

Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei

**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

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).

2. Irodalmi áttekintés, célkitűzések

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. A stroke kialakulásának relatív kockázata a hypercholesterinaemiás betegekben 1,4-szerese, familiáris hypercholesterinaemiában 20-szorosa a normál populációnak.

Az elmúlt években különböző módszereket dolgoztak ki az agyi haemodynamika vizsgálatára a különböző stroke rizikófaktorokban. A cerebrovascularis reaktivitást és rezerv kapacitást acetazolamide teszt alkalmazása során vizsgálták. Az acetazolamide (AZT) a carbonanhydrase reverzibilis gátlója, vasodilatációt okoz az agy resistencia ereiben (arterioláiban). Így AZT adását követően az agyi arteriolák tágulnak, a cerebrovascularis ellenállás csökken, és növekszik az agyi vérátáramlás ami transcranialis Dopplerrel (TCD) mérhető. Mivel a hypercholesterinaemia a stroke kezelhető kockázati tényezője, a TCD-acetazolamide teszt hasznos, egyszerű módszer lehetne arra, hogy azokat a betegeket diagnosztizáljuk, akiknek a cerebrovascularis rezerv kapacitása károsodott. Így időben meg lehet kezdeni a betegek kezelését, vagy módosítani lehet azt.

A vizsgálat célja az agyi kiserek károsodásának, a cerebrovascularis reaktivitás és a rezerv kapacitás összehasonlítása volt egészséges kontrollok és hyperlipidaemiás betegek között.

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 cholesterol, a HDL/össz cholesterol arány, az LDL cholesterol és a triglyceridek szerepe fontos a plaque-ok kialakulásában és növekedésében. Más vizsgálatok viszont nem találtak szignifikáns összefüggést a lipidek és az arteria carotis stenosis, ill. ezek progressziója között. A hyperlipidaemia szerepe az a. carotisok atherosclerosisában nem tisztázott.

Az ellentmondó eredmények miatt céljaink a következők voltak: 1) megvizsgáljuk, hogy az össz serum cholesterin és triglycerid szint az arteria carotis interna atherosclerosis független rizikófaktor-e, 2) meghatározzuk az összefüggést az össz serum cholesterin és triglycerid szint, valamint az arteria carotis interna stenosisának súlyossága között.

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, a tünetek súlyossága, a stroke lokalizációja és mérete. Ezen kívül vannak befolyásolható, a stroke kimenetelét megváltoztató tényezők is: a testhőmérséklet, a hyperglycaemia, a vörösvértest süllyedés, a thrombocyta szám, a szívbetegségek és a hypertonia. Acut stroke-ban a hypertonia szerepével és kezelésével kapcsolatos adatok ellentmondásosak. Közvetlenül az acut stroke kialakulása után a vérnyomás emelkedik, majd 7-14 nap alatt általában spontán is csökken. Az emelkedett átlagos vérnyomás összefüggést mutatott a rossz prognózissal, ha az ischaemiás stroke-hoz tudatzavar is társult. Acut ischaemiás stroke-ban a felvételtkor mért magas vérnyomás, a

diastoles vérnyomás, az átlagos arteriás nyomás és ennek a változékonysága rossz kimenetelt jósolt.

A közelmúltban az eddigi eredmények alapján megállapították, hogy a magas vérnyomás (140/90 < Hgmm) az akut stroke súlyos kimenetelének független rizikó tényezője. 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.

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

A haemorrhagiás transformatio az emboliás stroke gyakori komplikációja és az akut ischaemiás stroke-ban végzett thrombolysiseknek. Míg a haemorrhagiás transformatiok (HTr) nagy része a neurológiai tünetekben nem okoz rosszabbodást, addig a symptomás intracranialis vérzések súlyosbítják a kimenetelt. 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 és diastoles vérnyomás, testhőmérséklet, korai ischaemiás jelek a koponya CT-n, antikoaguláns kezelés, plasma matrix metalloproteinase-9, kor, kongesztív szívelégtelenség, aspirin kezelés az anamnesisben, valamint a vércukorszint.

Mivel a pathologiai vizsgálat adja a legmegbízhatóbb adatot a HTr gyakoriságáról (sok közülük tünetmentes marad), vizsgálatunk célja az volt, hogy felhasználva a pathologiai adatbázisunkat meghatározzuk azokat a rizikótényezőket, melyek haemorrhagiás transformatiot okoznak.

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

Akut ischemiás stroke-ban az autoreguláció károsodása ismert. Ezzel egyidőben az infarctus területében oedema alakul ki, növekszik az agy víztartalma. Akut ischemiás 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 ischemiás strokeban *in vivo* mérhető cerebrovasculáris rezerv kapacitást (TCD), az ugyanezen betegeknél *post mortem* mért agyszöveti víztartalommal.

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

A vinpocetin csökkenti a thrombocyta aggregációt, növeli a vörösvértest deformálhatóságát, csökkenti a vér viszkozitását, és növeli az agyi véráramlást. Számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálat történt a vinpocetin hatásának tanulmányozására, de nem vizsgálták a regionális és globális agyi véráramlásra kifejtett hatását. Transcraniális doppler módszerrel lehetőség nyílik az agyi vérátáramlás változásának mérésére különböző gyógyszeres kezelés mellett.

Az a. cerebri media területét érintő chronicus ischemiás stroke betegek agyi vérátáramlásának változását mértük (TCD) vinpocetine alkalmazását követően.

3. Betegek és 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), ezen legfeljebb enyhe stenosis (<30%) lehetett. Az arteria cerebri media szignifikáns stenosisát a nyugalmi véráramlási sebesség mérésével zártuk ki. 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 koleszterin, triglycerid, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, 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. A cerebrovascularis rezerv kapacitás (CRC) az arteria cerebri media felett mérhető átlagos véráramlási sebesség maximális %-os növekedése 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 cholesterol, 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 használtuk, ahol a betegeknek több mint 100 paramétere szerepel a következő kategóriákban: anamnesis, rizikó faktorok, klinikai tünetek felvételkor, felvételi laboratóriumi vizsgálatok, ultrahang, CT és/vagy MRI eredmény és diagnózis. A több mint 3500 betegből 1934 acut ischaemiás stroke-os betegnek voltak meg hiánytalanul a carotis ultrahang és lipid (total serum cholesterin 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).

Statisztikai analízis

Az össz cholesterolin 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 határozzuk meg az összefüggést a carotis szűkület, a nem, a hypertonia, a diabetes és a dohányzás között. Logisztikus regresszioval vizsgáltuk a cholesterolin 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 cholesterolin 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 ischemiás 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, hemorhágiás transformáció 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. A súlyos paresises vagy plegiás betegek profilaktikus dózisban kaptak heparint mélyvéna thrombosis megelőzésére. 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 frontális metszeteket készítettünk az egész agyból. Így azonosítottuk a vérzést, a lacunaris és a territorialis infarctust, valamint az ischaemiás stroke haemorrhagiás transformatióját. A klinikai adatokat összehasonlítottuk a pathologiai eredményekkel. A valószínű és a biztos cardio-emboliás stroke-ot Kittner és mtsai 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, cholesterol, 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: $> 10 \text{ cm}^3$).

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 neuropathológiai laboratóriumának adatbázisát használva 245 akut ischaemiás stroke-os beteget vizsgáltunk (felvételtől CT-vel megerősítve). Az elsődleges agyvérzést vagy subarachnoidealis vérzést a felvételtől készült CT-vel kizártuk. Az akut ischaemiás stroke-os 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 felvételtől 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 vizsgálathoz 5-10 mm-es frontalis 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 transformatioját. A klinikai vizsgálati eredményeket összehasonlítottuk a pathologiai eredményekkel. A valószínű és a biztos cardioemboliás stroke-ot Kittner és mtsai kritériumai alapján definiáltuk. Vizsgálataink megbízhatóságát növelendő, chronicus hypertoniát valószínűsítettünk akkor, ha a pathologiai vagy a cardiologiai vizsgálat bal kamra hypertrophiát 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, szívinfarctus, cardiomyopathia, angina pectoris), felvételi laboratóriumi eredmények (vörösvértest süllyedés, hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejt szám, thrombocyta szám, szérum Na, K, urea, glucose, cholesterol, 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 pathologiai eredmények (emboliás eredet (cardialis), az infarctus mérete és az infarctus lokalizációja). Az infarctust a *post mortem* agyszeleteken mértük és két csoportba osztottuk (kicsi: $\leq 10 \text{ cm}^3$, nagy: $> 10 \text{ cm}^3$).

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 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) számoltuk. A cerebrovascularis rezerv kapacitás féltekék közötti asymmetriáját (aCRC) a kóros/ép oldal hányadosaként adtuk meg.

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 százalékban adtuk meg.

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 vizsgálatához 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 [$PI = (\text{systoles csúcssebesség} - \text{dyastoles csúcssebesség}) / \text{idő szerint átlagolt áramlási sebesség}$]. 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.

Az össz cholesterol, LDL-cholesterin 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 ($p=0,03$).

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.

A cerebrovascularis reaktivitásban sem volt különbség a kontroll és a betegcsoportok között. Tehát az arteria cerebri mediában mérhető átlagos véráramlási sebességek %-os változása az acetazolamide beadását követően nem különbözik a kontrollok és a hyperlipidaemiás betegek között.

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 véráramlási sebesség, valamint a cerebrovascularis rezerv kapacitás között.

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 mértünk. A serum cholesterol 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 cholesterol 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 cholesterol szinttel rendelkeztek, mint azok, akiknek bármilyen súlyosságú arteria carotis interna szűkületük volt. A serum cholesterol szint nem különbözött az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos stenosisban és elzáródásban.

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

Szignifikáns különbség volt a négy csoport között a kor ($p < 0,001$), a nem ($p < 0,001$), a hypertonia ($p < 0,05$), a cholesterol ($p < 0,01$), a triglycerid ($p < 0,05$) és a dohányzás ($p < 0,001$) paraméterekben. A teljes logisztikus regressios modell független kockázati tényezőnek találta az arteria carotis interna atherosclerosisában a kort, a nemet, a dohányzást és az összkolesterol szintet. Az eredmények hasonlóak voltak, amikor a dohányzást kihagytuk a modellből. Habár a 3. modellben mikor a nemet hagytuk ki, az össz cholesterol szint elvesztette statisztikai szignifikanciáját.

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 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 oldalisége nem befolyásolta a halál kockázatát.

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 hypertonia és a felvételtkor mért vérnyomás nem független kockázati tényezője a halálos kimenetelnek. A túlélő csoportban a felvételtkor 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. Ennél kifejezettebb csökkenés vagy esetleg növekedés növelte a halálos kimenetel kockázatát. Figyelembe véve, hogy a felvételtkori vérnyomás átlagosan 160 Hgmm volt, és az ideális csökkenés 2,7 Hgmm/nap, az optimális systolés vérnyomás 140 Hgmm körüli az első hét végére.

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 transformatiot befolyásoló tényezők

Minden acut 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 antikoagulans kezelést. Az agyboncolás 175 (71%) betegnél ischaemiás infarctust 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 halál oka pneumonia (45%), cardialis decompensatio (22,5%), acut 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.

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.

A felvételnél 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 felvételtől, 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 ischaemiás 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.

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

A károsodott oldali ACM-ben nem szignifikánsan csökkent a véráramlási sebesség ($57,1 \pm 6,3$ vs. $55,8 \pm 6,2$ cm/s, átlag $\pm$ SD), míg az ellenoldalon nem szignifikánsan növekedett ($56,6 \pm 3,6$ vs. $58,7 \pm 5,7$ cm/s) a vinpocetin kezelés hatására. A PI mindkét féltekében emelkedett, kifejezettebben a károsodott oldalon ($22,3 \pm 9,6\%$ vs. $8,3 \pm 6,6\%$, $p = 0,07$). A féltekei asymmetria (károsodott/ellenoldal) változása hasonló tendenciát mutatott, a sebességhányadosok csökkentek ($0,99 \pm 0,08$ vs. $0,91 \pm 0,07$, $p = 0,07$) vinpocetin kezelés után, míg a PI hányadosok növekedtek ($1,14 \pm 0,13$ vs. $1,22 \pm 0,13$)

5. Megbeszélés

5. 1. A cerebrovascularis rezerv kapacitás vizsgálata hyperlipidaemiás betegekben

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a hyperlipidaemiás betegekben az agyi arteriolák vasodilatációs képessége nem károsodik és nem korrelál a hyperlipidaemia súlyosságával.

Hasonlóan, Rodriguez és mtsai normális cerebrovascularis reaktivitást találtak 15 familiáris hypercholesterinaemiás betegből 13 esetben. A korábbi állatkíséretes eredmények és humán neuropathologiai vizsgálatok nem találtak microangiopathiát kísérletes hyperlipidaemia modellekben és hyperlipidaemiás betegekben. 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.

Másrészről 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, a hyperlipidaemia enyhe és a betegség tartama valószínűleg rövid volt. Humán vizsgálatok kb. 20 éve fennálló hypercholesterinaemia esetén találtak lipid lerakódást az atheroscleroticus elváltozásokban. Ezeket az elváltozásokat a nagyobb elasztikus erekben figyelték meg, nem az agyi arteriolákban.

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

Vizsgálatunk alapján a hypercholesterinaemia az a. carotis interna atherosclerosisának független rizikófaktora.

Vizsgálatunkban a kor volt az arteria carotisok atherosclerosisának legkifejezettebb kockázati tényezője. Korábbi vizsgálatokban is a kor kockázati tényező volt az atherosclerosis súlyosbodása és a plaque-ok növekedése szempontjából. A korral kialakuló atherosclerosis súlyosbodása valószínűleg a rizikó tényezők hosszabb fennállásának következménye.

A korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan 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 fokális agyi ischaemiában, menopausa utáni nőket vizsgálva nem erősítették meg a hormonkezelés védő hatását primer és sekunder stroke prevencióban. A másik lehetséges magyarázat a stroke rizikófaktorainak eltérő gyakorisága a különböző nemekben. Az általunk vizsgált populációban a dohányzás jóval gyakoribb volt férfiakban (38,9%), mint nőkben (18,4%).

A dohányzás is az arteria carotis interna szűkületének és a plaque-ok gyakoriságának fontos rizikófaktor a mi vizsgálatunkban és a korábbi vizsgálatokban is. A dohányzás hatása számos eltéréssel magyarázható. Megváltoztatja a haemostasis faktorokat, a vér lipideket, felgyorsítja az atherosclerost és megváltoztatja az endotel funkciót.

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. Bár mások szignifikáns összefüggést találtak a magasabb cholesterol szint és az arteria carotis stenosis súlyossága között, mi nem találtunk ilyen összefüggést. Elképzelhető, hogy az atherosclerosis súlyosbodása során a hypercholesterinaemia szerepe változik. Az atherosclerosis előrehaladtával csökken a cholesterol gazdag lipoproteinek kötődése az extracellularis matrixhoz. A serum triglycerid szint nem volt független rizikófaktor a arteria carotisok atherosclerosisának egyetlen modellben sem.

Bár a hypertonia a stroke fontos rizikófaktor a és a vizsgálatok jó része a hypertoniát az atherosclerosis független rizikó tényezőjének találta, mi nem figyeltünk meg összefüggést a

hypertonia és az arteria carotis stenosis súlyossága között. A lehetséges ok, hogy a hypertóniát 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 felvételtől systoles érték nem kiugróan magas (160 Hgmm körüli). A korábbi vizsgálatok nagy része csak a felvételtől mért vérnyomást használta, így az irodalomban nem szerepel adat arról, hogy a vérnyomás változása a stroke utáni napokban hogyan befolyásolja a kimenetelt. Mi a kimenetel szempontjából csak a túlélés, ill. a halálos kimenetelt vizsgáltuk és nem állt szándékunkban a túlélők állapotát vizsgálni.

Eredményeink megerősítették az aspirin hatását a halálos kimenetel csökkentésében, megerősítve a korábbi CAST és IST vizsgálatokkal.

A vérnyomás kezelése acut stroke-ban még mindig nem tisztázott. Vizsgálatunk fő eredménye, hogy az acut stroke-os betegek kezdeti magasabb vérnyomását csökkenteni kell. 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 acut stroke túlélésének az esélyét. Egyre több eredmény támasztja alá, hogy a magas vérnyomás növeli a halál és a rosszabb kimenetel kockázatát acut stroke-ban. SPECT és Doppler vizsgálatok szerint enyhe vérnyomáscsökkentés nem eredményez agyi vérátáramlás csökkenést. A magasabb systoles vérnyomás növeli az agyödéma, a korai stroke ismétlődés és a halál kockázatát. Ritkábban alakul ki agyödéma, ha a vérnyomáscsökkenés kifejezettebb.

A többszörös modellben a szívbetegségek magasan szignifikánsan befolyásolták a halálos kimenetelt. Ezek az eredmények egybehangzóak a korábbiakkal, ahol a

pitvarfibrillatiót, a szívelégtelenséget és a szívinfarktust a halálos kimenetel független kockázati tényezőinek találták stroke-ban. Egyrészt a szívelégtelenség és a pitvarfibrillatio csökkenti a szív pumpa funkcióját és amellett, hogy a cardiogen stroke-ok nagyobb méretű infarktust okoznak, tovább csökkentik a vérátáramlást az ischaemiás, még élő agyszövetben. Másrészt, a pitvarfibrillatióban és ischaemiás szívbetegségben vagy szívelégtelenségben szenvedők, nagyobb valószínűséggel szenvednek hirtelen szívhalált.

A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a vércukor emelkedés növelte a halálos kimenetel kockázatát. A hyperglykaemiához társuló rosszabb kimenetel okai a szöveti acidosis, a vér-agy gát sérülése, a károsodott agyi anyagcsere és a fokozott oedema kialakulás.

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. 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 rögtön képezhetnek a penumbrát és az infarctus területét ellátó erekben, így növelik az infarctus méretét. Ennek következménye a neurológiai tünetek rosszabbodása és a rosszabb kimenetel.

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. Vizsgálatunk szerint, ha a stroke nem volt cardioemboliás eredetű, akkor a kor nem volt a HTr független kockázati tényezője. Ha azonban a stroke emboliás eredetű volt, 75 éves kor felett a kor növelte a HTr kockázatát. A cardiogen embolus gyakran feloldódik az ischaemiás stroke-ot követő néhány napban, ami nem csak az agyállomány károsodását, de az érfal károsodását is okozza. Ennek lehetséges magyarázata a reperfusio/hyperperfusio és a vérnyomás helyreállása, ami további károsodást

vagy a microvascularis endothel rupturáját okozza és ez a hatást növekszik a kor előrehaladásával.

Az rt-PA kezelt betegekben a diabetes mellitus és a hyperglycaemia 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. A diabetes mellitus megháromszorozta a HTr kockázatát. Azt is feltételezzük, hogy nem az aktuálisan magasabb vércukor szint, hanem a chronicusan emelkedett serum glucose szint növeli a HTr kockázatát. Diabetes mellitusban szenvedő betegek plaque-jaiban az érfal simaizom apoptosisa fokozott és a simaizom sejtek mennyisége csökkent. A kóros collagen szintézis és a fokozott matrix metalloproteinase activitas további károsodást okoz az endotel lamina basalisában, súlyosbítva az érfal szerkezetének a károsodását. Diabeteses betegekben az endogen antikoagulans hatás csökkent, míg a koagulans és a plazminogén aktivátor inhibitor-1 aktivitás emelkedett. Ezek a pathológiai elváltozások a kiserek diffúz károsodását okozzák, valamint tovább növelik az infarctus méretét és a HTr veszélyét.

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, így a megbízhatóság kérdéses.

Bár feltételezik, hogy a chronicus hypertonia a HTr rizikó tényezője, a nagy esetszámú vizsgálatok nem erősítették meg ezt a megfigyelést. A mi megfigyeléseink is hasonlóak, a hypertonia nem növelte a HTr kockázatát acut ischaemiás strokeban.

5. 5. Intracraniális haemodynamikai változások súlyos ischemiás 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 vasoreactivitás csökkenése között. Eredményeink arra utalnak,

hogyan 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. Subdurális haematoma műtéti megoldása után a TCD-vel mért pulzatilitási index (PI) és az agyi áramlási sebesség értékek javultak. Acut stroke-ban is az intracranialis nyomásfokozódás emelkedett PI és csökkent agyi áramlási sebességet okoz, mely az oedema csökkentő kezelésre javul. 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). Mindkét paramétert számos tényező befolyásolja, beleértve a distalis erek rezisztenciáját, a szív kontraktilitását, az aortainsufficienciát, a megnövekedett intracranialis nyomást, a cerebralis microangiopathiát. Általában a PI növekszik, ha nő a distalis vascularis rezisztencia. 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.

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 ischemiás stroke-ot szenvedett betegeken. *Orvosi Hetilap* 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

7.2. Az értekezés témájával kapcsolatos kongresszusi összefoglalók

1. L. Kerényi, Z. Kaposzta, A. Ficzer, B. Fulesdi, A. Valikovics, L. Csiba. Cerebrovascular reserve capacity in patients with hypercholesterolemia. Abstract. *Cerebrovascular Diseases* 1996;6(suppl 3):43.
2. L. Csiba, A. Valikovics, B. Fulesdi, A. Ficzer, L. Kerényi. Non-invasive diagnosis of vascular damage in patients with stroke risk factors. Abstract. *Cerebrovascular Diseases* 1996;6(suppl 3):46.
3. Z. Kaposzta, L. Kerényi, D. Bereczki, I. Fekete, J. Kollar, J. Sikula, I. Uzonyi, A. Valikovics, B. Fulesdi, L. Csiba. Evaluation of intracranial hemodynamics in severe ischemic stroke patients. Abstract. *Cerebrovascular Diseases* 1996;6(suppl 3):47.
4. L. Csiba, L. Kerényi, L. Galuska, L. Tron, B. Gulyas. The effect of a single dose iv. 230 mg vinpocetine on cerebral hemodynamics and metabolism. Abstract. *Agyérbetegségek* (III. Hungarian Stroke Conference) 1996;(3)12:1006.
5. Kerényi L, Mihálka L, Csiba L, Bacso H, Bereczki D. The role of hyperlipidaemia in the atherosclerotic plaque formation of the internal carotid artery. *European Journal of Neurology* 2004;11(suppl 2):60.

7.3. Egyéb közlemények

1. Szilagyi G, Nagy Z, Balkay L, Boros I, Emri M, Lehel S, Marian T, Molnar T, Szakall S, Tron L, Bereczki D, Csiba L, Fekete I, Kerenyi L, Galuska L, Varga J, Bonocz P, Vas A, Gulyas B. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study. *J Neurol Sci*. 2005, Mar 15;229-230(1):275-84. **IF: 2.14**
2. Kerenyi L, Ricaurte GA, Schretlen DJ, McCann U, Varga J, Mathews WB, Ravert HT, Dannals RF, Hilton J, Wong DF, Szabo Z. Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003, Sep;60(9):1223-9. **IF: 4,684**
3. Aleksic S, Szabo Z, Scheffel U, Ravert HT, Mathews WB, Kerenyi L, Raueo PA, Gibson RE, Burns HD, Dannals RF In vivo labeling of endothelin receptors with [C-11]L-753,037: Studies in mice and a dog. *Journal of Nuclear Medicine* 2001, 42 (8): 1274-1280. **IF: 4,510**
4. Szabo Z, Speth RC, Brown PR, Kerenyi L, Kao PF, Mathews WB, Ravert HT, Hilton J, Raueo P, Dannals RF, Zheng W, Lee SH, Sandberg K. Use of positron emission tomography to study AT1 receptor regulation in vivo. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001, 12 (7): 1350-1358 . **IF: 6,337**

7.4. Egyéb kongresszusi összefoglalók

1. Z. Kaposzta, L. Kerenyi, D. Bereczki, I. Fekete, J. Kollar, J. Sikula, Z. Regeczy, A. Valikovics, B. Fulesdi, L. Csiba. Effect of unilateral internal carotid artery occlusion on intracranial hemodynamics. Abstract. *Cerebrovascular Disease* 1996;6(suppl 3):53.

2. Z. Szabo, U. Scheffel, WB. Mathews, HT. Ravert, K. Szabo, L. Kerenyi, RF. Dannals. GA. Ricaurte. Effects of substituted amphetamines on the binding of [C-11]McN5652 in the human brain. *J Nucl Med*. 39:100P-101P, 1998.
3. Z. Szabo, K. Sandberg, R. Brown, L. Kerenyi, K. Szabo, WB. Mathews, JL. Osborn, HT. Ravert, RF. Dannals. Angiotensin II subtype 1 receptor regulation during dietary sodium manipulation. *J Nucl Med*. 39:196P, 1998.
4. Z. Szabo, RP. Brown, J. Elstrodt, K. Sandberg, L. Kerenyi, WB. Mathews, J. Hilton, U. Hamper, K. Szabo, JL. HT. Ravert, Osborn, D. de Zeeuw, RF. Dannals. Effects of Lisinopril on the expression of the AT1 receptors in renal artery stenosis. Abstract. The 2nd International Symposium on Angiotensin II Antagonism. 1998.
5. Z. Szabo, L. Kerenyi, K. Szabo, WB. Mathews, HT. Ravert, RF. Dannals. G. Wand.[C-11](+)McN5652 binding to 5-HT transporter in recovering alcoholics. *Society for Neuroscience Abstracts*. 1998;24(1):991.
6. Molnar M, Valikovics A, Gulyas B, Tron L, Kerenyi L, Mechler F, Csiba L. Changes of neuronal metabolism and cerebrovascular reserve capacity in mitochondrial disorders studies by positron-emission tomography (PET) and transcranial Doppler sonography (TCD). *Neurology* 1998, 50 (4): P01118 Suppl. 4.
7. Kerenyi L, Szabo Z, Scheffel U, Mathews WB, Ravert HT, Szabo K, Dannals RF: Assessement of serotonergic inervation with [C-11]McN5652/PET: validation of kinetic models in baboons. *J Nucl Med* 40:29P, 1999.
8. Szabo Z, Sandberg K, Brown RP, Elstrodt J, Kerenyi L, Mathews WB, Hilton J, Hamper U, Szabo K, de Zeeuw D, Dannals RT: Increased AT1 receptor expression after treatment with the ACE inhibitor lisinopril. *J Nucl Med* 40:92P-93P, 1999.
9. Yanez M, Szabo Z, Kerenyi L, Heath E, Forastiere A: Attenuation correction improves 18FDG/PET assessement of tumor response. *J Nucl Med* 40:147P, 1999.

10. G. Esposito, Z. Szabo, A. Lokesh, L. Velez, L. Kerenyi, M. Reinhardt, M. Pappagallo. Imaging of neurogenic inflammation during migraine. *Society for Neuroscience Abstracts* 1999;25(1):140.
11. O. Vaterlein, Z. Szabo, M. Samal, L. Kerenyi, U. Scheffel, GA. Ricaurte. Factor analysis of dynamic PET studies performed in healthy individuals and in MDMA users. *Society for Neuroscience Abstracts* 1999;25(1):715.
12. L. Kerenyi, GA. Ricaurte, D. Schretlen, K. Park, WB. Mathews, HT. Ravert, K. Szabo, RF. Dannals, S. Aleksic, U. McCann, Z. Szabo. Clinical features and monoaminergic deficits in idiopathic Parkinson's disease - a pet study. *Society for Neuroscience Abstracts* 1999;25(2):2114.
13. Chen MK, Aleksic S, Samal M, Kerenyi L, Vaterlein O, Ricaurte G, Szabo Z. Factor analysis of dynamic PET studies of the serotonin transporter in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 41: (5) 546 , Suppl. 2000.
14. Aleksic S, Szabo Z, Scheffel U, Ravert HT, Vaterlein O, Kerenyi L, Gibson RE, Ryan C, Hamill T, Burns HD, Dannals RF. In vivo labeling of endothelin receptors with [C-11]L-753, 037. *Journal of Nuclear Medicine*, 41: (5) 1080 , Suppl. 2000.
15. Chintakayala DP, Aleksic S, Chen MK, Brown PR, Kerenyi L, Reinhardt M, Sandberg K, Szabo Z. Up-regulation of angiotensin AT1 receptors in the adrenal and kidney after occlusion of a renal artery. *Journal of Nuclear Medicine*, 41:(5)1362,Suppl. 2000.
16. S. Molnár, L. Kerényi, M. Ritter, T. Magyar, E.B. Ringelstein, L. Csiba. Comparison of in vivo carotid IMT and carotid wall thickness measured with a novel method (comparison of in vivo and post-mortem data). *Cerebrovascular Disease*, 16(suppl 4):75; 2003.
17. L. Kerényi, S. Molnár, M. Ritter, T. Magyar, E.B. Ringelstein, L. Csiba. Correlation of atherosclerotic changes between carotid, coronary and femoral arteries.

Comparison of in vivo findings with autopsy. *Cerebrovascular Disease*, 16(suppl 4):54; 2003.

18. J. Konya, L.L. Kerenyi, S. Molnar, T. Magyar, M. Ritter, B.E. Ringelstein, L. Csiba. The relationship between the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery and the atherosclerosis of the carotid, femoral and coronary arteries and the role of chlamydia pneumoniae in the atherosclerosis of the extra-and intracranial arteries. *European Journal of Neurology* 2003;10 (suppl 1) 46.
19. Kerenyi L, Molnar S, Ritter M, Magyar T, Csiba L. Comparison of in vivo carotid IMT and post mortem measured atherosclerotic changes of carotid, coronary and femoral arteries. *Stroke* 35 (6): E258-E258 2004.