kezelésével tovább csökken a CO₂-reaktivitás.

5.3. Vizsgálatok fiatalkori hyperlipidaemiában

A vizsgált személyek átlagéletkora 44,1 $\pm$ 8,0 év volt, és nem volt különbség az egyes csoportok életkora között (p=0,218). A 116 személy közül 27 dohányzott, 39 volt hypertoniás, és 8-nak volt diabetes mellitusa. 3 betegnek volt korábban cerebrovasculáris betegsége, és egynek perifériás érbetegsége. A dohányzókban magasabb koleszterinértéket mértünk, mint a nem dohányzókban (8,1 $\pm$ 3,3 és 6,7 $\pm$ 3,0 mmol/l, p=0,013), az IMT viszont nem különbözött a dohányzók és a nem dohányzók között. A hypertoniás személyekben szignifikánsan magasabb triglycerid és koleszterinszintet mértünk, és átlagban 0,05-0,07 mm-rel nagyobb IMT-t, mint a normotensiósokon. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknek magasabb volt a triglycerid és a koleszterinszintje, és valamivel nagyobb volt az IMT-jük, mint a nem diabeteses személyeknek.

A hypertriglyceridaemiás csoportban az átlag triglyceridérték háromszor volt magasabb, mint a normális érték felső határa (5,79 $\pm$ 5,3 mmol/l), míg a hypercholesterinaemiás és a kombinált hyperlipidaemiás csoportban az átlag koleszterinérték közel volt a normális érték felső határának kétszereséhez (8,76 $\pm$ 1,9 és 10,32 $\pm$ 4,0 mmol/l). A kombinált hyperlipidaemiás csoportban a triglyceridérték átlaga közel tízszerese volt a normális felső határának (16,5 $\pm$ 18,6 mmol/l). A triglycerid értékek ferde eloszlása miatt az értékek logaritmikus transzformációját használtuk a további analízishez. A plasma homocystein kissé magasabb volt a kombinált hyperlipidaemiásokban, mint a többi csoportban, de nem volt szignifikáns különbség az 5 csoport között.

Az arteria carotis communis IMT szignifikánsan különbözött a vizsgált csoportokban. Szignifikáns volt a különbség, amikor az átlag ($p < 0,0001$) vagy a maximális online mért IMT értéket ($p = 0,0001$), illetve az átlagos offline mért IMT értéket használtuk az elemzéshez ($p = 0,0099$).

Az IMT mérésének megbízhatóságát is vizsgáltuk. Az offline IMT analízist két független vizsgáló is elvégezte. Mindkét neurosonológus a 232 és 11 pontján végzett mérést. A két neurosonológus által mért offline IMT értékek jól korreláltak ($R = 0,822$, $p < 0,0001$).

Az IMT mérés másik szempontból történő megbízhatóságának megítélésére 12 beteg esetében az egyik neurosonológus ismételt elvégezte az offline IMT analízist. Az 1. és a 2. offline analízis eredményei jól korreláltak ($R = 0,903$, $p < 0,0001$).

A cardiovascularis rizikófaktorok és a laboratóriumi paraméterek IMT-vel való korrelációját két lépésben vizsgáltuk. Első lépésben egyszerű Spearman korrelációval vizsgáltuk a lehetséges rizikófaktorok és az arteria carotis communis IMT közötti összefüggést. Az egyszerű korrelációs analízis eredménye az egyéb faktorok hatásának figyelembevétele nélkül azt mutatta, hogy a kor, a testtömeg-index (body mass index-BMI), a triglycerid, a koleszterin, a HDL-C és az LDL-C értékek szignifikánsan korrelálnak az arteria carotis communis IMT-vel. Az összefüggés kevésbé szoros, de szignifikáns maradt, amikor azt az átlagos offline mért IMT értéket használtuk az elemzéshez, amit az a neurosonológus mért, aki nem tudta, hogy a vizsgált beteg melyik csoportba tartozott.

A következő lépésben általános regressziós modellt használtunk. A kort, az aktuálisan mért triglycerid, koleszterin és HDL-C értékeket folyamatos, a dohányzást, a hipertóniát és diabetes mellitust pedig kategórikus változókként kezeltük. A többváltozós analízis eredménye szerint, ahol a dohányzás, a hipertónia és a diabetes mellitus hatását is figyelembe vettük, a kor és a koleszterin összefüggése szoros volt az IMT növekedésével ($p = 0,0004$ és $p < 0,0001$), míg a HDL-C-nek inverz hatása volt az IMT-re ($p = 0,0106$). A vizsgálat szerint a triglyceridnek nem volt hatása az IMT növekedésére.

5.4. Vizsgálatok fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban

Az átlagéletkor 48 év volt, és nem volt különbség az egyes csoportok átlagéletkora között. A kontroll és a stenosisos csoportban a férfiak és a nők aránya hasonló volt, míg az occlusió csoportban a betegek többsége férfi volt. Nem volt különbség a diabetes mellitus, a szívbetegség és a cerebrovascularis betegség tekintetében pozitív családi anamnesis előfordulásában az egyes csoportok között. A hypertonia gyakoribb volt a stenosisos csoportban. A stenosisos és occlusió csoportban többen dohányoztak, mint az egészséges személyek között. Az ischaemiás stroke és az átmeneti agyi keringészavar is gyakoribb volt a betegek között, mint a kontroll csoportban. A férfiaknak nagyobb volt a BMI-e (29 ± 5 és 26 ± 4 kg/m², $p=0,012$), és a homocystein szintje ($13,2 \pm 6,1$ és $10,2 \pm 4,9$ umol/l, $p=0,003$), mint a nőknek. A gyulladásos markerek (fehérvérsejtszám, CRP, fibrinogén) és a lipid paraméterek értékeiben nem volt különbség a nemek között. Nem volt különbség a gyulladásos faktorok, a lipidértékek, a homocystein szint és az IMT értékek között azokban a betegekben, akiknek volt, és akiknek nem volt stroke az anamnesisükben ($p>0,05$).

A fehérvérsejtszám ($P<0,001$), a CRP ($P = 0,0012$) és fibrinogén ($P = 0,0009$) nagyobb volt a stenosisos és az occlusió csoportban, mint a kontrollokban. A homocystein értékek ferde eloszlása miatt az értékek természetes alapú logaritmusát használtuk a további elemzéshez: az occlusió csoportban magasabb értéket találtunk, mint a kontroll és stenosisos csoportban ($p=0,028$). A lipoprotein(a) szint magasabb volt mindkét betegcsoportban, mint a kontrollokban, de nem volt különbség az egyes csoportok triglycerid, koleszterin, HDL-C, LDL-C, apoA1 és apoB szintje között. Az online és az offline mért átlagos arteria carotis communis IMT szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportokban, mint a kontrollcsoportban ($p<0,0001$ és $p=0,0007$).

Mivel néhány paraméter átlagértéke hasonló volt a stenosisos és az occlusió csoportban, a stenosisos és az occlusió csoportot összevonva összehasonlítást végeztünk a beteg és a kontroll csoport között. A gyulladásos markerek (fehérvérsejtszám, $p<0,0001$; CRP, $p=0,0003$; fibrinogén, $p=0,0002$) és a lipoprotein(a) ($p=0,0042$) értékek szignifikánsan magasabbak voltak a betegcsoportban, mint a kontrollcsoportban, míg a homocysteinértékben nem volt különbség ($p=0,2$). Az online és az offline mért átlagos IMT is szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportban, mint a kontrollokban ($p<0,001$).

A dohányzókban magasabb volt a fehérvérsejtszám ($8,7 \pm 2,1$ és $6,9 \pm 1,8$ G/l), a CRP ($8,1 \pm 11,4$ és $4,5 \pm 3,1$ mg/l), a lipoprotein(a) érték (410 ± 486 és 297 ± 469 mg/l), és az online mért átlagos IMT ($1,3 \pm 0,33$ és $1,05 \pm 0,26$ mm), mint a nem dohányzókban. Mivel a betegcsoportokban nagyobb volt a dohányzók aránya, és a fenti paraméterek is szignifikánsan nagyobbak voltak a betegekben, mint a kontrollokban, a dohányzás hatásának figyelembevétele céljából 2 szempontos ANOVA tesztet használtunk, ahol független változóként a csoportok és a dohányzás szerepeltek. A dohányzás figyelembe vétele után a három csoport közötti különbség szignifikáns maradt a fehérvérsejtszámot, a homocystein természetes alapú logaritmusát és az online mért átlagos IMT-t tekintve ($p=0,01$, $p=0,03$ és $p=0,016$). A dohányzás hatással volt a fehérvérsejtszámra ($p=0,04$). A dohányzás figyelembe vétele után a 3 csoport között nem volt különbség a CRP értékekben. A fibrinogén értékekben tapasztalt különbség az egyes csoportok között a dohányzásnak tulajdonítható (csoport hatás $p=0,441$; a dohányzás hatása $p=0,0098$). A dohányzás hatását az IMT-re az ANCOVA modell segítségével is elemeztük, ahol kategórikus változóként a dohányzás, folyamatos változóként pedig a kor, a fehérvérsejtszám, a lipoprotein(a), a CRP és a homocystein szerepeltek. Ilyen módon a dohányzást ($p=0,03$) és a fibrinogént ($p=0,006$) találtuk az IMT rizikófaktorainak az egész vizsgált csoportot tekintve.

A további elemzéshez az összes vizsgált személy adatait felhasználva quartiliseket alkottunk az IMT, a CRP és a homocystein értékekből. A gyulladásos markerek, mint a fehérvérsejtszám, fibrinogén és a CRP, alacsonyabbak voltak a kisebb, és magasabbak voltak a nagyobb IMT quartilisekben. Hasonló volt a tendencia, amikor az elemzéshez az offline mért átlagos IMT-t használtuk, de a különbség a szignifikancia határán volt (fehérvérsejtszám, $p=0,07$; fibrinogén, $p=0,058$; CRP, $p=0,091$).

Nem volt különbség a homocystein quartilisek összehasonlításakor az egyes laboratóriumi és IMT értékeket tekintve.

A CRP quartilisek között a fehérvérsejtszám, a fibrinogén, a koleszterin, a HDL-C, a lipoprotein(a), az LDL oxidatív stressz elleni rezisztenciája és az online mért IMT értékekben volt szignifikáns különbség.

6. Megbeszélés

6.1. A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex eredményének összehasonlítása

Az ECST és a NASCET vizsgálatok alapján a symptomás, 70-99%-os arteria carotis interna stenosisokban endarterectomy javasolt. A carotis Dopplerrel vizsgált arteria carotis stenosisok közül tehát a 70-99%-os stenosis az a tartomány, ahol további invazív vizsgálat, és esetleges sebészi beavatkozás indokolt lehet. Jelen vizsgálatunkban a 70-99%-os arteria carotis stenosis tekintve a carotisok fölötti auscultatio szenzitivitása 56% volt, míg specificitása 91%. A 7 beteg közül, akiknek súlyos carotis stenosisa volt, és nem volt hallható zöreje, 3-nak volt 90%-nál súlyosabb arteria carotis interna stenosisa, egynek 70%-nál súlyosabb stenosisa az arteria carotis communis distalis szakaszán, és 3-nak volt 70-80%-os arteria carotis interna stenosisa. Más vizsgálatokban a súlyos carotis stenosisos betegek egyharmadában nem volt zöreje a nyaki szakaszon. A carotis zöreje 25%-os stenosis fölött válik hallhatóvá. Sauve szerint a carotis zöreje gyakorisága nő a stenosis súlyosságával a 70-89%-os szűkületig, majd egyre ritkább a 90%-os szűkületi határ fölött.

A carotisok fölötti hallgatóság negatív prediktivitása jelen vizsgálatunkban 97%-os volt a 70-99%-os stenosis tekintetében. Egy másik vizsgálat szerint csak a carotis zörejek kis hányadában nem volt kóros a carotis duplex eredménye. Véleményünk szerint a betegek fizikális vizsgálatakor a carotisok auscultatioja továbbra is jó szűrővizsgálatnak látszik: carotis zöreje esetén a beteget érdemes Doppler vizsgálatra küldeni.

A carotisok fölött hallható zörejek néha nem találjuk meg az okát. Jelen vizsgálatunkban a zörejek 2,6%-ában nem találtuk meg a magyarázatot. Más vizsgálatokban is hasonló (4% körül van) ez az arány. A carotis interna stenosison kívül a zörejek mintegy 10%-ának magyarázata az arteria carotis externa stenosisa. Mi a 33 betegből egy személy esetében magyaráztuk a carotisok fölött hallható zörejt az arteria carotis externa stenosisával. Egyéb oka is lehet a carotisok fölött hallható zörejeknek, mint például az erek kinkingje, vagy fiatalokban a nagy cardiacalis output.

14 beteg esetében találtunk carotis duplex vizsgálattal arteria carotis interna occlusiót. Habár az erek elzáródtak, és nem volt turbulens áramlás, a 14 személy közül 6 esetében mégis

hallható zörej volt a carotisok fölött. Más vizsgálatokban 21-24%-ra teszik ennek arányát. A hallható zörej oka ezekben az esetekben nagy valószínűséggel a carotis bulbában lévő alternáló áramlás, és a kompenzatórikusan megnövekedett collateralis áramlás az arteria carotis externa felé.

Vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk, hogy a carotisok fölött hallható zörej ma is jó jelzője az extracraniális arteriák betegségeinek. Ugyanakkor a betegek jelentős részében a zörej hiánya kizárhatja a stenosiszt. Hiányozhat viszont a zörej olyan betegekben is, akiknek szignifikáns stenosisuk van, és esetleg szóba jöhetne therápiás beavatkozás. A carotisok fölötti hallgatóság tehát továbbra is az általános orvosi vizsgálat része kell, hogy maradjon, de fokozott rizikójú betegekben a carotis duplex vizsgálat elvégzése feltétlenül javasolt.

6.2. Vizsgálatok hypertóniában

A hypertonia a cardiovascularis és a cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb rizikófaktora. Számos klinikai vizsgálat felhívja a figyelmet a hypertonia kezelésének fontosságára: a hypertonia kezelésével a stroke kialakulásának esélye csökkenthető. A stroke primer és secundaer prevenciójában a hypertonia megfelelő kezelése fontos feladat.

A hypertonia és stroke gyakoriságának összefüggését a rezisztenciaerek adaptív változásával magyarázzák. Az évek óta fennálló hypertonia többek között az agyi arteriolák falának átépülését okozza, ennek következtében azok rugalmassága csökken, az autoreguláció károsodik. A rugalmasság csökkenésével a stroke kialakulásának rizikója nő. Megfelelő antihypertensív therápia a hypertonia korai fázisában normalizálhatja a cerebrális arteriolák autoregulációs képességét. A korai kockázati állapot felismerése fontos feladat.

A vérátáramlás- illetve metabolizmusváltozás különböző módszerekkel mérhető: SPECT-tel, PET-tel, és TCD-vel, különböző provokációs tesztek alkalmazásával. A TCD előnye, hogy nem jelent izotópterhelést a betegnek, egyszerű, nem invazív, rövid ideig tart és többször ismételhető. Irodalmi adatok szerint a nagy cerebrális arteriák átmérője állandó marad a középvérnyomás és az etCO₂ mérsékelt változtatásakor, tehát a TCD-vel mért véráramlási sebességváltozás a vérátáramlást és annak változását tükrözi. Korábbi hypertóniás személyeken, fTCD-vel végzett vizsgálatokban nagyobb cerebrovascularis rezisztenciát, hypercapnia során csökkent vasodilatációs képességet találtak hypertóniában.

Vizsgálatunkban a kerékpár ergometria közben monitoroztuk az arteria cerebri media véráramlási sebességét TCD-vel. Korábbi egészséges személyeken végzett vizsgálatokban TCD segítségével már monitorozták a fizikai terhelés során létrejövő véráramlási átlagsebességet és annak változásait, de hypertóniában még nem végeztek hasonló vizsgálatokat. Nem találtunk különbséget a hypertóniás és egészséges személyek TCD-vel mért nyugalmi véráramlási sebességértékei között, és a mért értékek a nagy nemzetközi tanulmányokban leírtaknak megfelelőek voltak. Ugyanakkor szignifikáns különbséget találtunk a hypertóniás és az egészséges csoportok között a terhelhetőségben, a fizikai terhelés során bekövetkező átlagsebesség-változásban és a CO₂-reaktivitásban.

Habár a hypertóniások terhelhetősége kisebb volt az egészségesekhez képest, mégsem magyarázható a csökkent sebességváltozás a kisebb fizikai aktivitással. Egyrésről azoknak a személyeknek a paramétereit használtuk a statisztikai elemzéshez, akik legalább 6 percig bírták a kerékpárterhelést, másrésről a 6 perces ergometria során bekövetkező systolés vérnyomás-, pulsus- és etCO₂-változás időbeli lefutása nem különbözött a két csoportban (ismételt méréses ANOVA, $p=0,24$; $p=0,4$; $p=0,67$).

Az etCO₂ nyomás változása arányos a vér pCO₂ változásával, ezért Malatino hyperventilatio után a vasodilatációs képesség jellemzésére a $\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ indexet használta. Az etCO₂ mérés előnye, hogy nem invazív, nem jelent megterhelést a beteg számára. Vizsgálatunkban minden beteg esetében kiszámítottuk az egységnyi etCO₂ nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást a terhelés valamennyi lépcsőjénél. Az ergometria valamennyi lépcsőjénél az egységnyi etCO₂-nyomás változásra eső sebességváltozás a hypertóniás csoportban alacsonyabb volt az egészségesekhez viszonyítva. Más szóval a fizikai terhelés során az 1 Hgmm etCO₂ nyomásváltozásra eső sebességváltozás a hypertóniás csoportban kisebb.

A fizikai terhelés során a hemodinamikai paraméterek változásaira a metabolikus faktorokon kívül a myogen és a neurogen autoregulatio is hatással van. Nemcsak az általunk is monitorozott átlagsebesség, etCO₂-nyomás, vérnyomás, és pulsus változik, hanem például a cardialis output és a plasmában lévő különböző metabolitok (catecholaminok, glükóz, laktát stb.) szintje is. A fizikai terhelés hatására bekövetkező vérnyomás emelkedés kisebb volt a hypertóniás csoportban, mint az egészségesekben. A vérnyomásemelkedés mértéke viszont az autoregulációs határon belül volt, és ilyen módon, egészséges személyek esetében, a

vérnyomás emelkedés lényegesen nem befolyásolja az agyi vérátáramlást, ugyanis a nagy cerebrális arteriák átmérője állandó marad a középvérnyomás mérsékelt változtatásakor. A fentiek alapján úgy gondoljuk, hogy elsősorban a metabolikus autoregulatio és annak kimerülése az oka a hypertóniásokban mért csökkent vasoreaktivitásnak.

3 év elteltével a hypertóniás személyek egy részén a kerékpár ergometriát megismételtük. Tudomásunk szerint hasonló módszerrel, fiziológiás stimulust alkalmazva, még nem vizsgálták az antihypertensiv terapia hatását. A vizsgálatot standard körülmények között végeztük. A betegek különböző mértékű terhelhetősége és a kis esetszám miatt az ergometria 2 perces értékeit használtuk a statisztikai elemzéshez. Két percig mind a kezelés előtti 1. vizsgálat, mind a 3 évvel későbbi 2. vizsgálat alkalmával mindenki bírta a fizikai terhelést. Bár a betegszám az egyes csoportokban alacsony volt, a kezeletlen csoportban a 3 év eltelte után csökkent CO₂ reaktivitást találtunk az 1. vizsgálathoz képest, míg a kezelt csoportban a reaktivitás a nem változott.

Előzetes eredményeinkkel nem tudtuk megerősíteni azt a feltevést, hogy a megfelelő antihypertensiv terapia normalizálhatja a cerebrális arteriolák dilatációképességét, hiszen a kezelt csoportban a CO₂ reaktivitás érték nem változott a kezelés előtti értékhez képest. A kezeletlen csoportban a CO₂ reaktivitás értéke viszont csökkent a 3 évvel korábbi vizsgálathoz képest, tehát a megfelelő antihypertensiv terapia csökkentheti a rezisztenciaerek átalakulásának progresszióját.

Jelen munkánkban olyan nem invazív provokációs módszer alkalmazása volt a célunk, amelynek segítségével azok a személyek - jelen esetben hypertóniások - vizsgálhatók, akiknek stroke rizikófaktorai vannak, és a módszer alkalmazásával következtetni tudunk a cerebrális arteriolák károsodására. A mindennapokban előforduló stimulust alkalmaztuk (fizikai munkavégzés). A módszer ismételhető, a terapia hatása követhető. Ugyanakkor vannak hátrányai is: nem alkalmazható például szívbetegek, vagy mozgásszervi betegek esetében. Bár a standard körülményeket meg tudjuk teremteni, de különböző lehet a terhelhetőség az egyes személyek esetében, és a terhelés során bekövetkező sebességváltozásra a metabolikus autoregulatió kívül a myogen és neurogen faktorok is hatással vannak.

6.3. Vizsgálatok hyperlipidaemiában

Az arteria carotis communis intima-media vastagságának növekedése a korai atherosclerosis jelzője. Olyan fiatal betegeken végzett vizsgálatban, akiknek cardiovascularis rizikófaktorai voltak, elsősorban az életkort és az LDL-C-t találták az IMT rizikótényezőjének. Számos tanulmányban vizsgálták a cardiovascularis rizikófaktorok, mint az életkor, a dohányzás, a hypertonia, és az IMT közötti kapcsolatot. Az irodalomból az is ismert, hogy az IMT arányosan nő a cardiovascularis rizikófaktorok számával.

Számos, ultrahanggal végzett tanulmányban vizsgálták az arteria carotis communis IMT-nek és a lipidszinteknek a kapcsolatát. Az egyik vizsgálatban az IMT szignifikánsan korrelált az LDL-C és triglycerid szinttel, és negatív volt a korreláció a HDL-C-vel. 12 éves követéses vizsgálatban szignifikáns volt az összefüggés az IMT növekedése és az LDL-C, valamint a triglycerid szintek változása között. Lavrencic familiáris hyperlipidaemiában magasabb IMT-t talált, mint az egészségesekben, míg Ylitalo vizsgálatában hasonló betegcsoportokban nem volt különbség az IMT-ben. Populációs vizsgálatokban is ellentmondó eredmények születtek: a Muscatine és a Tromso vizsgálatban a koleszterin IMT növekedésére gyakorolt hatása kifejezett volt, míg a Framingham vizsgálatban nem volt kimutatható ilyen jellegű hatás.

Felvetődött tehát a kérdés, hogy az IMT növekedését befolyásolja-e a koleszterin és a triglycerid? A kor IMT-re gyakorolt hatásának csökkentésére, és széles lipidtartomány vizsgálatára olyan fiatal, 55 év alatti személyeket is vizsgáltunk, akiknek az anamnesisében igen magas lipidértékek szerepeltek. A vizsgált személyek átlagéletkora 44 év volt, a szérumban koleszterin szélső értékei, az egészséges személyek adatait is beleértve, 3,93 és 25,03 mmol/l, a triglycerid szélső értékei, pedig 0,36 és 75,97 mmol/l voltak. Vagyis a koleszterinszintet tekintve a minimális és maximális érték között hatszoros, a triglyceridértékeket tekintve, pedig kétszázszoros különbség volt. Úgy gondoltuk, hogy azzal, hogy fiatal betegeket vizsgálunk, az életkor hatását csökkenteni tudjuk. A koleszterin és a triglycerid IMT-re gyakorolt hatásának vizsgálatát pedig azzal próbáltuk érzékenyebbé tenni, hogy a lipidértékek széles intervallumában végeztünk IMT mérést.

A vizsgálathoz tartozik még néhány, korlátozó értékű megjegyzés. Az extrém magas triglycerid értékek lehettek secundaerek (pl. pancreatitis, veseelégtelenség, intoxicatio következménye) is, célzott vizsgálatok ezirányban nem történtek. A teljes betegcsoportot

tekintve azonban csak 7 betegnek volt 20 mmol/l-nél magasabb triglycerid szintje. Az extrém magas értékek hatásának csökkentésére, a ferde eloszlás miatt a triglyceridérték természetes alapú logaritmusát használtuk a statisztikai elemzéshez.

A vizsgálat idején 28 beteg szedett lipidcsökkentő gyógyszert, és 16 kapott antihypertensivumot. Ismert az antihypertensivumok és a lipidcsökkentő szerek IMT-re gyakorolt jótékony hatása. A kontrollcsoportban viszont csak egy személy szedett antihypertensivumot. Ilyen módon, ha a gyógyszerek csökkentik az IMT-t, akkor vizsgálatunkban nem növelték, hanem csökkentették a beteg és a kontrollcsoport között az IMT-beli különbséget.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy vizsgálatunkban pozitív összefüggést találtunk az IMT és a koleszterinszint között, míg negatív volt a korreláció az IMT és a HDL-C között. Nem tudtuk megerősíteni a triglycerid szerepét a fiatalkori IMT növekedésében. Az eredmények megegyeztek két független neurosonológus által mért IMT eredményeinek elemzésekor, ami tovább erősíti eredményeink megbízhatóságát.

6.4. Vizsgálatok fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban

Az életkor az atherosclerosis egyik rizikótényezője. Csökkentve az életkor atherosclerosisra gyakorolt hatását, fiatal, 55 év alatti, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő betegeket vizsgáltunk és az atherosclerosis potenciális rizikótényezőit kerestük. A Tromso vizsgálat szerint a carotis stenosis prevalenciája ebben az életkorban kicsi: a 35%-osnál súlyosabb stenosis tekintve, 60 év alatt 0,7% a nőkben, és 1,2% a férfiakban. Mi 1999. szeptember és 2001. november között mintegy 12 ezer beteget vizsgáltunk a Neurosonológiai Laboratóriumban. A vizsgálatunkra behívható, 55 évnél fiatalabb, 30%-nál súlyosabb carotis stenosisa vagy occlusiója, ebben a válogatott, Doppler vizsgálatra küldött betegcsoportban is mindössze 65 betegnek volt, tehát a carotis stenosis prevalenciája ebben az életkorban kisebb, mint 1% volt. A stenosisos csoportban a nemek aránya azonos volt, míg az occlusió csoportban több volt a férfi. A Tromso vizsgálatban is hasonló eredményre jutottak: a vizsgált 6420 beteg közül 13-nak volt occlusiója, és valamennyi férfi volt.

Már több mint 30 éve felmerült a lehetősége annak, hogy a homocystein szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában, és számos tanulmányban vizsgálták a homocystein szint és a

carotis atherosclerosis összefüggését. Fiatal betegeken végzett vizsgálat szerint magas homocystein szint mellett az arteria carotisok falvastagsága is nagyobb. A homocystein oxidatív mechanizmusokon potenciózza az atherogenezist, ideértve az LDL oxidatív modifikációját is. Korábbi vizsgálatok szerint a közepes fokú hyperhomocysteinaemia fokozza a cerebralis atherosclerosis, és szoros összefüggést találtak a plasma homocysteinszint és az ischaemiás stroke előfordulása között. Jelen vizsgálatunkban mi is emelkedett homocystein szintet találtunk a betegcsoportokban, de a különbség a kontrollhoz képest a statisztikai szignifikancia határán volt.

Eredményeinkkel nem zárhatjuk ki az oxidált LDL atherosclerosisban betöltött szerepét. A subendotheliális térben az LDL oxidatív modifikációja az atherogenesis egyik kezdeti lépése. Az atherosclerosis kezdeti lépésekor az oxidált lipoproteinek az adhéziós molekulák és cytokinek expresszáldását fokozhatják a subendotheliális térben. Az LDL oxidatív modifikációja tehát lokálisan zajló, komplex folyamat; vizsgálatunk alapján csak annyit mondhatunk, hogy a perifériás vérből nem tudtuk kimutatni az LDL csökkent oxidatív rezisztenciáját fiatalkori atherosclerosisban.

A gyulladás és az infekció szerepe az atherosclerosisban vitatott. Mint gyulladásos marker, az emelkedett CRP szint az arteria carotis communis IMT-nek a növekedésével jár. Jelen vizsgálatunkban a legfontosabb eredménynek azt tartjuk, hogy fiatal, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő személyeken a gyulladásos markerek (fehérvérsejtszám, CRP, fibrinogén) szintje emelkedett volt. A fibrinogén szint emelkedését a dohányzással magyaráztuk, míg más gyulladásos marker szintjének emelkedése a dohányzás hatásának figyelembevétele után is szignifikáns maradt. Tehát önmagában a dohányzás nem magyarázta a gyulladásos markerek szintjének emelkedését.

Összefoglalva eredményeinket elmondhatjuk, hogy az LDL csökkent oxidatív rezisztenciáját nem tudtuk a perifériás vérből kimutatni korai atherosclerosisban. Az LDL oxidatív átalakulása az érfalban játszódik, a szérumban lévő izolált LDL vizsgálatával nem tudtuk magyarázni a fiatalkori atherosclerosis. A rutin klinikai szűrővizsgálatban tehát nem javasoljuk a plazmából való LDL oxidatív rezisztenciájának a mérését. A homocysteinnel végzett vizsgálat eredménye a szignifikancia határán volt, míg a fiatalkori carotis stenosis gyulladásos markerekkel való összefüggését kifejezettnak találtuk. A fiatalkori atherosclerosisban tehát a gyulladásnak kiemelkedő szerepe van.

7. Összefoglalás, megfigyeléseink gyakorlati jelentősége

A stroke az iparilag fejlett országokban népbetegségnek számít. A kialakult akut stroke kezelésére hatásos eljárások hatékonysága kicsi, ezért a kockázati állapot korai felismerése, a rizikófaktorok szűrése és megfelelő kezelése fontos.

Vizsgálatainkat befolyásolható cerebrovascularis rizikófaktorokban, *hypertoniában*, *hyperlipidaemiában* és az *arteria carotisok occlusiv megbetegedésében* végeztük. A vizsgálatok *fiatal személyeken* történtek. A beteg számára nem megterhelő, gyakran ismételhető *neurosonológiai vizsgálómódszerek* alkalmazásával a kockázati állapot korai felismerése volt a célunk.

► Az arteria carotisok fölötti auscultatio és a carotis duplex ultrahang eredményének összehasonlításával arra a következtetésre jutottunk, hogy ma, amikor a carotis duplex ultrahang a legtöbb centrumban hozzáférhető diagnosztikai eszköz, még mindig *van jelentősége a carotisok fölötti hallgatónak*. A carotisok fölött hallható zörej ma is jó jelzője az extracraniális arteriák betegségeinek. Ugyanakkor a betegek jelentős részében a zörej hiánya kizárhatja a stenosist. *A carotisok fölötti hallgatónak tehát továbbra is az általános orvosi vizsgálat része kell, hogy maradjon, de fokozott rizikójú betegekben a carotis duplex vizsgálat elvégzése feltétlenül javasolt.*

► Kezeletlen, fiatal hypertoniás betegeken mi alkalmaztuk először a kerékpár ergometriával kombinált transcraniális Doppler vizsgálatot. *Fiziológiás stimulust (fizikai terhelés) alkalmazva nem invazív módon monitoroztuk a hemodinamikai paraméterek változását.* Nem találtunk különbséget a hypertoniás és egészséges személyek TCD-vel mért nyugalmi véráramlási sebességértékei között. Ugyanakkor a hypertoniás csoport terhelhetősége, a fizikai terhelés során bekövetkező átlagsebesség-változása és az arteriolák dilatációképességét jelző CO₂-reaktivitása szignifikánsan kisebb volt az egészségesekéhez képest.

► A korábban kezeletlen hypertoniás személyek egy részén 3 év múlva standard körülmények között újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált TCD vizsgálatot. Tudomásunk szerint hasonló módszerrel, fiziológiás stimulust alkalmazva, még nem vizsgálták az antihypertensiv terápia hatását. Előzetes eredményeinkkel nem tudtuk megerősíteni azt a feltevést, hogy a megfelelő antihypertensiv terápia normalizálhatja a cerebrális arteriolák dilatációképességét, hiszen a kezelt csoportban a CO₂ reaktivitás érték nem változott a kezelés előtti értékhez képest. A kezeletlen csoportban a CO₂ reaktivitás

értéke viszont csökkent a 3 évvel korábbi vizsgálathoz képest, tehát *a megfelelő antihypertensiv therápia csökkentheti a rezisztenciaerek átalakulásának progresszióját.*

► Fiatalkori hyperlipidaemiában a lipidértékek széles intervallumában az *atherosclerosis korai jelzőjeként* ismert IMT-t mértünk az arteria carotis communisokon. Vizsgálatunkban *pozitív összefüggést találtunk az IMT és a cholesterinszint között, míg negatív volt a korreláció az IMT és a HDL-C között.* Nem tudtuk megerősíteni a triglycerid szerepét a fiatalkori IMT növekedésében. Az eredmények megegyeztek két független neurosonológus által mért IMT eredményeinek elemzésekor, ami tovább erősíti a következtetéseink megbízhatóságát.

► Fiatalokon, a már kialakult arteria carotisok occlusiv megbetegedésében végzett vizsgálatainkkal a klasszikus rizikófaktorokon kívül a fiatalkori atherosclerosis lehetséges egyéb okait kerestük. Legfontosabb eredményünknek azt tartjuk, *fiatal, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő személyeken a gyulladásos markerek (fehérvérsejtszám, CRP, fibrinogén) szintje emelkedett volt, tehát a fiatalkori atherosclerosisban a gyulladásnak kiemelkedő szerepe van.* A fibrinogén szint emelkedését a dohányzással magyaráztuk. Az LDL csökkent oxidatív rezisztenciáját nem tudtuk a perifériás vérből kimutatni korai atherosclerosisban. A folyamat a subendotheliális térben zajlik, a rutin klinikai szűrővizsgálatban tehát nem javasoljuk a plazmából való LDL oxidatív rezisztenciájának a mérését.

8.1. Az értekezés alapját képező teljes terjedelmű közlemények:

1. Bereczki D, Balla G, Csiba L, Jeney V, Valikovics A, **Magyar T**, Balla J. A possible role of decreased oxidative resistance of low-density lipoproteins in the early formation of carotid atherosclerosis. *Medical Hypotheses* 2001;56:694-696. **IF:0,745**
2. **Magyar MT**, Valikovics A, Bereczki D, Ficzer A, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:186-91. **IF:1,665**
3. **Magyar MT**, Nam EM, Csiba L, Ritter MA, Ringelstein EB, Droste DW. Carotid artery auscultation-anachronism or useful screening procedure? *Neurol Res* 2002;24:705-8. **IF:1,176**
4. **Magyar MT**, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003;34:58-63. **IF:5,33**
5. **Magyar MT**. Új módszer a hypertonia cerebralis szövődményeinek diagnosztikájában. *Orvostudományi Értesítő* 2003;76:95-99.
6. **Magyar MT**. A gyulladás és az atherosclerosis kapcsolata. *Metabolizmus* in press
7. **Magyar MT**, Paragh G, Katona E, Valikovics A, Seres I, Csiba L, Bereczki D. Serum cholesterols but not triglycerides are associated with intima-media thickness of the common carotid artery in young subjects with a wide range of lipid values. *Circulation* közlésre elküldve
8. **Magyar MT**, Valikovics A, Czuriga I, Csiba L. Effect of antihypertensive treatment on CO₂-reactivity of cerebral arterioles during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* közlésre elküldve

8.2. Az értekezés témájával kapcsolatos kongresszusi összefoglalók:

1. **Magyar T**, Valikovics A, Oláh L, Czuriga I, Csiba L. Changes of cerebral blood flow during physical exercise in controls. *Eur J Neurol* 1998;5(Suppl 1):S28.
2. **Magyar T**, Csiba L, Valikovics A, Oláh L, Czuriga I. Transcranial Doppler Investigations in controls during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 8):14.
3. Valikovics A, **Magyar T**, Oláh L, Czuriga I, Csiba L. Changes of cerebral blood flow during physical exercise in hypertensive patients. *Eur J Neurol* 1998;5(Suppl 1):S13.

4. Csiba L, Valikovics A, **Magyar T**, Oláh L, Czuriga I. Transcranial Doppler investigations on hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 8):18.
5. **Magyar T**, Valikovics A, Fekete I, Bereczki D, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in controls during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl 2):43.
6. Valikovics A, **Magyar T**, Fekete I, Bereczki D, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl 2):37.
7. Valikovics A, **Magyar T**, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring during physical exercise in patients with stroke risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 1):31.
8. Bereczki D, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Olvasztó S, **Magyar T**, Fekete I, Csiba L. Degree of carotid stenosis correlates with serum homocysteine but not with cholesterol or triglyceride level in patients below 55 years of age. *Stroke* 2000;31:2792.
9. **Magyar T**, Valikovics A, Csiba L, Balla J, Bereczki D. Comparison of on-line and off-line measurements of intima-media thickness in patients with atherosclerotic carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 4):52.
10. Valikovics A, Balla J, **Magyar T**, Kappelmayer J, Csiba L, Bereczki D. Relationship between ultrasonographic and serum lipid parameters of young patients with occlusive disease of carotid artery. *J Neurol Sci* 2001;187(Suppl 1):S22.
11. **Magyar T**, Valikovics A, Czuriga I, Csiba L. Effect of antihypertensive treatment on CO₂ reactivity of cerebral arterioles during physical exercise. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(Suppl 4):24.
12. **Magyar T**, Paragh G, Valikovics A, Csiba L, Bereczki D. Extreme hyperlipidemia is associated with increased intima-media thickness of the common carotid artery in patients below 55 years of age. *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl 2):107.
13. Valikovics A, Balla J, **Magyar T**, Szikszai Z, Imre S, Csiba L, Balla G, Kappelmayer J, Bereczki D. Serum homocysteine and C-reactive protein are higher in young patients with occlusive carotid artery disease. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(Suppl 3):28.
14. **Magyar T**. Funkcionális transcraniális Doppler vizsgálatok a stroke rizikófaktoraiában. *Ideggy Szle* 2003;56:136-137.

8.3. Egyéb közlemények:

1. Valikovics A, **Magyar T**, Fülesdi B, Rautenberg W. Színkódolt transcranialis Doppler-szonográfia- modern noninvazív eljárás a cerebrovascularis megbetegedések diagnosztikájában. *Agyérbetegségek* 1998;II:8-10.
2. Valikovics A, **Magyar T**, Bereczki D, Hegedüs I, Kappelmayer J, Fekete I, Fülesdi B, Csiba L. A D-dimer szint és az agyi embólia összefüggése. *Ideggy Szle* 1999;52:94-98.
3. Balla J, Blaskó G, **Magyar MT**, Barna E, Bereczki D. Should soluble CD40 ligand be measured from serum or plasma samples? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* letter, in press **IF:5,816**

8.4. Egyéb kongresszusi összefoglalók:

1. Valikovics A, **Magyar T**, Hegedüs I, Kappelmayer J, Oláh L, Bereczki D, Csiba L. Microembolisation in the middle cerebral artery of patients with high risk for embolic stroke. *Eur J Neurol* 1996;3(Suppl 5):47.
2. Fekete I, Valikovics A, Bereczki D, **Magyar T**, Szikszai Z, Imre S. Examination of hemorheological parameters in comparison with blood flow velocity of the middle cerebral artery in stroke patients. *J Neurol Sci* 1997;150(Suppl):S85.
3. Fekete I, Imre S, Szikszai Z, Telek B, Mikita J, **Magyar T**, Valikovics A, Bereczki D. Hemorheology and cerebral blood flow velocity in patients with ischemic stroke, TIA and essential thrombocytemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 4):36.
4. Csiba L, **Magyar T**, Valikovics A, Oláh L, Ficzer A. Haemodynamic and neuropsychological correlates in symptom-free hypertension. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl 2):37.
5. Csiba L, **Magyar T**, Ficzer A, Kemény V, Valikovics A. Neuropsychological and hemodynamic consequences of essential hypertension. *Eur J Neurol* 1999;6(Suppl 3):128.
6. Tóth Á, Kisely M, Valikovics A, **Magyar T**, Sziklai I. The effect of vestibular stimulation on blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Laryngo-Rhino-Otol* 2000;79:S324.

7. Ficzer A, **Magyar T**, Csáti G, Csiba L. Morfológiai és funkcionális vizsgálatok essentialis hypertoniában. *Ideggy Szle* 2000;53:270.
8. Ritter MA, Nam EM, **Magyar T**, Csiba G, Csiba L, Ringelstein EB. Microembolus detection in moribund patients. Correlation with findings at autopsy. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:(Suppl 4):66.
9. Kerényi L, Molnár S, Ritter M, **Magyar T**, Ringelstein EB, Csiba L. Correlation of atherosclerotic changes between carotid, coronary and femoral arteries. Comparison of in vivo findings with autopsy. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(Suppl 4):54.
10. Molnár S, Kerényi L, Ritter M, **Magyar T**, Ringelstein EB, Csiba L. Comparison of in vivo carotid IMT and carotid wall thickness measured with a novel method (comparison of in vivo and post-mortem data). *Cerebrovasc Dis* 2003;16(Suppl 4):75.