

Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés

**Hemodinamikai és hemosztázis vizsgálatok
cerebrovascularis megbetegedésekben**

Írta:

Dr. Oláh László

Témavezető:

Dr. Csiba László

egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika

Debrecen, 2002.

TARTALOMJEGYZÉK

A DOLGOZATBAN GYAKRAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS.....	4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA ALAPJAI	6
2.2. A HEMOSZTÁZIS ÉS LEHETSÉGES ZAVARAI CEREBRALIS ISCHAEMIÁBAN.....	11
3. VIZSGÁLATAINK CÉLKITŰZÉSEI.....	20
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	21
4.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK.....	21
4.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA	22
4.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN.....	31
5. EREDMÉNYEK.....	39
5.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK.....	39
5.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA	40
5.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN.....	50
6. MEGBESZÉLÉS.....	58
6.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK.....	58
6.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA	60
6.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN.....	68
6.4. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGFIGYELÉSEINK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA	75
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	79
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	81
PUBLIKÁCIÓS LISTA.....	101
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	104

A DOLGOZATBAN GYAKRAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADC (apparent diffusion coefficient): diffúziós koefficiens;

APC: aktivált protein-C;

ASA: acetil-szalicilát;

CBF: agyi véráramlás;

CRC: cerebrovascularis rezervkapacitás;

CT: computer tomographia;

CVR: cerebrovascularis reaktivitás;

F1+2: prothrombin fragment 1+2;

iv.: intravénás;

MAI: multiparametricus aggregációs index;

MCAO: (middle cerebral artery occlusion) arteria cerebri media occlusio;

MR: mágneses rezonancia;

PAI-1: plazminogén-aktivátor-inhibitor-1;

SD: standard deviatio;

SE: standard error;

TAT: thrombin-antithrombin komplex;

TCD: transcranialis Doppler.

1. BEVEZETÉS

A fejlett nyugati országokban és hazánkban is a cerebrovascularis betegségek a daganatos és a cardiovascularis megbetegedések után a 3. helyet foglalják el a mortalitási statisztikában (Bonita és mtsai. 1990), s első helyen állnak a mozgáskorlátozottsághoz vezető kórképek tekintetében. A cerebrovascularis betegségek előfordulása Magyarországon az elmúlt évek során a fejlett egészségügyi kulturájú országokhoz képest kevésbé csökkent, s míg a fejlett országokban a stroke egyre inkább az idősebbek betegsége, addig hazánkban jelentős mértékben érinti a fiatalabb korcsoportot is (Nagy Zoltán 1994; Magyar Statisztikai Évkönyv 1996).

A stroke kb. 20%-a vérzéses, 80%-a ischaemiás eredetű. Az ischaemiás stroke kis része globális, túlnyomó része fokális ischaemia eredményeként alakul ki. Az arteriás eredetű fokális agyi ischaemia kialakulásának közvetlen oka lehet:

- 1) az agyat ellátó extracranialis erek (arteria carotisok, arteria vertebralisok) szignifikáns szűkülete, vagy occlusioja, melyek az agyi perfúzió kritikus szint alá csökkenése esetén funkcionális, vagy morfológiai károsodásokhoz vezetnek;
- 2) az agyat közvetlenül ellátó intracranialis erek (a. cerebri media, anterior vagy posterior) vagy azok ágainak rövidebb-hosszabb ideig tartó elzáródása, melynek hátterében vagy az elzáródás helyén kialakuló thrombus vagy a nyaki érszűkületből, illetve a szívből származó embolisatio állhat;
- 3) a fenti mechanizmusok együttes jelenléte.

1.1. AZ EXTRACRANIALIS EREK SZŰKÜLETE OKOZTA HEMODINAMIKAI VÁLTOZÁSOK

Az extracranialis erek szűkülete általában atherosclerosis talaján alakul ki, melynek a genetikai tényezőkön túl számos oka lehet, például hypercholesterinaemia, dohányzás, hypertensio, diabetes mellitus. Ha a kialakult szűkület eléri a **hemodinamikai** szempontból kritikus értéket (kb. 70% átmérőcsökkenés), a léziótól distalisán csökken a perfúziós nyomás, hacsak ezt a Willis kör felől a kollaterális keringés az arteria communicans anterioron és posteriorokon keresztül nem tudja kompenzálni. Ha erre a communicansok fejletlensége miatt nincs mód, a perfúziós nyomás csökken és az egyéb kompenzációs lehetőségek kimerülése után (cerebrális arteriolák vazodilatációja, fokozott oxigén extractio) a perfúziós nyomás

további csökkenése agyi ischaemia kialakulásához vezet, funkcionális, súlyosabb esetben morfológiai eltéréseket okozva (Sette és mtsai. 1989).

1.2. A FOKOZOTT ALVADÉKONYSÁG FŐBB OKAI ÉS LEHETSÉGES SZEREPE CEREBRALIS ISCHAEMIÁBAN

Az agyat ellátó intracranialis erek elzáródása háttérben vagy lokális thrombosis, vagy a nyaki nagyérszűkületből, illetve a szívből származó embolus állhat. Végző soron, mind a lokális thrombosis, mind az embolisatio közvetett vagy közvetlen oka az esetek túlnyomó részében a **keringő vér megalvadása** az arteriás rendszer meghatározott helyein. Ennek főbb okai A) az endothel felszín sérülése és/vagy a fokozott thrombocyta aktiváció, B) a szívizom elhalása vagy a pitvarfibrilláció miatti hypo-, vagy akinesis okozta stasis, valamint C) az alvadási faktorok fokozott vagy az alvadási faktorok inhibitorainak csökkent működése és/vagy a nem kielégítő fibrinolysis. A véralvadás jelentőségére hívja fel a figyelmet az ischaemiás stroke terápiájában használt rekombináns szöveti plazminogén aktivátor, mely megfelelően szelektált betegcsoportban a reperfüzió biztosításával javíthatja a prognoszt, illetve a thrombocyta aggregatiót gátló szerek, melyek a másodlagos megelőzésben bizonyultak hatásosnak.

Dolgozatomban a fokális agyi ischaemia kialakulásának két alapvető okát, a hemodinamikai változásokat és a hemosztázis rendszer eltéréseit vizsgáltam.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA ALAPJAI

2.1.1. CEREBRALIS AUTOREGULÁCIÓ, CEREBROVASCULARIS REAKTIVITÁS (CVR), CEREBROVASCULARIS REZERVKAPACITÁS (CRC)

A változó perfúziós nyomás ellenére stabil agyi vérátáramlást autoregulációs mechanizmus biztosítja, melynek szabályozásában myogen, metabolikus és neurogen tényezők együttes szerepét valószínűsítik, de a mechanizmus részletei nem teljesen ismertek (Paulson és mtsai. 1990). Az agyi vérátáramlás (CBF), a cerebrális perfúziós nyomás (CPP) és a cerebrovascularis rezisztencia (CVRes) között az alábbi összefüggés van:

$$CBF = CPP/CVRes \quad (1)$$

Élettani körülmények között az agyi vérátáramlás állandóságát az biztosítja, hogy a cerebrális perfúziós nyomás növekedésekor a cerebrovascularis rezisztencia is nő az arteriolák összehúzódása miatt, míg a perfúziós nyomás csökkenésekor a rezisztencia csökken az arteriolák vazodilatációja következtében. Az optimális agyi vérátáramlást biztosító autoreguláció többlépcsős kompenzációs lehetőséggel rendelkezik. Az egyik komponens a cerebrális kollaterális hálózat. Ha a Willis kör alkotásában részt vevő communicansok (arteria communicans anterior és posteriorok) átmérője megfelelő és az ellenoldali carotis vagy a vertebrobasilaris rendszerben súlyos szűkület nincs, akkor az agyat ellátó nyaki nagyerek szűkülete következtében csökkent perfúziós nyomást az arteria communicansokon keresztül áramló vér kompenzálni képes. Ha erre az arteria communicansok fejletlensége miatt nincs mód, a perfúziós nyomás csökkenésekor az agyi erek (elsősorban az arteriolák) tágulnak, csökken a rezisztencia, s így a perfúziós nyomás csökkenése ellenére a vérátáramlás változatlan maradhat. Az agyi vérkeringésnek azt a képességét, hogy a cerebrális arteriolák összehúzódása és elernyedése révén a cerebrális perfúziós nyomás széles határai között biztosítja az optimális agyi vérátáramlást (Standgaard és Paulson 1984), cerebrális autoregulációnak nevezzük. Az autoreguláció kvantitatív jellemzésére szolgál a cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC), ami az arteriolák vazodilatatív ingerre bekövetkező maximális dilatációja miatt kialakuló vérátáramlás %-os változását jelöli. A vazodilatatív stimulus hatására létrejövő reakció időbeni lefolyásának jellemzésére a cerebrovascularis reaktivitás (CVR) szolgál.

Ha a rezisztencia erek már maximálisan kitágultak, más szóval a cerebrovascularis rezervkapacitás kimerült, a perfúziós nyomás csökkenésével a vérátáramlás csökken. Ekkor már csak az oxigén extractio fokozásával képes az agyi keringés a megfelelő oxigén ellátást biztosítani (Powers és Raichle 1985). Ezen kompenzációs mechanizmusok kimerülése után a perfúziós nyomás további csökkenése az agy oxigén ellátásának zavarához vezet, mely idegrendszeri tünetekben nyilvánul meg.

Az autoregulációs mechanizmus egyik funkciója, hogy élettani körülmények között biztosítsa az optimális agyi vérátáramlást, a másik, hogy patológiás körülmények között védje az agyat a véráramlásban létrejött változások kóros hatásaitól. A perfúziós nyomást befolyásoló és/vagy a rezisztencia ereket károsító betegségek (a nyaki és az agyi nagyerek occlusiv megbetegedései, microangiopathiák) károsítják az autoregulációs mechanizmust, ezáltal csökkenthetik a cerebrovascularis rezervkapacitást (Csépany és mtsai. 1995; Ficzer és mtsai. 1997; Fülesdi és mtsai. 1997; Fülesdi és mtsai. 1998), mely nagyobb rizikót jelenthet az agyi keringészavarok kialakulása szempontjából (Yonas és mtsai. 1993).

2.1.2. CVR ÉS CRC VIZSGÁLATA KLINIKAI TESZTEKKEL

A cerebrovascularis reaktivitás (CVR) és rezervkapacitás (CRC) vizsgálatához egy vazoaktív stimulusra és a bekövetkező vérátáramlás változás mérésére alkalmas módszerre van szükség.

A cerebrovascularis rezervkapacitást vizsgáló tesztekben többféle ingert alkalmaznak: hyperventilációt (Provinciali és mtsai. 1990), légzés visszatartást (apnoe-teszt) (Müller és mtsai. 1995), CO₂ belélegeztetést (Widder és mtsai. 1986; Ringelstein és mtsai. 1988; Ringelstein és mtsai. 1992), acetazolamid terhelést (Ringelstein és mtsai. 1992; Fülesdi és mtsai. 1997; Oláh és mtsai. 2000), vizuális stimulációt (Aaslid 1987), kognitív tesztek (Knecht és mtsai. 1998), kerékpáregometriás fizikai terhelést (Magyar és mtsai. 1999). Ezen vizsgálatok közül a klinikai gyakorlatban a CO₂ inhaláció és az acetazolamid tesztek terjedtek el, mivel a leginkább ezek standardizálhatók, a beteg közreműködését nem vagy csak kevésbé igénylik. A két módszer által nyert rezervkapacitás értékek nagyságrendje azonos (Ringelstein és mtsai. 1992), de a CO₂ több kellemetlen szubjektív panaszt okozhat, ezért vizsgálatainkban (az állatkísérletek kivételével) az acetazolamid tesztet alkalmaztuk.

2.1.2.1. Az acetazolamid hatásmechanizmusa, klinikai alkalmazása

Az acetazolamid a carboanhydrase enzim reverzibilis inhibitora. A carboanhydrase enzimet először az erythrocytákban mutatták ki, de azóta igazolták, hogy a központi idegrendszerben is megtalálható (Giacobini 1962). Az enzim az alábbi reakciót katalizálja:



A szövetekben ez a reakció balról jobbra, a tüdőben jobbról balra zajlik, ami végül a CO₂ eltávolítását eredményezi. Kísérletes adatok mellett szólnak, hogy az acetazolamid a reakciólánc második lépcsőjét gátolja (Fülesdi és mtsai. 1995).

Az acetazolamid az agyi arteriolák dilatációját okozza, de ennek hatásmechanizmusa pontosan még nem ismert. A hatás létrejöttét vagy az acetazolamid kiváltotta *metabolikus változásokkal* vagy az acetazolamid *agyi erekre kifejtett direkt hatásával* magyarázzák.

A metabolikus folyamatok során keletkező CO₂ és víz a carboanhydrase enzim hatására hidrogén ionná és HCO₃⁻-tá alakul. Mivel az acetazolamid gátolja a hidrogén ion és HCO₃⁻ kialakulását, szénsav (H₂CO₃) halmozódik fel (Vorstrup és mtsai. 1989). A szénsav lipidoldékonysága jó, ezért az extracellularis térbe diffundál, ami extracellularis acidosishoz vezet. Egyesek valószínűsítik, hogy az arteriolák dilatációjában az acidosis mellett a vér CO₂ parciális nyomásának emelkedése is fontos szerepet játszik (Friberg és mtsai. 1990; Giacobini 1962), mivel a carboanhydrase működése a tüdőben is gátolt, emiatt a CO₂ kilégzése csökken. A carboanhydrase enzimet az agyi arteriolák falában is kimutatták, ezért feltételezik, hogy az acetazolamid által kiváltott vazodilatációban az erek falában elhelyezkedő enzim gátlásának is szerepe van (Ridderstrale és Hanson 1985).

A másik teória képviselői (Hauge és mtsai. 1983) a metabolikus változások jelentőségét megkérdőjelezzik, és feltételezik, hogy az acetazolamid nem a carboanhydrase gátlásával, hanem közvetlenül az erek falának simaizomsejtjeire kifejtett hatásával okoz vazodilatációt.

Humán vizsgálatok alapján több szerző igazolta, hogy az acetazolamid agyi vérátáramlást fokozó hatása dózisfüggő. A szer 250 mg-os dózisének orális adásakor nem találtak véráramlás változást (Huang és mtsai. 1988), de 500 mg intravénás acetazolamid adását követően az arteria carotisok vérátáramlása jelentősen emelkedett (Hauge és mtsai. 1983), 1000 mg acetazolamid iv. adásával pedig az arteriolák maximális vazodilatációja érhető el. A dózis további emelése nem eredményezte a CBF további fokozódását (Dormehl és mtsai. 1993), ezért a cerebrovascularis rezervkapacitás meghatározásához 1000 mg iv.

acetazolamid adását javasolják. A szer beadását követően legkorábban 2 perc múlva mértek transcranialis Dopplerrel véráramlási sebesség emelkedést. A maximális hatás 10-12 perc múlva észlelhető, mely néhány percre tart, majd a vérátáramlás egyenletes csökkenése figyelhető meg (Ringelstein és mtsai. 1992). Két nappal a szer adását követően az agyi vérátáramlás megegyezik a nyugalomban mért értékekkel (Friberg és mtsai. 1990).

2.1.2.2. A vérátáramlás vazodilatatív stimulusra bekövetkező változásának vizsgálata

Acetazolamid, illetve CO₂ adását követően, fiziológiás körülmények között az agyi vérátáramlás nő. A cerebrális hemodinamikai viszonyokat vizsgáló tesztek kórélettani alapja az, hogy a nyaki nagyerek (arteria carotisok) szűkületétől distalisan a csökkent perfúziós nyomás miatt a rezisztenciaerek kompenzatórikusan kitágulnak, a cerebrovascularis rezisztencia csökken, a cerebrális vérátáramlás nő. Ha a rezisztencia-arteriolák már dilatált állapotban vannak, az agyi vérátáramlás vazodilatatív ingerekkel csak kisebb mértékben, vagy egyáltalán nem növelhető (Fülesdi és mtsai. 1995), ennek alapján lehet a cerebrovascularis rezervkapacitás csökkenésére következtetni. Természetesen a rezervkapacitás változása nemcsak az arteria carotisok szűkülete, hanem például microangiopathia következtében is kialakulhat (Csépanyi és mtsai. 1995; Fülesdi és mtsai. 1997).

A cerebrális vérátáramlás **SPECT** (single photon emission computer tomography) (Barzó és mtsai. 1992; Bonte és mtsai. 1988), vagy **PET** (positron emission tomography) vizsgálattal (Hirano és mtsai. 1994) is mérhető in vivo, de az acetazolamid és CO₂ tesztek esetében a SPECT vizsgálatok terjedtek el. Ez lehetővé teszi, hogy az acetazolamid beadása előtt és után a két félteke egymásnak megfelelő területein kvantitatív módon össze tudjuk hasonlítani az agyi regionális vérátáramlás változását. SPECT vizsgálatok alapján, egészséges felnőttek esetében a cerebrális vérátáramlás vazodilatatív ingerek hatására 25-50 %-kal nő (Sullivan és mtsai. 1987; Vorstrup és mtsai. 1987).

Az Aaslid és munkatársai által 1982-ben kifejlesztett **transcranialis Doppler (TCD)** módszer (Aaslid és mtsai. 1982) révén lehetővé vált az intracranialis arteriákban a véráramlási sebesség mérése (Rózsa és Gawlowski 1987). A transcranialis Doppler vizsgálatok mindennapi diagnosztikában történő alkalmazásán túl, a rögzíthető transducerek és megfelelő software-ek bevezetése az áramlási sebesség változásainak tartós monitorozását is lehetővé tette. Az agyi vérátáramlásra gyakorolt, különböző stimulusok hatására létrejött, áramlási sebesség változás monitorozását funkcionális transcranialis Doppler módszernek nevezzük. Összehasonlító vizsgálatok azt igazolták, hogy a transcranialis Dopplerrel mért átlagos

áramlási sebesség változása jól korrelál a fenti képalkotó eljárásokkal meghatározott vérátáramlás változással (Piepgras és mtsai. 1990; Dahl és mtsai. 1992). Transcranialis Dopplerrel a nyugalomban regisztrált átlagos áramlási sebességet hasonlítjuk össze a vazodilatatív stimulust követően mért értékekkel. Hangsúlyozzuk, hogy TCD-vel nem közvetlenül a vérátáramlás változását, hanem az ezzel arányos sebességváltozást mérjük. Transcranialis Dopplerrel, vazodilatatív stimulus hatására az arteria cerebri mediában 25-60% közötti áramlási sebesség fokozódás mérhető (Piepgras és mtsai. 1990; Dahl és mtsai. 1992; Chimowitz és mtsai. 1993). A TCD vizsgálat esetén egy ér (leggyakrabban az arteria cerebri media) által ellátott agyterület reakcióját regisztráljuk, ezért a regionális változások összevetésére nincs mód. Ez a magyarázata annak, hogy acetazolamid tesztek során a TCD szenzitivitása csak 85%-osnak bizonyult a SPECT-tel összehasonlítva (Dahl és mtsai. 1992). A TCD-nek ezt a hátrányát azonban ellensúlyozza a módszer számos előnye: egyszerű, olcsó, nem jár sugárterheléssel, bármikor ismételhető, a rezervkapacitás időbeli dinamikája jól vizsgálható.

Az utóbbi években az **MR vizsgálatok** térhódításával a perfúzió- és diffúzió-súlyozott MR vizsgálatok is megjelentek. Kimutatták, hogy a perfúzió-súlyozott MR vizsgálattal meghatározott perfúziós szignál-intenzitás jól korrelál a ^{14}C -iodoantipyrin autoradiographiás módszerrel mért agyi vérátáramlással (Hoehn és mtsai. 1999). Ezen megfigyelések alapján a **perfúzió-súlyozott MR** vizsgálat is alkalmas a vazoreaktivitás mérésére, ha a vazodilatatív stimulus előtt és alatt készítjük a felvételeket. A módszer lehetőséget ad a perfúziós szignál-intenzitás változás regionális meghatározására (Forbes és mtsai. 1997). A vizsgálat nem invazív, sugárterheléssel nem jár, kontrasztanyag beadását nem igényli, tetszőlegesen ismételhető. Acetazolamid helyett azonban szerencsésebb CO_2 -ot használni vazodilatatív ingerként, ha a vizsgálatokat rövid időközönként akarjuk ismételni, mivel a CO_2 hatása jóval rövidebb. Az MR technika másik előnye, hogy a perfúzió-súlyozott vizsgálattal közel egyidőben diffúzió-súlyozott vizsgálat is végezhető, és a számított diffúziós koefficiensből (ADC) az arteria cerebri media occlusio (MCAO) során az ischaemiás károsodás súlyosságára, a reperfúzió során pedig az energia-metabolizmus változásaira lehet következtetni (Davis és mtsai. 1994; Hossmann és mtsai. 1994; Hoehn-Berlage és mtsai. 1995; Oláh és mtsai. 2001). Ez azt jelenti, hogy a perfúzió- és diffúzió-súlyozott vizsgálatok kombinációjával nemcsak a hemodinamikai változások, hanem az energia-metabolizmus zavarai is becsülhetők. A kisállatok (rágcsálók) számára készített speciális MR tomographok kifejlesztésével lehetőség nyílt a hemodinamikai és metabolikus változások követésére kísérletes körülmények között, permanens és reverzibilis ischaemia alatt.

2.1.2.3. A hemodinamikai tesztek klinikai alkalmazása

A hemodinamikai tesztek klinikai alkalmazása során a vizsgálatok többségét arteria carotis stenosisban, ill. oclusioban szenvedő betegeken végezték, hogy felmérjék a stenosistól, ill. oclusiotól distalisan az agyi érrendszer hemodinamikai státuszát. Ennek ellenére, viszonylag kevés azon közlemények száma, melyek a tünetmentes és tünetet okozó szignifikáns arteria carotis szűkületben vagy oclusioban hasonlították össze a cerebrovascularis reaktivitást (Nighoghossian és mtsai. 1994; Chimowitz és mtsai. 1993; Gur és mtsai. 1996; Fürst és mtsai. 1994).

Nemcsak carotis szűkületben végeztek hemodinamikai vizsgálatokat, hanem a cerebrovascularis megbetegedések rizikófaktoraiiban is. Hypertensioban (Ficzere és mtsai. 1997), diabetes mellitusban (Fülesdi és mtsai. 1997) és systemás lupus erythematosusban (Csépany és mtsai. 1994; Csépany és mtsai. 1995) szenvedő betegeken szignifikánsan kisebb rezervkapacitást találtak, mint egészséges személyekben. Nem volt azonban szignifikáns különbség hyperlipidaemiában (Kerényi és mtsai. 2000), migraine-ben (Valikovics és mtsai. 1996) és mitochondrialis megbetegedésekben (Molnár és mtsai. 1998). Megjegyzendő, hogy bár a betegeken tapasztalt rezervkapacitás értékek értelmezéséhez szükség van a normál értékek ismeretére, egészséges személyekben kevés hemodinamikai tanulmány történt (Karnik és mtsai. 1996; Kastrup és mtsai. 1997; Bonte és mtsai. 1988).

2.2. A HEMOSZTÁZIS ÉS LEHETSÉGES ZAVARAI CEREBRALIS ISCHAEMIÁBAN

Az ischaemiás stroke legnagyobb részéért felelős atherothromboticus vagy thromboemboliás mechanizmusok során, függetlenül a cerebralis ischaemia típusától (átmeneti agyi keringészavar, vagy perzisztáló tünetek), az alvadási és fibrinolyticus rendszer aktivációját észlelték (Feinberg és mtsai. 1989; Takano és mtsai. 1991; Tohgi és mtsai. 1993; Fon és mtsai. 1994).

Az érpályában a vér folyékony állapotban tartását, az érfal sérülésekor pedig a véralvadást sok komponensű, bonyolult rendszer szabályozza. Ennek alapvető elemei az endothel, a thrombocyták, a plazmatikus alvadási faktorok, illetve azok inhibitorai és a fibrinolyticus rendszer.

2.2.1. AZ ENDOTHEL SZEREPE

Az endothel számos betegség kapcsán károsodhat, ezek közül a legismertebb a hypercholesterinaemia, a hypertensio és a diabetes mellitus, valamint a dohányzás.

Az endothel részben a *subendothelialis kollagén elfedése*, valamint *hidrofób* tulajdonsága révén rendelkezik antithromboticus tulajdonsággal, de számos faktor termelésében is döntő szerepe van, melyek az alvadási folyamatok gátlásában vagy a fibrinolysisben vesznek részt. Az egyik ilyen molekula a *thrombomodulin* nevű transzmembránfehérje, mely megköti a thrombint, s annak térszerkezetét megváltoztatva gátolja a működését. A thrombomodulin-thrombin komplex emellett aktiválja a protein-C-t is, mely a protein-S-sel együtt az alvadási folyamatok gátlásában vesz részt. Többek között ezt a folyamatot akadályozhatja meg az oxidált LDL az endothel felszínén. Az endothel felszínén lévő glükózaminoglikán (*heparán*) az alvadási rendszer egyik inhibitorát, az antithrombin-III-at aktiválja, ezzel is hozzájárulva az ép endothel alvadásaktivációt gátló hatásához. Az endothel szintetizálja a *szöveti faktor útvonalat gátló faktor (TFPI)* nagy részét, mely heparin hatására szabadul fel. A thrombocyta által termelt thromboxannal ellentétes hatású a *prostacyclin*, mely a thrombocyta adhaesiót és aggregációt gátolja. Az 1980-ban leírt *endothel eredetű relaxáló faktor* nem más, mint a nitrogén monoxid, mely nagy nyírófeszültség hatására termelődik, s vazodilatációs tulajdonsággal és thrombocyta gátló funkcióval rendelkezik. Ugyancsak az endothel szintetizálja a fibrinolyticus rendszer egyik fontos elemét, a *szöveti plazminogén aktivátort* és egyben ennek legfontosabb inhibitorát a *plazminogén aktivátor inhibitor-1-et*. A számos alvadásgátló, vazodilatációs, thrombocyta aggregációt gátló és fibrinolyticus hatás miatt érthető, hogy az endothel károsodása felborítja az egyébként kényesen szabályozott hemosztázis rendszer egyensúlyát, mely kóros alvadékonysághoz vezethet (Boda és mtsai. 2000).

2.2.2. A THROMBOCYTÁK SZEREPE

Az ischaemiás agyi megbetegedések kialakulásában hangsúlyozzák a thrombocyta fokozott aggregációját és aktivációját. Koudstaal és mtsai. (1993) agyi keringészavarban szenvedő betegcsoportban fokozott thromboxan szintézist észleltek, melynek mértékét az acetil-szalicilát csökkentette. Van Kooten és mtsai. (1994) hasonló betegcsoportban ugyanazon következtetésekre jutottak. Irodalmi adatok szerint, az agyi keringészavart

követően az újabb ischaemiás stroke előfordulási valószínűsége 5 éven belül jóval magasabb (férfiakban 42, nőkben 24%), mint a kontroll populációban (Sacco és mtsai. 1982). A thrombocyták szerepét támasztja alá az a tény is, hogy a thrombocyta aggregációt gátló szerek hatására csökken az újabb stroke valószínűsége (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1988; Bellavance 1993; Patrono 1994).

A thrombocyták az endothel sérülése kapcsán megtapadnak a szabaddá vált subendothelialis von Willebrand faktoron és a kollagénrostokon (*adhaesio*). Az aktivált thrombocyták granulumaiból felszabadul a thrombin, ADP, thromboxan, fibrinogén, fibronectin, szerotonin, von Willebrand faktor, s egyidőben *átrendeződik a thrombocyta membránja* úgy, hogy *foszfolipidek* kerülnek a felszínre. A felszabadult anyagok hatására a thrombocyták egymáshoz kapcsolódnak, *aggregálódnak*. A vérlemezkék a környezetükkel a membránjukon elhelyezkedő glükoproteinek segítségével teremtenek kapcsolatot. A legfontosabbak ezek közül a *GPIIb/IIIa* integrin, mely a fibrinogénhez, von Willebrand faktorhoz és a fibronectinhez tud specifikusan kapcsolódni, valamint a *GPIb-IX komplex*, mely a von Willebrand faktorhoz kötődhet. A thrombocyta aktiváció és aggregatio feltétele az *adhaesio*, de az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet szentelnek annak a megfigyelésnek, hogy a *nagy shear (nyírófeszültség)* hatására a keringésben is aktiválódhatnak a thrombocyták, a GPIIb/IIIa expresszió nő, a von Willebrand faktor struktúrája *átrendeződik* (O'Brien 1990; Wu 1996; George 2000). A shear valójában a belső folyadéksúrlódásra utal, mely a legnagyobb az érfal és az azzal közvetlenül érintkező vér határrétegében, legkisebb az áramlás tengelyében. A nagy shear hatására létrejövő thrombocyta-aktiváció nem enzimátikus folyamat, ezt a szalicilátok nem képesek gátolni.

2.2.3. A PLAZMATIKUS ALVADÁSI FAKTOROK SZEREPE

Az alvadási rendszer a thrombocyták által biztosított felületen ezt követően gyorsan aktiválódik, thrombin képződik, mely a fibrinogén->fibrin átalakulást katalizálja. A thrombin képződésnek hagyományosan két útja ismert. Az egyik az *intrinsic út*, melyben a szabaddá váló kollagén indítaná el az alvadási kaszkádot, a másik az úgynevezett *extrinsic út*, melynek során *szöveti faktor* szabadul fel, s a VII faktoriall együtt ez vezet a X faktor aktiválásához és ezen keresztül a thrombin képződéséhez. A mai álláspont szerint ez utóbbi tényező, vagyis a szöveti faktor szabaddá válása az, mely a plazmatikus alvadási faktorok kaszkádját in vivo elindítja (Mann 1999). A szöveti faktort legnagyobb mennyiségben az erek adventitiája, a bőr

epithelialis rétege és mucosája, az agy astrocytái és az endometrium simaizomsejtjei tartalmazzák. Emellett azonban számos helyen megtalálható még a szöveti faktor, élettani szempontból talán a legnagyobb jelentősége a subendothelialis elhelyezkedésű faktornak van, mely az ér sérülése esetén válik szabaddá. Az endothelsejtek és a monocyták normális körülmények között nem szintetizálják a szöveti faktort, de cytokinek illetve aktivált thrombocyták hatására képesek az expressziójára (Amirkhosravi és mtsai. 1996; Boda és mtsai. 2000).

2.2.4. AZ ALVADÁSI FAKTOROK AKTIVITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSA, INHIBITOR RENDSZEREK

Míg az alvadási faktorok hiánya vérzékenységhez, fokozott, kontrollálatlan működésük thrombosishoz vezethet. A normális működést *inhibitor rendszerek* szabályozzák.

2.4.4.1. Antithrombin-III

Az egyik inhibitor az *antithrombin-III*, mely a thrombin primer inhibitora, de gátolja egyéb szerin proteázok működését is. Az antithrombin-III a thrombinnal 1:1 arányú komplexet képez, s bár a folyamat meglehetősen lassú, ezt a heparin vagy az endothel heparánja több mint ezerszeresére képes gyorsítani. Az antithrombin-III-thrombin komplex ezt követően gyorsan eltűnik a keringésből. Az antithrombin-III génje az 1. kromoszómán található, s számos mutációját leírták.

Az antithrombin-III aktivitás csökkenésének egyik oka az antithrombin-III koncentráció csökkenése lehet a csökkent szintézis vagy fokozott lebomlás/kiürülés miatt. Emellett normális antithrombin koncentráció mellett is megfigyeltek csökkent aktivitást, melynek különböző fajtáit írták le, attól függően, hogy a heparin/heparán, vagy a szerin proteázok kötődése volt csökkent mértékű.

Az antithrombin-III funkciózavara elsősorban mélyvéna thrombosis, illetve stroke esetén sinus thrombosis okoz. Az arteriális eredetű ischaemiás stroke betegek, néhány kivételtől eltekintve, homozygoták voltak az antithrombin-III mutációra nézve (Arima és mtsai. 1992; Olds és mtsai. 1994).

2.2.4.2. *Protein-C/Protein-S*

A másik inhibitor rendszer a *thrombomodulin - protein-C - protein-S* rendszer. Mind a protein-C, mind a protein-S a K-vitamin dependens faktorok közé tartozik. A protein-C aktiválását a thrombin végzi, de ez a folyamat akkor történik megfelelő sebességgel, ha a thrombin – thrombomodulin komplex az endothel felszínén kialakult. Az így aktivált protein-C a protein-S-sel mint kofaktorról az aktív V és VIII faktort inaktiválja. Fontos tudni, hogy csak a szabad protein-S rendelkezik aktivált protein-C-kofaktor aktivitással, míg a C4B-kötő fehérjéhez kapcsolódó protein-S nem (a protein-S kb. 60%-a van ilyen formában). A C4B protein akut fázis fehérje, koncentrációja gyulladásokban, akut fázis reakciókban megnőhet, ezáltal a szabad protein-S szint és aktivitás csökkenhet. Emiatt a thromboticus betegségek akut fázisában a protein-S szint mérése nem mindig informatív a kóreredit szempontjából. A szabad protein-S koncentrációja nőkben (főleg a praemenopausában) alacsonyabb, mint hasonló korú férfiakban, s ez terhesség alatt, illetve fogamzásgátló szedésekor még tovább csökkenhet. Ezen túlmenően dohányosokban is alacsonyabb protein-S értéket mértek. A protein-S és protein-C hiánya/diszfunkciója többnyire vénás thrombosisot okoz, de arteriális stroke kialakulását is leírták a protein-S illetve a protein-C működészavara esetén (Walker 1980; Hart és Kanter 1990; Green és mtsai. 1992; Boda és mtsai. 2000).

1993 óta ismert az úgynevezett *aktivált protein-C rezisztencia*, melynek alapja az V faktor mutációja következtében kialakuló V faktor csökkent érzékenysége az aktivált protein-C-vel szemben. Ez azt jelenti, hogy a normális aktivált protein-C a kóros V faktort a normálisnál jóval lassabban képes inaktiválni. Az aktivált protein-C rezisztencia a veleszületett thrombophilia leggyakoribb oka (az átlagpopuláció 5%-ában van jelen, bizonyos népcsoportokban ennél is gyakoribb). A betegség genetikai oka általában pontmutáció, mely az aminosavlánc 506. helyén arginin->glutamin cseréhez vezet (*1691. nucleotida helyen G->A mutáció, Leiden mutáció*) (Dahlbäck és mtsai. 1993; Bertina és mtsai. 1994), bár az irodalomban több esetet leírtak, melynek hátterében nem Leiden mutáció okozta aktivált protein-C rezisztencia szerepelt (Fisher és mtsai. 1996). A betegség elsősorban vénás thrombosisokban gyakori, de fiatalkori ischaemiás stroke-ban is jelentősége lehet (Simioni és mtsai. 1995; Fisher és mtsai. 1996).

Bár az inhibitor rendszerekkel nem áll kapcsolatban, érdemes megemlíteni a *prothrombin gén polimorfizmust*, ami az előző betegséghöz hasonlóan szintén pontmutáció

következménye (Poort és mtsai. 1996). A prothrombin gén 20210 G->A mutációjának következtében nő a plazmában a prothrombin szint, mely fokozott thrombosis hajlamot eredményez. A prothrombin gén mutációjával kapcsolatban nemcsak vénás thrombosis, hanem myocardialis infarctust és arteriás eredetű cerebralis thrombosis is leírtak (Arruda és mtsai. 1997; Franco és mtsai. 1999; Giordano és mtsai. 1999).

2.2.4.3. A szöveti faktor útvonalat gátló faktor (TFPI)

A harmadik inhibitor a *szöveti faktor útvonalat gátló faktor (TFPI)*, melyet elsősorban az endothelsejtek termelnek, kisebb mértékben az aktivált trombocyták. A TFPI nagy része az endothelsejtekhez kötődve van jelen, mely heparin hatására szabadul fel, emiatt heparin adás után a plazmában szabadon lévő TFPI koncentráció kb. 3-szorosára nő. A TFPI a szöveti faktort, a szöveti faktor - aktív VII faktor komplexet és az aktív X faktort gátolja. Az irodalomban eddig az inhibitor veleszületett hiányát nem írták le. (Sandset 1996).

2.2.5. A FIBRINOLYTICUS RENDSZER AKTIVITÁSÁNAK SZABÁLYOZÁSA

A fibrinolyticus aktivitás szabályozását szintén bonyolult, aktivátorokból és inhibitorokból álló rendszer végzi. A fibrinolyticus rendszer fő aktivátorát, a *szöveti plazminogén aktivátort* az endothelsejt termeli, s felszabadulását a thrombin segíti elő. A szöveti plazminogén aktivátor hatására a *plazminogén plazminná alakul*, mely hasítja a fibrint. A plazmin azonban a fibrinogént is képes hasítani, emiatt a fibrinogén szintje jelentősen csökkenhet, ami a vérzésveszélyt növeli. Ezt különösen napjainkban fontos szem előtt tartani, amikor az akut ischaemiás stroke kezelésében a kevés hatásosnak leírt terápia egyike a thrombolysis. A plazminogén aktivátor inhibitora a *plazminogén aktivátor inhibitor-1*, míg a plazminé az α -2-antiplazmin.

Az irodalomban leírt fibrinolyticus rendszer zavarai közé tartozik a plazminogén koncentrációjának csökkent volta (Lottenberg és mtsai 1985) vagy abnormis plazminogén szintézise (Aoki és mtsai. 1978), a szöveti plazminogén aktivátor csökkent koncentrációja (Nilsson és mtsai. 1985) és a plazminogén aktivátor inhibitor, illetve az alpha-2-antiplazmin emelkedett szintje (Ratnoff 1981). Bár a fibrinolyticus rendszer zavarai és az ischaemiás stroke közötti kapcsolatot kevésbé intenzíven vizsgálták, mint a természetes anticoagulansok esetében, számos szerző közölt csökkent fibrinolyticus aktivitást agyi keringészavarban

szenvedőkben (Hart és Kanter 1990; Nagayama és mtsai. 1993; Margaglione és mtsai. 1994; Nagayama és mtsai. 1996; Nowak-Gottl és mtsai. 1996; De Lucia és mtsai. 1996).

2.2.6. A FOKOZOTT ALVADÉKONYSÁG LEHETSÉGES SZEREPE CEREBRALIS ISCHAEMIÁBAN

Bár a stroke főként az idősebb korosztály betegsége, nem elhanyagolható azon fiatal betegek száma sem, akiknek különösebb rizikófaktoruk, hemodinamikailag szignifikáns érszűkületük nincs. Feltételezésünk szerint az ilyen betegcsoportban nagyobb azon betegek aránya, akiknél az alvadási rendszer (veleszületett, vagy szerzett) fokozott aktivációja állhat a keringészavar hátterében.

A vénás thrombosisok kialakulásától eltérően, mind a mai napig kérdéses, hogy a természetes anticoagulansok csökkent aktivitása, az aktivált protein-C rezisztencia, a fibrinolyticus rendszer aktivátorainak csökkent vagy inhibitorainak fokozott aktivitása önmagában felelős lehet-e, illetve hogy milyen mértékben felelős az arteriás eredetű cerebralis ischaemia kialakulásáért. Egyrészt logikusnak tűnik, hogy a fokozott alvadékonysággal vagy csökkent fibrinolysissel járó kórképek a thromboticus folyamatok bekövetkeztének esélyét fokozzák, de a klinikai tanulmányok eredményei ellentmondóak. Sajnos igazán nagy tanulmány nincs, s csupán kisebb, nem egységes beválogatási protokollt használó tanulmányokra, illetve esetismertetésekre lehet hagyatkozni az eredmények megítélésében.

Az utóbbi közel másfél évtizedben egyre többen közöltek eseteket, melyekben az arteriás eredetű ischaemiás stroke hátterében thrombophiliás állapotot írtak le (Green és mtsai. 1992; Barinagarmenteria és mtsai. 1994; Simioni és mtsai 1995). Mások azt a véleményt képviselik, hogy a thrombophiliás állapotok valóban hajlamosítanak az arteriás thromboticus folyamatok kialakulására, de ehhez egyéb kiváltó tényezők is szükségesek, melyek önmagukban nem vezetnek agyi keringészavarhoz (Nachman és Silverstein 1993; Martinez és mtsai. 1993). Ilyen kiváltó faktorként tartják számon az erős dohányzást, az elhízást, a túlzott alkoholfogyasztást, a fogamzásgátlók szedését, a terhességet, a daganatos betegségek jelenlétét, a műtéti beavatkozást, égést, traumát, enyhébb szívbetegségeket, mint a mitralis prolapsust és a nyitott foramen ovalét. Az utóbbi nézetet támogatja az a tapasztalat, hogy a thrombophiliás állapotok az esetek többségében évekig, olykor évtizedekig sem okoznak panaszt, s valamilyen egyéb tényező jelenléte szükséges a thromboticus folyamat kialakulásához.

2.2.7. ATHEROGENESIS ÉS HEMOSZTÁZIS

Megjegyzendő, hogy a hemodinamikai mechanizmussal létrejött cerebralis ischaemia nem választható el élesen a hemosztázis rendszer aktivációjától. Az atherogenesisben ugyanis az endothel sérülésének, a thrombocyták aktivációjának már eleve fontos szerepe van, melyek a hemosztázis rendszer aktivitását is befolyásolják. Mindez még fokozottabbá válik a szignifikáns arteriás szűkületek esetében, ahol a magas nyírófeszültség thrombocytá aktivációt indukál, a poststenoticus területen turbulens áramlás alakul ki, a viszkozitás nő, melyek összességükben lokális thrombusképződéshez vezethetnek, ami tovább súlyosbíthatja a szűkületet, illetve szerepet játszhat a szűkülettől distalisán fekvő terület embolisatiojában (Boda és mtsai. 2000; O'Brien 1990).

Az atherosclerosis legfőbb rizikófaktoraiban (diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, magas vérnyomás) jelentkező hemosztázis eltéréseket az alábbiakban foglaljuk össze.

Diabetes mellitusban a hemosztázis eltérések egyik alapvető oka a *fehérjestruktúrák glikációja*. Ennek egyik legfontosabb terméke a HBA-1C, melynek vizsgálatát a mindennapi diagnosztikában használjuk. A glikációs folyamat további lépései irreverzibilis, toxikus vegyületek képződését eredményezik, ezek az úgynevezett *előrehaladott glikációs végtermékek*. Ezek egyike hasonlít az adhaesiv molekulák szerkezetére, emellett LDL-t köt a subintimához, megzavarja az endothel felszínén a heparán-szulfát kötődését, fokozza a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 elválasztását és az endothelium szöveti faktor szintézisét, így a *fibrinolysist gátolja, az alvadási folyamatot pedig aktiválja*. Diabetesben az *endothel károsodása* következtében a prostacyclin és az endotheliális eredetű NO szintézise csökken, az endothelin elválasztása pedig fokozódik. A diabeteses betegek szérumában magasabb fibrinogén szintet, csökkent szöveti plazminogén aktivátor koncentrációt, alacsonyabb protein-C és protein-S szintet mértek, s az endogén heparán képződést is csökkentnek találták. A diabetes okozta károsodások mellett az inzulin a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 elválasztást fokozza, ami az egyébként is alacsonyabb aktivátor szint következményeit súlyosbíthatja. A *thrombocytá adhaesio, a thromboxan termelés, a monocyták szöveti faktor expressziója fokozott*, a thrombocytákon az adhaesiv receptorok sűrűbben helyezkednek el cukorbetegségben, s a thrombocyták thromboxan iránti érzékenysége is nagyobb a szokásosnál. Mindezek következtében nem meglepő, hogy diabetes mellitusban a hemosztázis rendszer túlzott aktivációját és a fibrinolysis zavarát találták (Vlassara 1994; Udvardy 1995; Boda és mtsai. 2000).

Hypercholesterinaemiában az LDL oxidációja során keletkező oxidált LDL thrombocyta aktiváló hatását, az endothel thrombomodulin expressziójára kifejtett gátló hatását figyelték meg. Ezen túlmenően az oxidált LDL fokozza a monocyta és macrophag szöveti expresszióját és gátolja a TFPI-t (Holvoet és Collen 1997; Vlasova 2000).

Hypertoniás betegekben részben a magas vérnyomás okozta *mechanikai hatással*, részben ennek következményeivel kell számolni. Hypertóniában az oxidált LDL receptorok fokozott expresszióját találták, mely további *endothelkárosodást* eredményezhet. Az endotheliális eredetű NO szintézis csökkenését és a NO-ra adott csökkent választ ugyancsak leírták. Kimutatták, hogy hypertóniában szenvedőkben, - csakúgy mint az előző két betegségben - a szérum von Willebrand faktor szintje nő, mely a thrombocyták aktivációját segítheti elő (Cosentino és Luscher 2001).

A fenti adatok arra utalnak, hogy az atherosclerosis rizikófaktorai és az atherogenesis közötti kapcsolatért, vagy legalábbis annak egy részéért a hemosztázis eltérések felelősek (Rák 1982). Ez azt jelenti, ha az atherosclerosis előrehaladott állapotában hemodinamikailag szignifikáns szűkület alakul ki, a hemodinamikai változások mellett hemosztázis eltérésekkel (fokozott thrombocyta aktiváció, kóros alvadékonyság, csökkent fibrinolysis) is számolni kell. Feltételezhető tehát, hogy a hemodinamikai eltérések esetén a szűkülettől distalisan jelentkező perfúziócsökkenés és az abnormis hemosztázis együttesen vezet a cerebralis ischaemia kialakulásához.

3. VIZSGÁLATAINK CÉLKITŰZÉSEI

A dolgozatban a cerebrális hemodinamika, valamint a stroke betegekben észlelt hemosztázis eltérések terén szerzett tapasztalatainkról számolok be.

Vizsgálatainkkal a következő kérdésekre kerestünk választ.

1. Milyen az arteria carotisok állapota azokban a betegekben, akiknek egyéb érszűkülete (alsóvégtagi érszűkület) ismert? Milyen a rizikófaktorok előfordulási gyakorisága, megoszlása ezekben a betegekben?
2. Milyen a cerebrális vazoreaktivitás és a cerebrovascularis rezervkapacitás egészséges személyekben, valamint szimptomás és aszimptomás carotis stenosisban, vagy occlusioban szenvedő betegekben? Hogyan változik a cerebrális hemodinamika átmeneti agyi ischaemia különböző fázisaiban?
3. Kimutathatók-e hemosztázis eltérések ischaemiás stroke-ban? Milyen a thrombocytá aggregatio mértéke az agyi keringészavarban szenvedőkben? Milyen gyakori a coagulatiós és a fibrinolyticus rendszer zavara cerebrális ischaemiában?

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Ismert, hogy az atherosclerosis nemcsak egy eret érint, hanem több arteria megbetegedését okozza. Gyakran találkozunk olyan agyi keringészavarban szenvedő beteggel, akinek súlyos alsóvégtagi verőérszűkülete ismert vagy szívinfarktusa volt. Ugyancsak többször tapasztaltuk, hogy alsóvégtagi érműtét vagy coronariaműtét során ischaemiás stroke alakult ki. Az ilyenkor – legtöbbször már későn – elvégzett carotis Doppler, vagy angiographia számos alkalommal igazolta az arteria carotis interna (ICA) súlyos stenosisát. Ezen megfigyelések arra ösztönöztek, hogy megvizsgáljuk, milyen a carotis szűkület előfordulási gyakorisága súlyos alsóvégtagi verőérszűkületben szenvedő betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Nyolcvanhárom beteget /71 férfi, 12 nő; átlagéletkoruk 62 ± 10 év (36-81 év)/ vizsgáltunk, akik súlyos, alsóvégtagi rekonstrukciós érműtétet igénylő érszűkületben szenvedtek. A kontroll csoportba /96 személy; 72 férfi, 24 nő; átlagéletkoruk 63 ± 11 év(42-89 év)/ azok kerültek, akiket ultrahangos szakrendelésünkön döntően neuroticus panaszok (alvászavar, fejfájás, fáradékonyság) miatt vizsgáltunk, s akiknek sem neurológiai tünetük, sem alsóvégtagi keringészavarra utaló eltérésük nem volt.

A vizsgált személyektől az atherosclerosis legfőbb rizikófaktorait felsoroló kérdőív szerint anamnesist vettünk fel (nem, kor, hypertensio, dohányzás, cukorbetegség, étrend, obesitas, életmód). A részletes anamnesisfelvételen túl mindegyiküknél történt ultrahangvizsgálat, a betegek és az egészséges személyek egy részénél (40 - 40 személy) pedig, akik a lipidértékek vizsgálatára visszajöttek, cholesterolin, triglycerid, HDL-C és LDL-C meghatározást is végeztünk.

Az arteria ophthalmica ágaiban (arteria supratrochlearis, arteria supraorbitalis) folyó vér áramlási irányát Sonovit-1 készülékkel (Sonovit-1 SV, Schiller AG, Svájc) vizsgáltuk, majd a carotisokról Siemens Sonoline-2 (Siemens, München, Németország) ultrahangkészülékkel készített B-mode képeket értékeltük (Csiba 1990). A carotis rendszert az arteria carotis communis proximalis, látható szakaszától kezdve, a carotisoszláson át, az arteria carotis interna lefutását distalis irányba követve vizsgáltuk, s a B-mode képek alapján

látott szűkületet (legnagyobb átmérőcsökkenés a stenosis magasságában, a poststenoticus szakaszhoz viszonyítva) mértük. Súlyosság szerint – a legsúlyosabb átmérőcsökkenést okozó elváltozást véve alapul - 3 csoportot képeztünk: az 1-30%-os szűkületet enyhe, a 31-70 %-os szűkületet közepesen súlyos, a 71-99%-os szűkületet (vagy occlusiot) súlyos stenosisként értékeltük (ESPS Group 1987).

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A kontroll és a betegcsoport közötti különbség vizsgálatára a variancia-analízist (ANOVA) használtuk és a Fischer LSD post hoc tesztet végeztük. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA

4.2.1. A CEREBRALIS HEMODINAMIKÁBAN A NEMEK KÖZÖTT TAPASZTALT ELTÉRÉSEK

A cerebrovascularis rezervkapacitást számos betegcsoportban vizsgálták (Gibbs és mtsai. 1984; Bullock és mtsai, 1985; Bishop és mtsai. 1986; Vorstrup és mtsai. 1987; Sullivan és mtsai. 1987; Widder és mtsai. 1994; Csépany és mtsai. 1994; Csépany és mtsai. 1995; Valikovics és mtsai. 1996; Fülesdi és mtsai. 1997; Ficzere és mtsai. 1997; Kerényi és mtsai. 2000), azonban meglehetősen kevés tanulmány jelent meg egészséges személyekkel kapcsolatban (Karnik és mtsai. 1996; Kastrup és mtsai. 1997; Kastrup és mtsai. 1998; Bonte és mtsai. 1988), noha ezen adatok fontosak az eredmények értelmezése szempontjából.

A kevés és egymásnak ellentmondó eredmények miatt vizsgáltuk mi is a cerebrovascularis reaktivitást, cerebrovascularis rezervkapacitást, valamint sebesség-növekedést acetazolamid adást követően egészséges nőkben és férfiakban. További alcsoport analízis történt a menopausa előtt lévő nők és a hasonló korú férfiak, valamint a menopausa utáni nők és a hasonló korú férfiak között.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Huszonkilenc nőt és huszonhét hasonló korú férfit vizsgáltunk, a személyek írásbeli beleegyezését követően. A tanulmányt a Debreceni Orvostudományi Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte.

Minden személy esetében részletes anamnesisfelvétel történt, melynek során kitértünk a cerebrovascularis és egyéb neurológiai vagy pszichiátriai betegségekre, a magasvérnyomásra (>140 Hgmm systolés, vagy >90 Hgmm diastolés érték), cukorbetegségre, hematólógiai betegségekre, szív- és tüdőgyógyászati, valamint vesebetegségekre. Azokat, akiknél a terhesség lehetősége fennállt vagy az agyi vérátáramlást befolyásoló gyógyszereket (nitrátok, kalcium-csatorna blokkolók, beta-blokkolók, vérnyomáscsökkentők, anticoagulánsok) szedtek, kizártuk a tanulmányból. A vizsgálati alanyokat arra kértük, ne fogyasszanak a vizsgálat előtt (a vizsgálat napján) alkoholt, kávét és ne dohányozzanak. A férfiak és a nők között 6-6 dohányos volt, 5 férfinél és 4 nőnél észleltünk kissé emelkedett koleszterin szintet (>5.2 mmol/l).

A nőket további 2 alcsoportra osztottuk, attól függően, hogy van-e rendszeres menstruációjuk (praemenopausa csoport), vagy már a menopausa után vannak (postmenopausa csoport). Ezt követően a férfiakat is 2 alcsoportra osztottuk a koruk alapján (fiatal és idős férfiak) úgy, hogy a két női és férfi alcsoport átlagéletkora és életkoreloszlása hasonló legyen.

A transcranialis Doppler vizsgálatokat EME TC-2 64 B típusú készülékkel (Eden Medizinische Elektronik, Überlingen, Németország), 2 MHz-es szondával végeztük, standard körülmények között. Először a nyugalmi véráramlási paramétereket határoztuk meg. A szondát a temporális ablakra helyezve az arteria cerebri mediában 50 mm-es vizsgálati mélységben mértük a systolés csúcssebességet, a diastolés sebességet és az átlagsebességet. A jobb és bal oldalon mért értékeket két különböző mérésnek tekintettük, s a két oldal eredményeit nem átlagoltuk. Csak azon személyek adatait dolgoztuk fel, akiknél mindkét oldalon sikerült az arteria cerebri mediát azonosítani.

A cerebrovascularis reaktivitást, a cerebrovascularis rezervkapacitást és a sebesség-növekedést a nyugalmi értékek meghatározását követően intravénásan beadott 1 g acetazolamid (Diamox; Lederle Parenterals, Puerto Rico, USA) hatására bekövetkező áramlási paraméterek változásából mértük. Kapilláris vérből az acetazolamid adása előtt, valamint 20 perccel a beadás után meghatároztuk a pH-t, a pO₂-t és a pCO₂-t 20 férfiban és 19 nőben. A szívfrekvenciát, a vérnyomást és az arteria cerebri mediában detektálható sebességet 5, 10, 15 és 20 perccel az acetazolamid beadása után regisztráltuk. Az acetazolamid adás előtt vénás vérből meghatároztuk a hematokritot, a hemoglobin és fibrinogén koncentrációt.

A **cerebrovascularis reaktivitást** az alábbi egyenlet alapján számoltuk:

$$CR = 100 (v_t - v_0) / v_0 \quad (3)$$

ahol a v_t és v_0 az arteria cerebri mediában 50 mm mélységben mért átlagsebesség értékek acetazolamid adás előtt (v_0), illetve különböző időpontokban (t) az acetazolamid adását követően (v_t), ahol $t = 5, 10, 15$ és 20 perc.

A maximális sebesség növekedés %-os értékét (**cerebrovascularis rezervkapacitás /CRC/**) a következőképpen határoztuk meg:

$$CRC = 100 (v_{max} - v_0) / v_0 \quad (4)$$

ahol v_{max} a maximális átlagsebesség az acetazolamid adását követően.

A **sebesség-növekedést** szintén meghatároztuk, s ezt az acetazolamid adás után mért maximális átlagsebesség (v_{max}) és a nyugalmi átlagsebesség (v_0) különbségeként definiáltuk:

$$\text{Sebesség-növekedés} = v_{max} - v_0 \quad (5)$$

STATISZTIKAI ANALÍZIS

Átlagértékeket \pm SD-t számítottunk. A vér pH, a vérgázértékek, a nyugalmi áramlási sebesség, a sebesség-növekedés és cerebrovascularis rezervkapacitás férfiak és nők közötti összehasonlítására variancia-analízist (ANOVA) és páratlan t-tesztet használtunk. A szívfrekvencia, vérnyomás, vér pH és vérgázértékek acetazolamid adás előtti és utáni értékeinek összehasonlítása páros t-tesztel történt. Ismételt méréses variancia-analízissel vizsgáltuk, van-e különbség a cerebrovascularis reaktivitásban a férfiak és a nők között. Amennyiben az ismételt méréses variancia-analízis szignifikáns különbséget igazolt, a Tukey post hoc tesztet használtuk a reaktivitás értékek egyes időpontokban történő, csoportok közötti összehasonlítására. Többszörös regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a véráramlási sebesség, cerebrovascularis rezervkapacitás, sebesség-növekedés és az egyéb paraméterek (szívfrekvencia, vérnyomás, hematokrit, fibrinogén, súly) közötti kapcsolatot. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikáns különbségnek.

4.2.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA SZIMPTÓMÁS ÉS ASZIMPTÓMÁS CAROTIS STENOSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK BEN

Az egészséges személyek hemodinamikájának tanulmányozása mellett vizsgáltuk azt is, hogy különbözik-e a cerebrovascularis reaktivitás értéke olyan szimptómás és aszimptómás betegekben, akiknek 70%-os átmérőszűkületet meghaladó carotis stenosisuk, vagy occlusiojuk volt. Az irodalmi áttekintés során már említettük, hogy számos közlemény foglalkozik cerebrovascularis betegségekben végzett acetazolamid provokációval, azonban

viszonylag kevés azok száma, melyek a tünetmentes és tünetet okozó szignifikáns arteria carotis szűkületben hasonlították össze a cerebrovascularis reaktivitást (Chimowitz és mtsai. 1993; Nighoghossian és mtsai. 1994; Füst és mtsai. 1994; Gur és mtsai. 1996).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az acetazolamid tesztek a helyi Etikai Bizottság engedélye alapján végeztük. Valamennyi vizsgált személy a felvilágosítást követően írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatok elvégzéséhez.

Vizsgálatainkat 70%-os átmérőszűkeletet meghaladó arteria carotis interna stenosisban, vagy occlusioban szenvedő betegeken végeztük, akiknek az ellenoldalon 30%-nál súlyosabb arteria carotis stenosis nem volt. Az arteria carotisok vizsgálatát duplex ultrahanggal végeztük (Ultramark 4 Plus, Advanced Technology Laboratories, Bothell, USA), a stenosisok súlyosságát a NASCET kritériumok (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991) szerint határoztuk meg.

Betegeinket a részletes anamnesis, a neurológiai fizikális vizsgálat és a carotis duplex eredménye alapján két csoportra osztottuk.

A **tünetes (szimptomás)** csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknek a súlyos stenosis vagy occlusio oldalán ischaemiás cerebrovascularis megbetegedésük volt. Az intracranialis vérzés kizárására koponya CT történt. Az ezen csoportba tartozó betegeken az acetazolamid tesztet mindig a tünetek jelentkezése utáni 1 hónapon belül végeztük.

Tünetmentesnek (aszimptomás) akkor tekintettük a beteget, ha az alapos anamnesisfelvétel során sem lehetett ischaemiás cerebrovascularis betegségre utaló adatot kideríteni (nem volt átmeneti féloldali végtaggyengeség, beszédzavar, zsibbadás stb.) és neurológiai szempontból is tünetmentes volt. Ebben a betegcsoportban a koponya CT-n egyik esetben sem találtunk ischaemiára jellemző eltérést.

EME TC-2 64 B típusú transcranialis Dopplerrel regisztráltuk mindkét oldali arteria cerebri media átlagos áramlási sebességét nyugalomban, valamint 10 és 15 perccel 1 g acetazolamid (Diamox; Lederle Parenterals, Puerto Rico, USA) intravénás injekciója után. Az adatok feldolgozása során az átlagos áramlási sebesség abszolút értékeit és acetazolamid adás után a nyugalmi értékhez viszonyított %-os változást is vizsgáltuk. A tesztet 28, a nem és átlagéletkor szempontjából hasonló, egészséges, kontroll személyen is elvégeztük.

Az acetazolamid adását követően mért átlagos áramlási sebesség értékeket és azok %-os változását az alábbi szempontok szerint hasonlítottuk össze:

- a) az egyes csoportokon belül a stenosis vagy occlusio oldalán és az ellenoldalon;
- b) az egyes csoportok (szimptomás – aszimptomás) között, külön elemezve a kóros és nem kóros oldalt;
- c) a két betegcsoport adatait a kontroll csoport adataihoz viszonyítva.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A statisztikai feldolgozáshoz Student-féle t-próbát használtunk. A többszörös összehasonlítás során Bonferroni-korrekciónak történt. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

4.2.3. A CO₂ REAKTIVITÁS VIZSGÁLATA PERFÚZIÓ-SÚLYOZOTT MR VIZSGÁLATTAL ÁTMENETI FOKÁLIS AGYI ISCHAEMIÁBAN

A cerebralis ischaemia akut fázisában a vazoreaktivitás vizsgálata a „steal“ jelenség lehetősége miatt veszélyeket rejthet magában (Vorstrup és mtsai. 1984 /a/), a neurológiai tünetek rosszabbodását eredményezheti. Ezért döntöttünk az állatkísérletek mellett, amikor az ischaemiás stroke akut fázisában és az ezt követő reperfúzió alatt vizsgáltuk a cerebrovascularis reaktivitást. Az állatkísérletek további előnye, hogy az ischaemia és a reperfúzió kezdete és időtartama pontosan meghatározható.

Az agyi erek rezervkapacitását részletesen vizsgálták irreverzibilis arteria cerebri media occlusio (Shima és mtsai. 1983; Jones és mtsai. 1989; Dirnagl és Pulsinelli 1990; Dettmers és mtsai. 1993) és globális ischaemiát követő recirkuláció során (Nemoto és mtsai. 1975; Schmidt-Kastner és mtsai. 1986; Christopherson és mtsai. 1993; Schmitz és mtsai. 1997), de átmeneti fokális agyi ischaemiában meglehetősen kevés adat áll rendelkezésre a vazoreaktivitást illetően.

A jelen tanulmányban a perfúziós szignál-intenzitást, a CO₂ reaktivitást és az ADC értéket követtük a caudatum-putamen szintjében 1 órás arteria cerebri media occlusio (MCAO) és 4.5 órás reperfúzió során perfúzió-, valamint diffúzió-súlyozott MR vizsgálatokkal. A kísérlet végén meghatároztuk a regionális ATP szintet is.

Arra kerestünk választ, hogyan változik a vazoreaktivitás a reperfúzió szakában attól függően, hogy (1) milyen súlyos volt az ischaemiás károsodás az occlusio során, illetve (2) hogyan alakult az energia-metabolizmus a reperfúzió alatt. Vizsgáltuk, hogy a CO₂ reaktivitás a reperfúzió során az energia-metabolizmus rendeződésével párhuzamosan javul-e, vagy

tartós hemodinamikai károsodás marad a normalizálódott energia-metabolizmusú szövetben is.

MÓDSZEREK

A kísérlet menete

Az állatkísérleteket az NIH (National Institutes of Health) által javasolt állatvédelmi irányelvek figyelembe vételével végeztük, a helyi Etikai Bizottság jóváhagyásával. A patkánykísérletekben hím, 300 – 350 g közötti Wistar patkányokat (n=5) használtunk. Az anesztéziát 70% : 30% arányban jelenlévő N₂O : O₂ gázokhoz kevert 1.5%-os halothane-nal kezdtük. A rectalis hőmérsékletet a kísérlet alatt 37.0±0.5°C értéken tartottuk. Az arteria és vena femoralist polietilén katéterrel kanuláltuk az arteriás vérnyomás, az arteriás vérgázok és pH mérése, valamint az izomrelaxáns beadása céljából. Tracheotomiát követően az állatokat mesterségesen lélegeztettük, s a halothane koncentrációt 1%-ra csökkentettük. A vérgázokat rendszeresen mértük és a lélegeztető gép megfelelő beállításával a fiziológias határértékeken belül tartottuk.

A carotis rendszer preparálását követően egy, az arteria cerebri media occlusioja (MCAO) céljából előre elkészített szilikonizált sebészi fonalat helyeztünk az arteria carotis internába úgy, hogy kettős katéterrendszer segítségével a fonál pozíciója kívülről is kontrollálható legyen. Erre azért volt szükség, mert az MR vizsgálatok alatt a kísérleti állat pozícióját nem terveztük változtatni, mivel pixel analízissel csak így nyílt lehetőség ugyanazon szöveti térfogat vizsgálatára a kísérlet különböző fázisaiban. Ezt a sebészi technikát Kohno és munkatársai (Kohno és mtsai. 1995 a) dolgozták ki, s a technikai részletek a közleményünkben részletesen megtalálhatók. A műtét befejeztével az állatot egy nem mágnesezhető stereotaxiás tartóba helyeztük, a fejét három ponton (a két fülnél, valamint a fogaknál) rögzítettük. A módszer előnye, hogy a kontroll MR vizsgálatok elvégzését követően az arteria cerebri media occlusiojához (MCAO), majd az ischaemiás szövet reperfúziójához a kísérleti állatot nem kellett az MR tomographból kivenni, pozícióját nem kellett változtatni.

A kontroll vizsgálatokat követően a sebészi fonalat a hozzá rögzített katéter segítségével a koponyaalaptól számítva kb. 11 mm-t toltuk előre, ami a tapasztalatok szerint elegendő az arteria cerebri media eredésének elzárásához. A media occlusio sikerét perfúziósúlyozott vizsgálattal igazoltuk. Az 1 órás ischaemiás szak végén, az ischaemia során tervezett MR méréseket követően, a sebészi fonalat visszahúztuk, lehetővé téve ezzel a reperfúziót. A 4.5 órás reperfúzió végén, az MR mérések befejeztével, a patkányokat folyékony nitrogénben lefagyasztottuk.

MR vizsgálatok, adatfeldolgozás

Az MR vizsgálatok elvégzéséhez Bruker Biospec 4.7 T rendszert használtunk (Bruker Medical, Ettlingen, Németország), melynek a mágneses térereje 4.7 T (maximális gradienserősség: 100 mT/m, a gradiens kialakulási ideje $< 250 \mu\text{s}$). A radiofrekvenciás jelek átvitelét egy 12 cm átmérőjű Helmholtz tekercs biztosította, míg a jelek vételére egy, az előző tekercsre merőlegesen elhelyezkedő 16 mm átmérőjű felszíni tekercs szolgált. Gradiens echo MR szekvenciát használva (echo time /TE/ = 8.3 ms, repetition time /TR/ = 300 ms) sagittalis, tájékozódó jellegű felvételeket készítettünk a kísérleti állat fejének megfelelő pozícionálása érdekében.

A diffúzió-súlyozott felvételek készítésére Stejskal-Tanner típusú spin echo szekvenciát (Stejskal és Tanner 1965) használtunk (TE = 35.2 ms, TR = 2325 ms, matrix = 128 x 128). A felvételek 6 coronalis síkban történtek, az egyes szeletek vastagsága 1.21 mm volt. Az ADC kvantitatív meghatározása céljából a diffúzió-súlyozott felvételeket két különböző gradienserősség mellett készítettük (b faktor = 30, 1500 s/mm²). Az ADC-t az egyes pixeleken MEMRIS software-csomag segítségével számoltuk (Le Bihan és mtsai. 1988; Eis és Hoehn-Berlage 1995; van Dorsten és mtsai. 1999).

A perfúzió-súlyozott felvételeket egy síkban, az arteria cerebri media ellátási területének megfelelően a caudatum-putamen szintjében (megfelelt a diffúzió-súlyozott felvétel szerinti 4. síknak) készítettük, „arteriás spin jelölés“ (arterial spin tagging) technikát használva (Detre és mtsai. 1994). A perfúzió-súlyozott felvételek alkalmával az arteriás vér 3 másodperces spin-inverzióval történő jelölését követően snapshot FLASH felvételt készítettünk (TE = 3.9 ms, TR = 7.4 ms, mérési terület 4x4 cm², matrix = 128 x 128) (Kerskens és mtsai. 1995). Az eljárást 10 másodperces várakozási idő után megismételtük azzal a különbséggel, hogy ekkor spin-inverzió nem történt. A jel:zaj arány javítása érdekében a felvételeket nyolcszor ismételtük egymást követően, s az eredményeket átlagoltuk. A spin-inverzióval készített perfúzió-súlyozott képeket a spin-inverzió nélkül készített snapshot FLASH felvételekre normalizáltuk.

A kontroll (ischaemia előtti) fázisban, az 1 órás arteria cerebri media occlusio végén, valamint a reperfúziót követően 30, 90, 150, 210 és 270 perccel készítettünk egy diffúzió-súlyozott, valamint 2 perfúzió-súlyozott felvételt. Az első perfúzió-súlyozott felvételt követően 5 percig 6%-os CO₂-ot tartalmazó N₂O/O₂ keveréket lélegeztettünk a kísérleti állattal, s ennek utolsó 2 percében történt a második vizsgálat. A vérgázokat mindkét perfúzió-súlyozott vizsgálat során meghatároztuk.

A **CO₂ reaktivitási indexet** minden voxelben meghatároztuk a következő egyenletet használva:

$$\text{CO}_2 \text{ reaktivitási index} = \frac{[(\text{PerfSI}_{\text{CO}_2}/\text{PerfSI}_{\text{contr}})-1] \times 100\%}{\Delta p\text{CO}_2} \quad (6)$$

Az egyenletben használt rövidítések:

PerfSI_{CO₂}= perfúziós szignál-intenzitás a CO₂ adás alatt;

PerfSI_{contr}= perfúziós szignál-intenzitás a CO₂ adás előtt;

pCO₂= a CO₂ parciális nyomása az arteriás vérben

ΔpCO₂= a CO₂ parciális nyomás különbsége a CO₂ adás alatt és az előtt.

Az egyenletnek megfelelően a CO₂ reaktivitási indexet %/Hgmm egységben fejeztük ki (a perfúziós szignál-intenzitás %-os változása 1 Hgmm arteriás pCO₂ változás hatására).

Az ischaemia és a reperfúzió különböző fázisaiban mért ADC és a kontroll ADC hányadosát az egyes pixelekben meghatároztuk. Az így számított relatív ADC értékeket minden pixelben a kontroll ADC százalékában fejeztük ki. A további analízis céljára a perfúzió-súlyozott felvétel síkjával identikus síkban, vagyis a caudatum-putamen szintjében készített relatív ADC térképeket használtuk. Az ischaemiás károsodás becslésére az ischaemia végén készített relatív ADC térkép pixeljeit a relatív ADC értékek alapján 5 alcsoportba osztottuk az ipsilateralis féltekében: <70%, 70-79%, 80-89%, 90-99%, ≥100%. Az így meghatározott pixel-alcsoportokban a CO₂ reaktivitást analizáltuk a kísérlet különböző fázisaiban: a MCAO előtt (kontroll fázis), az ischaemia végén, valamint a reperfúzió különböző szakaszaiban. Az egyes pixel-alcsoportokban a relatív perfúziós szignál-intenzitást szintén meghatároztuk a kísérlet különböző fázisaiban, s ezt az ellenoldali félteke homolog területeiben mért perfúziós szignál-intenzitás %-ában fejeztük ki.

A MCAO végén a súlyos ischaemiás károsodást szenvedett területet a 80%-nál alacsonyabb relatív ADC értékkel bíró pixelek összességéként definiáltuk, mivel a relatív ADC ilyen mértékű csökkenése jól korrelál az ATP hiánnyal a fokális ischaemia akut fázisában (Hoehn-Berlage és mtsai. 1995). A kimenetelt a kísérlet végén a caudatum-putamen szintjében készített ATP kép (Kogure és Alonso 1978) alapján határoztuk meg. Károsodott szövetként definiáltuk azt az agyterületet az ipsilateralis féltekében, melyben az ATP tartalom szignifikánsan alacsonyabb volt a kísérlet végén, vagyis ahol az ATP koncentráció kisebb volt az ellenoldalon mért átlagos ATP koncentráció kétszeres SD-vel csökkentett értékénél (Hoehn-Berlage és mtsai. 1995).

Az egy órás MCAO végén észlelt súlyos ischaemiás károsodás területét 2 részre osztottuk a kimeneteltől függően, miután az ATP és az ischaemia végén készült relatív ADC térképet egymással fedésbe hoztuk. Azt a területet, amelyben az ischaemia végén a relatív ADC kisebb volt 80%-nál, de a kísérlet végén az ATP normális volt, **javult energia-metabolizmusú szövetként** értékeltük, míg azt a területet, ahol az ischaemia végén a relatív ADC 80% alatt volt és a kísérlet végén az ATP szignifikánsan csökkent értéket mutatott, **irreverzibilisen károsodott szövetként** definiáltuk. A javult energia-metabolizmusú, valamint az irreverzibilisen károsodott szövetekben külön-külön meghatároztuk a CO₂ reaktivitás, valamint a relatív perfúziós szignál-intenzitás időbeli változását.

Regionális ATP és pH meghatározás

Az ATP koncentráció és a szöveti pH meghatározása céljából a lefagyasztott állatok agyát -20°C-on távolítottuk el és ugyanezen a hőmérsékleten 20 µm vastagságú metszeteket készítettünk kriosztát segítségével. A coronalis metszeteken a caudatum-putamen szintjében, szubsztrát-specifikus biolumineszcenciás módszerrel mértük az ATP regionális eloszlását (Kogure és Alonso 1978). A regionális szöveti pH-t a Csiba és mtsai. (1983) által leírt umbelliferon fluoreszcens módszerrel mértük.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A CO₂ teszt előtt és után mért élettani paramétereket (pCO₂, pO₂, pH, arteriális vérnyomás) páros t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. Az ischaemia előtt (kontroll fázis) a két félteke közötti CO₂ reaktivásban észlelt különbség, valamint a javult energia-metabolizmusú és a véglegesen károsodott szövetekben mért pH értékek közötti eltérés összehasonlítására variancia-analízist és Scheffé tesztet használtunk.

Ismételt méréses variancia-analízist használtunk a CO₂ reaktivitás összehasonlítására a javult energia-metabolizmusú és a véglegesen károsodott szövetekben. Amennyiben az ismételt méréses variancia-analízis szignifikáns eltérést jelzett, az egyes időpontokban észlelt eltérések analízisére a Scheffé tesztet használtuk. A különböző súlyosságú ischaemiás károsodást szenvedett alcsoportokban, valamint a javult energia-metabolizmusú és az irreverzibilisen károsodott területekben az ischaemia és a reperfüzió különböző fázisai alatt számított CO₂ reaktivitást és relatív perfúziós szignál-intenzitást az ischaemia előtti (kontroll fázis) értékekkel is összehasonlítottuk, melyhez páros t-tesztet használtunk. A p<0.05 értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN

4.3.1. A THROMBOCYTA AGGREGATIO VIZSGÁLATA AGYI KERINGÉSZAVARBAN ACETIL-SZALICILÁT ADÁS ELŐTT ÉS UTÁN

A thrombocyták fokozott aggregációjának és aktivációjának a szerepét az irodalmi áttekintés során már említettük (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1988; Bellavance 1993; Patrono 1994). Bár az utóbbi években egyre több és hatásosabb thrombocytá aggregatiót gátló szer került forgalomba, a legelterjedtebb ilyen hatású készítmény továbbra is az acetil-szalicilát (ASA), mely a cyclooxygenase-t acetilálja és irreverzibilisen gátolja (Patrono 1994). Ennek következtében csökken a thrombocytákban a thromboxan-A₂ (TXA₂) szintézise, mely a thrombocytá aggregatio csökkenését eredményezi. Az ASA nagyobb dózisban történő alkalmazásakor azonban az endothelsejtekben termelődő prostacyclin (PGI₂) szintézise is csökken, ami a thrombocytá aggregatio fokozódásához vezethet (Hanley és mtsai. 1981; Weksler és mtsai. 1983). A cél az, hogy a kezelés hatásosan gátolja a thrombocyták thromboxan szintézisét, de ugyanakkor ne befolyásolja az endothel sejtekben folyó prostacyclin szintézist. Az újabb álláspontok szerint ez a szelektív hatás az acetil-szalicilát kisebb dózisa (napi 30-325 mg) mellett érhető el (Nagatsuka és mtsai. 1985; Boda és mtsai. 1991; Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994; Patrono 1994). A kezelés hatásosságának megítélésére a klinikai vizsgálatokon és a hosszabb ideig tartó megfigyelésen túl szükség van a thrombocytá aggregatio in vitro monitorozására is, azt megállapítandó, hogyan reagál az egyén az acetil-szalicilát kezelésre (Gazzaniga és mtsai. 1987; Misselwitz és mtsai. 1989; Ferroni és Gazzaniga 1992).

Vizsgálataink során a multiparametriás aggregációs indexet (MAI) (Gazzaniga és mtsai. 1987) és az ennél egyszerűbben meghatározható dysaggregációs értéket (Misselwitz és mtsai. 1989) mértük. Arra kerestünk választ, van-e kóros thrombocytá aggregatio agyi keringészavart követően, valamint, hogy kis dózisú (napi 100 mg) ASA elegendő-e a kóros thrombocytá aggregatio normalizálásához.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Negyvenhárom, agyi keringészavarban szenvedő beteget (26 férfi és 17 nő; átlagéletkor: 62.5±12.5 év), valamint 16 egészséges személyt (9 férfi, 7 nő; átlagéletkor: 44.1±16.8 év) vizsgáltunk. A betegek az első vizsgálat előtt acetil-szalicilátot, nem-steroid gyulladásgátlót nem szedtek. A kezelés előtti multiparametricus aggregációs index (MAI) alapján betegeinket 2 csoportra osztottuk: 2 alatti (normális) MAI értéke 17 (11 férfi, 6 nő;

átlagéletkor: 61.8 ± 10.3 év), míg 2 feletti (emelkedett) MAI értéke 26 betegnek volt (15 férfi, 11 nő; átlagéletkor: 62.9 ± 14.0 év).

Vizsgált paraméterek

A továbbiakban már csak az a betegcsoport vett részt a vizsgálatban, melyben a betegek MAI értéke 2 felett volt ($n=26$). A betegek naponta 100 mg ASA-t tartalmazó gyógyszert kaptak (Astrix, Biogal Rt, Debrecen). A MAI, a dysaggregatio és a kollagén indukálta aggregatio értékét vizsgáltuk a kezelés előtt, valamint a kezelés 7. és 28. napján. Mértük a thromboxan-A2 stabil metabolitjának vagyis a thromboxan-B2-nek, valamint a prostacyclin stabil metabolitjának, a 6-keto-prostaglandin- $F1\alpha$ -nak a koncentrációját kezelés előtt és a kezelés 28. napján.

Laboratóriumi módszerek

A MAI meghatározását Gazzaniga és mtsai. (1987), valamint Jenes és mtsai. (1994) módszerével végeztük. A vérvétel a hemosztázis vizsgálatoknál szokásos körültekintéssel, 0.11 M-os Na-citrát oldatot tartalmazó fecskendőbe történt (citrát – vér arány 1:9). A vért műanyag csőben fél órán belül centrifugáltuk, thrombocytadús és thrombocytaszegény plazmát állítottunk elő. A thrombocytá aggregatio vizsgálatához a thrombocytaszámot 250 ± 20 G/l-re állítottuk be a beteg thrombocytaszegény plazmájával. A thrombocytaszámot Leuthromb (Reanal, Budapest) reagenssel határoztuk meg. Aggregatio induktorként ADP-t (adenozin 5-difoszfát nátriumsó, Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) epinephrint (Chrono-Par in vitro diagnosztikai reagens kit, Chrono Log Co., Havertown, USA) használtunk, a meghatározáshoz szükséges hígításokat az induktorok 10^{-3} M-os törzsoldatából naponta frissen készítettük. A vizsgálat elvégzésére a vérvételt követő 4 órán belül került sor Born módszere alapján (Born 1962), Chrono Log Lumi 400 aggregometerrel (Chrono Log Co., Havertown, USA) és Carat-CI (Carat Kft, Budapest) aggregometriás mérőrendszerrel.

Az aggregatio értékelése a MAI alapján történt, melyet a primer és szekunder aggregatio létrejöttéhez szükséges különböző induktor-koncentrációk, valamint az optimális induktor-koncentrációnál észlelt aggregatio ismeretében számoltunk.

A MAI érték kiszámítása: (7)

$$\text{MAI} = \{0.01 \times \text{Mx}\% / [(\text{Tp} + \text{Ts}) / 3]\} (\text{ADP}) + \{0.01 \times \text{Mx}\% / [(\text{Tp} + \text{Ts}) / 5]\} (\text{epinefrin})$$

Tp: a primer aggregatiót létrehozó legalacsonyabb induktor-koncentráció.

Ts: a szekunder aggregatiót létrehozó legalacsonyabb induktor-koncentráció.

Mx: a maximális fénytransmissio %-os értéke optimális induktor-koncentráció mellett.

A MAI értékelése:

0.2-2 1/ μ mol: normális thrombocyta aggregatio

2 -5 1/ μ mol: mérsékelt fokozott thrombocyta aggregatio

5 -10 1/ μ mol: közepesen fokozott thrombocyta aggregatio

> 10 1/ μ mol: súlyos hyperaggregabilitás.

A dysaggregációs érték az 5 μ M ADP-vel indukált thrombocyta aggregációt követő dysaggregatio mértékét adja meg. A vizsgálat thrombocytadús plazmával történik, s az ADP adást követő maximális aggregatio és az ADP adást követő 15 perc múlva mért aggregatio különbsége adja a dysaggregatio értékét. Az aggregációs vizsgálat ebben az esetben is Chrono Log Lumi 400 aggregometerrel (Chrono Log Co., Havertown, USA) történt (Born 1962; Born 1962 b; Stepanauskas és mtsai. 1977).

A kollagén indukálta thrombocyta aggregatio meghatározását Voss és mtsai. (1993) módszerével végeztük 2 μ g/ml kollagén koncentrációt használva.

A szérum thromboxan-B2 és 6-keto-prostaglandin-F1alpha (6KPGF1 α) koncentrációját, radioimmunoassay kittel (¹²⁵I-thromboxan-B2, ¹²⁵I-6-keto-prostaglandin-F1 α RIA KIT, IZINTA, Budapest) határoztuk meg.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A mért értékeket átlagérték \pm standard error formában adtuk meg. A betegek kezelés előtti és kezelés utáni értékeit páros, a kontroll csoport és a betegek kezelés előtti MAI értékét az F-teszt elvégzése után, páratlan t-próbával hasonlítottuk össze. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4.3.2. A SZÖVETI FAKTOR VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

A thrombocyták nemcsak a fokozott aggregatio révén jelenthetnek fokozott rizikót az agyi keringészavar kialakulása szempontjából, hanem az aktivált thrombocyták a monocyták szöveti faktor expresszióját is fokozhatják, s így a véralvadást aktiváló legerősebb faktor megjelenését indukálhatják (Amirkhosravi és mtsai. 1996). Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy fiatal, 50 évnél nem idősebb, agyi keringészavarban szenvedő betegekben a monocyták szerepet játszhatnak-e a thromboticus folyamatokban azáltal, hogy felszínükön a szöveti

faktort expresszálják. Emellett a coagulációs és fibrinolyticus rendszer aktivációját jelző markereket is vizsgáltuk. Mivel a fiatal, agyi keringészavarban szenvedő betegek egy részében a betegség oka nem ismert, a lehetséges kóroki tényező kiderítése ezen betegekben segíthet az oki terápia megválasztásában.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Negyvennyolc, átmeneti agyi keringészavarban, vagy ischaemiás stroke-ban szenvedő beteget vizsgáltunk (23 férfi, 25 nő, életkor: 39.8 ± 9.3 év /17-50 év/). Az agyvérzés lehetőségét koponya CT vizsgálattal kizártuk. A transcranialis Dopplert és a nyaki erek duplex vizsgálatát az atherosclerosis vizsgálata céljából, a transthoracalis echocardiographiát a cardiogen embolisatio lehetősége miatt minden betegben elvégeztük. Az 50 év feletti betegeket, valamint azokat, akiknek agyvérzésük volt, atherosclerosisban, vagy cukorbetegségben szenvedtek, carotis szűkületük volt, migrainesek voltak, vagy a szív emboliaforrásként szerepelhetett, nem vettük be a tanulmányba. Egyik beteg sem kapott acetil-szalicilátot, dicumarolt, vagy heparint a vizsgálat időpontjában.

A kontroll csoport 40 önkéntes (21 férfi, 19 nő) személyből állt, akik beleegyeztek a vizsgálatba és akiknek thromboemboliás eredetű betegségük, vagy agyi keringészavaruk nem volt. A kontroll csoportban az átlagéletkor 36.9 év volt (18-50 év).

Vérvétel és analízis

A vérvétel leszorítás nélkül, vagy minimális vénás stasis okozásával történt Na-citrátot tartalmazó vacutainer csőbe. A vér egy részét 2000g-n 20 percig centrifugáltuk, és a plazma egy részéből D-dimer, thrombin-antithrombin (TAT) komplex, F1+2 fragment és C-reaktív protein meghatározás történt. A vérminta maradék részét 1/10 térfogatarányú 15% dextransal ülepítettük. A felülúszót Ficoll gradiensen (Hisopaque 1077, Sigma Co., St. Louis, USA) tovább tisztítottuk és a mononucleáris sejteket felfogtuk, majd kétszer mostuk foszfát-puffer oldatban. Az így nyert sejtszuspenziót két részre osztottuk. Az egyik részt 3-szor 30 s-ig szonikáltuk (Bronson B-30 sonifier) és lefagyasztottuk egyfázisú alvadási tesztre. A másik részt 1% hideg paraformaldehyddel egy éjszakán át fixáltuk, majd 0.1% azidtartalmú foszfát-pufferban mostuk és megfestettük. Minden egyes méréshez legalább 10^6 sejtet használtunk és a festés $100 \mu\text{l}$ $10 \mu\text{g/ml}$ végleges koncentrációjú monoklonális szöveti faktor ellenes antitesttel (American Diagnostica GmbH, Pfungstadt, Németország) történt. Ezt követően a sejteket 3-szor mostuk azidtartalmú foszfát-pufferban és 45 percig inkubáltuk 4°C -on 1:50 hígítású egér-ellenes fluorescein-izotiocianáttal (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA), majd

ismét 3-szor mostuk azidtartalmú foszfát-pufferban. A felszíni immunfluoreszcenciát mutató festett sejteket Becton Dickinson FacScan flow-cytometerrel (Becton Dickinson, Franklin-Lakes, USA) analizáltuk. A monocytákat részben az előre- és oldalszórásai sajátságai alapján, részben CD 14 pozitivitásuk alapján azonosítottuk. Az immunfluoreszcencia eredményét a pozitív sejtek százalékos arányában adtuk meg egy megfelelően festett negatív kontrollhoz képest. Pozitív kontrollként olyan mononuclearis sejteket használtunk, melyeket 6 órán át lipopoliszachariddal stimuláltunk. Ezekben a mintákban a szöveti faktor pozitív monocyták aránya 35-40% volt, a többi sejt fluoreszcenciát nem mutató lymphocytá volt.

Az egyfázisú alvadási assayt a Conkling és mtsai. (1988) által leírtaknak megfelelően végeztük. Röviden: 5%-nál kevesebb neutrophil leukocytát tartalmazó sejt-lizátumot 100 µl normál plazmával inkubáltunk 5 percig, majd a reakciót 100 µl 25mM CaCl₂-dal indítottuk. Az alvadási időt mértük és a procoagulans aktivitás eredményeket rekombináns humán thromboplastin (Innovin, Dade, USA) hígítási sorával vetettük össze. A thromboplastin 10-szeres hígítását 100.000 mU-nak vettük. Az egyes mintákra kapott értékeket milli-unit/10⁶ monocytá egységre normalizáltuk.

A plazma mintákból D-dimer (Boehringer-Mannheim GmbH, Werk Penzberg, Németország), F1+2 fragment és TAT komplex (Behring, Marburg, Németország) meghatározás történt ELISA technikával. A C-reaktív proteint immunonephelometriás módszerrel mértük (Orion Diagnostica, Espoo, Finnország).

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A folyamatos változókat átlag ± standard error formában fejeztük ki. A szöveti faktor aktivitás és felszíni immunfluoreszcencia értékek csoportok közötti összehasonlítása Mann-Whitney U teszttel történt. A p<0.05 értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

4.3.3. TERMÉSZETES ANTICOAGULANS FEHÉRJÉK ÉS A FIBRINOLYTICUS RENDSZER VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Máig nem egyértelmű, hogy a természetes anticoagulansok (antithrombin-III, protein-C, protein-S) abnormis működése vagy a fibrinolyticus rendszer csökkent aktivitása okozta prothromboticus állapot milyen mértékben lehet felelős az arteriális típusú ischaemiás stroke kialakulásáért (D'Angelo és mtsai. 1988; Camerlingo és mtsai. 1991). Úgy tűnik azonban, ha ez az állapot másodlagos, a véralvadást befolyásoló tényezőkkel társul, szignifikánsan emeli

az agyi ischaemia kialakulásának veszélyét (Nachman és Silverstein 1993). Ilyen másodlagos tényező lehet a dohányzás, a terhesség, a gyermekágy, a fogamzásgátlók használata, az alkoholfogyasztás, nagyobb műtétek utáni állapot, rosszindulatú folyamat.

Mindenesetre többen közöltek nemcsak vénás, hanem arteriás thrombosisokat is, melyek a természetes anticoagulansok abnormis működésével, és/vagy a fibrinolyticus rendszer zavarával társultak (Green és mtsai. 1992; Anzola és mtsai. 1993; Carolei és mtsai. 1993; Martinez és mtsai. 1993; Nagayama és mtsai. 1993; Barinagarrementeria és mtsai. 1994; Margaglione és mtsai. 1994; Simioni és mtsai. 1995; De Lucia és mtsai. 1996; Fisher és mtsai. 1996; Nagayama és mtsai. 1996; Nowak-Gottl és mtsai. 1996).

A tanulmány célja a természetes anticoagulansok abnormis működésének és a fibrinolyticus rendszer zavarának a vizsgálata volt fiatal, agyi keringészavarban szenvedő betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Ötvenhárom, 15 és 49 év közötti fiatal felnőttet vizsgáltunk, akiknek átmeneti agyi keringészavaruk, vagy ischaemiás stroke-juk volt. Azon betegeket, akiknek átmeneti globális amnesziájuk, migraine-hez társuló neurológiai tünetük, drop attack-juk, eszméletvesztésük volt, vagy csupán szubjektív panaszokat említettek, a vizsgálatból kizártuk. Ugyancsak nem vettük be a tanulmányba azokat a betegeket, akiknek súlyos májbetegségük volt, illetve a rutin hemosztázis tesztjük kóros volt (kivéve a lupus anticoagulanst), vagy akik anticoagulanst kaptak. Az agyvérzés lehetőségét koponya CT-vel zártuk ki.

A cerebrovascularis rizikófaktorokat, mint a hypertenziót, a dohányzást, a cukorbetegséget, az alkoholfogyasztást, a hyperlipidaemiát, az orális fogamzásgátlók használatát, a lezajlott szívinfarktust, vagy az alsóvégtagok obliteratív betegségeit minden esetben alaposan vizsgáltuk. A protokoll alapján részletes családi anamnesist vettünk fel és laboratóriumi vizsgálatok történtek (vérsüllyedés, hematokrit, hemoglobinn, fehérvérsejtszám, thrombocytaszám, vércukorszint, urea, koleszterin, triglycerid és fibrinogén szint, rutin hemosztázis /APTI, PI, TI/, májenzimek). Emellett minden betegnél történt mellkas Rtg, EKG, neurológiai és cardiologiai vizsgálat, koponya CT vagy MR, a carotis- és vertebralis-rendszer duplex ultrahang vizsgálata vagy cerebrális angiographia és transthoracalis echocardiographia. Transoesophagealis echocardiographiára csak néhány betegnél, indokolt esetben került sor.

A betegeket a következő csoportok egyikébe soroltuk az agyi keringészavar eredete alapján.

1. Atherothromboticus stroke: ha a duplex ultrahang vagy az angiographia legalább 50% átmérőcsökkenéssel járó arteria carotis interna, vagy arteria cerebri media szűkületet igazolt a keringészavarnak megfelelő oldalon. Ennek hiányában is atherothromboticus eredetet tételeztünk fel, ha legalább 2 atherogen rizikófaktor volt az anamnesisben.
2. Cardioemboliás stroke: ha a szív lehetséges emboliaforrás volt.
3. Kevert etiológia: ha az atherothromboticus és a cardioemboliás stroke kritériumai is teljesültek.
4. Egyéb etiológia: amennyiben arteritis, fibromuscularis dysplasia, dissectio, vagy hematológiai, infekciós, illetve autoimmun betegség volt a háttérben.
5. Ismeretlen eredet: ha az egyik csoportba se tudtuk a beteget besorolni.

A vérvételre reggel 7 és 9 óra között került sor. Az antithrombin-III (AT-III), protein-C, protein-S, plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 (PAI-1), alpha-2-antiplazmin és plazminogén aktivitás mérésére a kereskedelmi forgalomban kapható kit-eket használtuk (Diagnostica Stago, Asnières, Franciaország), s a mérések az irodalomban leírtak szerint történtek (Odegard és mtsai. 1975; Silverstein 1975; Naito és Aoki 1978; Chmielewska és mtsai. 1986; Martinoli és Stocker 1986; Wolf és mtsai. 1991). A lipoprotein (a) szint mérésére immunoturbidimetriás módszert használtunk (Borque és mtsai. 1993). A vizsgált paraméterek normál tartományát a forgalomban lévő kit-ek tartalmazták, s ezek a következők voltak: antithrombin-III aktivitás > 80%, protein-C aktivitás > 70%, protein-S aktivitás > 65%, plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 aktivitás < 10 U/ml, alpha-2-antiplazmin aktivitás < 120%, plazminogén aktivitás > 80%, lipoprotein (a) szint < 300 mg/l. Az APC rátát az alvadási idő megnyúlása alapján mértük az aktivált parciális thromboplastin idő tesztet használva (Dahlbäck és mtsai. 1993), s a normál tartománynak 2 feletti értéket adtak meg (Diagnostica Stago, Asnières, Franciaország). A Leiden mutáció vizsgálatához (az 1691. nukleotida pozícióban G->A csere) és a prothrombin gén mutáció kimutatásához (ugyancsak G->A csere) a Bertina és mtsai. (1994), valamint a Poort és mtsai. (1996) által leírt módszert alkalmaztuk.

A természetes anticoagulans fehérjék aktivitását (AT-III, PC, PS) és az aktivált protein-C rátát a beválogatáskor és 3 hónap múlva is meghatároztuk, mivel az agyi keringészavar kialakulásakor az akut fázis hatás befolyásolhatja az eredményeket. Az ismételt mérés előtt 1 beteg meghalt, 1 beteg anticoagulans kezelésben részesült, 2 beteg pedig nem

jött vissza a kontroll vizsgálatra, így a második analízis ennél a 4 betegnél nem történt meg. A PAI-1, alpha-2-antiplazmin, plazminogén aktivitást és az Lp(a) szintet ugyancsak meghatároztuk a beválogatásnál, s egyidőben C reaktív protein koncentráció meghatározásra is vettünk vért. Azokat a betegeket kizártuk, akiknél a C-reaktív protein szintje magasabb volt a normál értéknél (10 mg/l).

STATISZTIKAI ANALÍZIS

Az értékeket átlag±standard deviatio adtuk meg. A statisztikai analízishez variancia-analízist, 2x2 kontingencia táblázatot és chi-négyzet tesztet használtunk. A $p < 0.05$ értéket fogadtuk el statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

A súlyos alsóvégtagi érszűkületben szenvedő betegek mintegy 20%-ának súlyos, közel 40%-ának közepesen súlyos carotis szűkülete volt, szemben a kontroll csoporttal, melyben csupán 2%-ot tett ki a közepesen súlyos carotis stenosisban szenvedők aránya, súlyos nyaki érszűkületet pedig ebben a csoportban nem találtunk (**1. táblázat**). A betegek között nagyobb volt a magas vérnyomásban szenvedők és az erős dohányosok aránya, valamint szignifikánsan magasabb koleszterin, LDL-C, triglycerid és alacsonyabb HDL-C értékeket észleltünk, mint a kontroll csoportban.

1. táblázat. A vizsgált személyek jellemző adatai (átlag \pm SD; *p<0.05; **p<0.01).

	Kontroll csoport	Betegek
Esetszám	96	83
Átlagéletkor	63 \pm 11 év	62 \pm 10 év
Carotis stenosis		
Nincs	66 (68.8%)	2 (2.4%) **
1-30%-os	28 (29.2%)	34 (40.9%)
31-70%-os	2 (2.0%)	31 (37.4%) **
71-100%-os	0 (0%)	16 (19.3%) **
Vérnyomás		
Hypertensio	24 (25%)	49 (59%) *
Normotensio	72 (75%)	34 (41%) *
Dohányzás		
Soha	58 (60.6%)	6 (7.3%) **
10/nap alatt	6 (6.3%)	4 (4.9%)
10-20/nap között	12 (12.5%)	16 (19.5%)
20/nap felett	20 (20.7%)	57 (68.3%) *
Lipidek (mmol/l)		
Cholesterin	5.5 \pm 1.1	7.0 \pm 1.4 **
Triglycerid	1.6 \pm 0.8	2.1 \pm 0.9 *
HDL-C	1.5 \pm 0.7	1.2 \pm 0.3 *
LDL-C	3.3 \pm 1.0	4.8 \pm 1.4 **

5.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA

5.2.1. A CEREBRALIS HEMODINAMIKÁBAN A NEMEK KÖZÖTT TAPASZTALT ELTÉRÉSEK

Az alapvető klinikai és laboratóriumi értékek a **2. táblázatban** találhatóak. Nem volt szignifikáns különbség a férfiak és nők kora, vérnyomása, szívfrekvenciája, hematokritja, vérgázértékei és súlya között. Tizennyolc nőnek még rendszeresen volt menstruációja, 11 nő már a menopausa után volt. Hogy a prae- és postmenopausa alcsoportokhoz hasonló koreloszlású és átlagéletkorú férfi alcsoportokat képezhessünk, a 47 éves kor alatti férfiakat a fiatal (n=16), a 47 év feletti férfiakat pedig az idős alcsoportba (n=11) soroltuk. Sem a férfiak és nők között, sem az egyes csoportokon belül nem találtunk szignifikáns eltérést a vérnyomásban, szívfrekvenciában, a vér pH-ban és vérgáz értékekben az acetazolamid adása előtt és után.

2. táblázat. A vizsgált személyek klinikai és laboratóriumi adatai (átlag±SD).

Vizsgált paraméter	Férfiak	Nők
Kor (év)	43.9±14.5	41.5±12.7
Súly (kg)	67.9±6.7	66.8±7.0
Systolés vérnyomás (Hgmm)	127.4±14.2	127.2±13.0
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	83.0±8.6	82.8±6.4
Pulzus (1/min)	74.3±9.0	75.4±8.6
Hematokrit	0.45±0.03	0.42±0.05
Hemoglobin (g/l)	145.1±11.2	139.1±13.3
Fibrinogén(g/l)	2.93±0.91	2.88±0.74
pH	7.41±0.03	7.41±0.04
pO ₂ (Hgmm)	78.6±8.3	76.7±8.3
pCO ₂ (Hgmm)	39.1±3.1	39.4±3.0

Nyugalmi áramlási sebesség

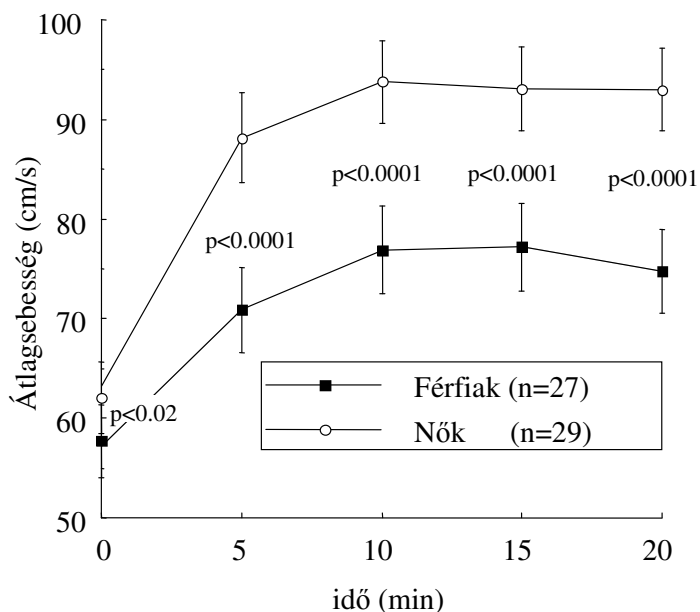
A nyugalmi áramlási sebesség az arteria cerebri mediában magasabb volt a nőkben, mint a férfiakban (p<0.02). A statisztikailag szignifikáns eltérés ellenére, meg kell jegyezni, hogy az abszolút különbség csak 6 cm/s volt (**1. ábra**). A nyugalmi áramlási sebesség

fordított kapcsolatban volt az életkorral ($p < 0.02$), de a többi vizsgálati paraméter és a nyugalmi sebesség között nem találtunk összefüggést.

Az acetazolamid teszt eredménye

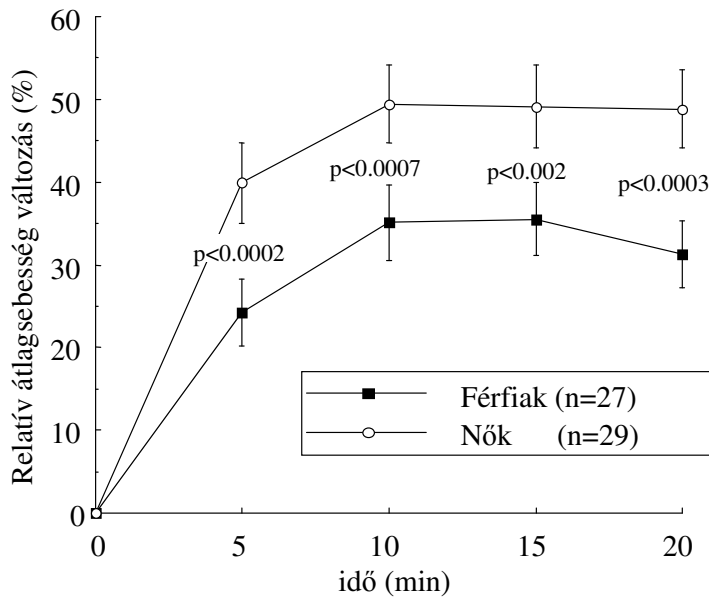
Az 1 g acetazolamid intravénás adása szignifikáns áramlási sebesség növekedéshez vezetett mind a férfiakban, mind a nőkben, melynek csúcspontja az acetazolamid adást követő 20 percen belül volt mindkét csoportban.

Az ismételt mérések variancia-analízis szignifikáns különbséget igazolt a férfiak és a nők között mind az abszolút, mind a relatív áramlási sebességváltozás tekintetében ($p < 0.001$). Ez azt jelenti, hogy mind az abszolút áramlási sebesség, mind az áramlási sebesség relatív változása az arteria cerebri mediában szignifikánsan különbözött a férfiak és a nők között a 20 perces megfigyelési idő alatt. Az abszolút áramlási sebesség az acetazolamid adása utáni 5., 10., 15. és 20. percen nagyobb volt a nőkben, mint a férfiakban ($p < 0.001$) és a sebesség növekedés %-os értéke is hasonló irányú, szignifikáns eltérést mutatott a két nem között az acetazolamid adása után minden mérési időpontban ($p < 0.002$) (1., 2. ábra).



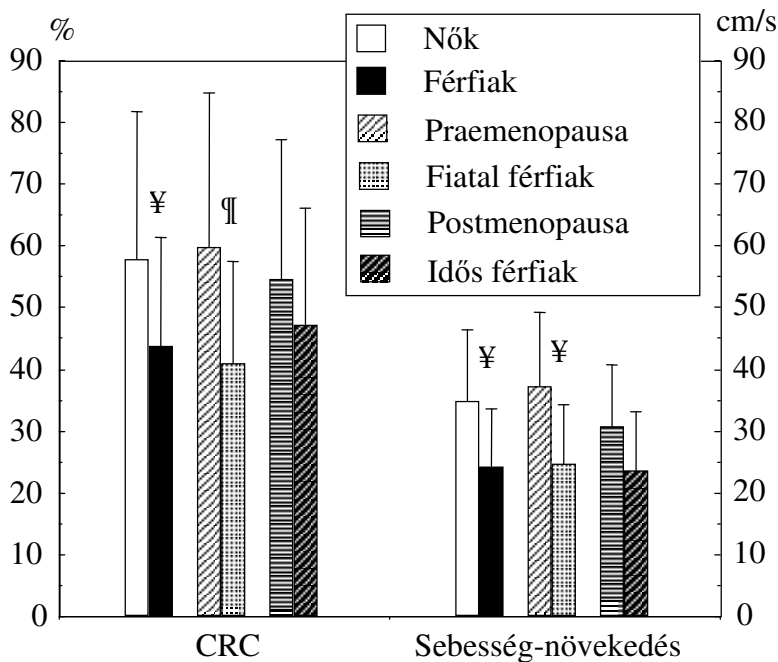
1. ábra. Az átlagsebesség változása az arteria cerebri mediában, 50 mm mélységben, 1000 mg acetazolamid adását követően, férfiakban és nőkben (átlag \pm SE). (Tukey post-hoc teszt, ismételt mérések variancia-analízist követően.)

A %-os értékben kifejezett maximális sebességnövekedés (cerebrovascularis rezervkapacitás) meghatározásához az 5., 10., 15. és 20. percen kapott értékek közül a legmagasabbat vettük minden vizsgálati alany jobb- és baloldali mérése során. A maximális reaktivitás (cerebrovascularis rezervkapacitás) alacsonyabb volt a férfiakban ($43.7 \pm 17.8\%$), mint a nőkben ($57.9 \pm 23.9\%$; $p < 0.001$) (3. ábra).



2. ábra. Az átlagsebesség százalékos változása az arteria cerebri mediában, 50 mm mélységben, 1000 mg acetazolamid adást követően, férfiakban és nőkben (átlag \pm SE). (Tukey post-hoc teszt, ismételt mérésees variancia-analízist követően.)

A definíció szerint a sebesség-növekedés az átlagsebesség maximális változása acetazolamid adását követően, cm/s-ban kifejezve. A cerebrovascularis reaktivitáshoz és a cerebrovascularis rezervkapacitáshoz hasonlóan ez az érték is szignifikánsan alacsonyabb volt a férfiakban (24.2 \pm 9.5 cm/s), mint a nőkben (34.9 \pm 11.6 cm/s; p<0.001) (**3. ábra**).



3. ábra. A cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC) és a sebesség-növekedés a két nemben (Nők; Férfiak), a reprodukív korban lévő nőkben (Praemenopausa) és a hasonló korú férfiakban (Fiatal férfiak), valamint a menopausa után lévő nőkben (Postmenopausa) és a hasonló korú férfiakban (Idős férfiak). (Átlag \pm SD. ¥: p<0.001; ¶: p<0.01.)

Az alsó csoport analízis során azt találtuk, hogy a sebesség-növekedés (p<0.001) és a cerebrovascularis rezervkapacitás (p<0.01) magasabb volt a menopausa előtt lévő nőkben, mint a hasonló korú férfiakban. Ugyanakkor hasonló eltérést nem tudtunk megfigyelni a menopausa után lévő nők és az idősebb korú férfiak között (**3. ábra**).

A sebesség-növekedés és a cerebrovascularis rezervkapacitás fordított kapcsolatban volt a hematokrit értékkel ($p < 0.03$), de az életkorral és az egyéb vizsgált paraméterekkel nem.

5.2.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA SZIMPTÓMÁS ÉS ASZIMPTÓMÁS CAROTIS STENOSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Összesen 36, egyoldali szignifikáns arteria carotis stenosisban, vagy occlusioban szenvedő beteget vizsgáltunk (24 férfi, 12 nő). A carotisokon észlelt elváltozások közül 12 tünetmentes stenosis volt, 12 szimptómás stenosis, 12 pedig szimptómás occlusio. A 12 szimptómás stenosisban szenvedő beteg közül 4-nek TIA-ja, 6-nak minor stroke-ja, 2-nek súlyos, maradandó tünetekkel járó stroke-ja volt. Az occlusioban szenvedő betegekben 4 esetben TIA, 3 esetben minor stroke, 5 esetben súlyos tünetekkel járó stroke volt.

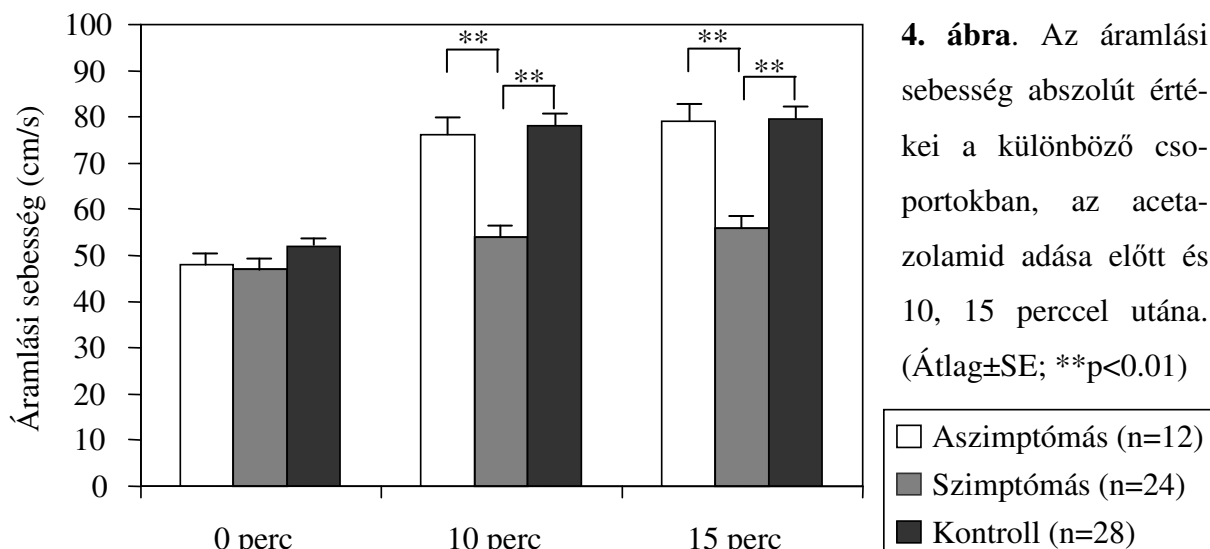
Az áramlási sebességértékek abszolút értékeinek összehasonlítása

Aszimptómás carotis stenosisok esetén az acetazolamid intravénás adása után nem találtunk szignifikáns különbséget a stenosis oldalán és az ellenoldalán mért átlagos áramlási sebesség abszolút értékeiben. Ezzel szemben a szimptómás stenosisok és occlusiok csoportjában 10 és 15 perccel az acetazolamid adás után szignifikánsan alacsonyabb volt az áramlási sebesség a stenosis vagy occlusio oldalán, az ellenoldalhoz képest (**3. táblázat**).

3. táblázat. Az arteria cerebri media átlagos áramlási sebességének (cm/s, átlagérték \pm SE) összehasonlítása a szimptómás és aszimptómás csoportban acetazolamid adása előtt és után.

	Acetazolamid adás után eltelt idő (perc)	Stenosis-occlusio oldala	Ép oldal	Szignifikancia
Aszimptómás csoport	0 perc	48.3 \pm 4.3	52.6 \pm 2.7	p=0.23
	10 perc	76.0 \pm 5.6	77.5 \pm 4.9	p=0.72
	15 perc	79.0 \pm 5.8	83.5 \pm 5.1	p=0.29
Szimptómás csoport	0 perc	47.1 \pm 3.7	50.2 \pm 2.6	p=0.47
	10 perc	54.1 \pm 4.0	77.9 \pm 4.7	p<0.01
	15 perc	55.7 \pm 4.2	81.7 \pm 4.5	p<0.01

A szimptomás csoport obstruktív oldalán az acetazolamid adás után 10 és 15 perccel mért átlagos áramlási sebesség nemcsak az ép oldalhoz képest volt kisebb, hanem a kontroll csoportban, valamint az aszimptomás csoport obstruktív oldalán mért értékekhez képest is. Ellenben, az aszimptomás csoport kóros oldalán és a kontroll csoportban észlelt sebességértékek között nem volt különbség sem a 10. sem a 15. percben (4.ábra).



4. ábra. Az áramlási sebesség abszolút értékei a különböző csoportokban, az acetazolamid adása előtt és 10, 15 perccel utána. (Átlag±SE; **p<0.01)

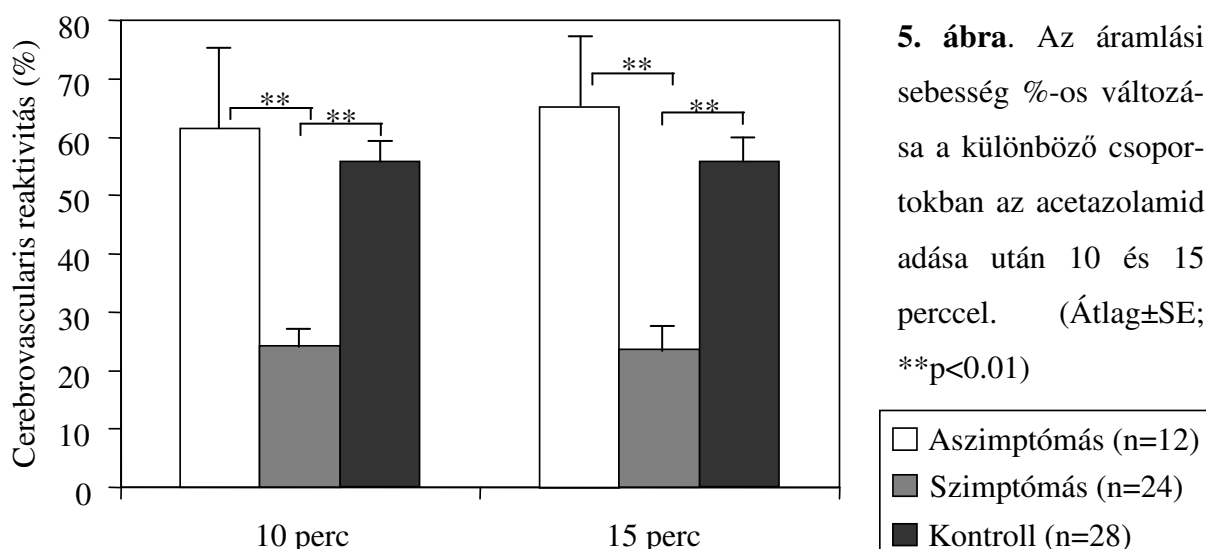
Az áramlási sebességértékek %-os változásai acetazolamid adása után

A tünetmentes csoportban a szűkület oldalán mért áramlási sebesség %-os változása nem különbözött számottevően az ellenoldalon talált értéktől az acetazolamid adás utáni 10., illetve 15. percben. Ezzel ellentétben, a szimptomás csoportban a lézió oldalán tapasztalt %-os változás kisebb volt, mint az ellenoldalon (4. táblázat).

4. táblázat. Az arteria cerebri mediában mért áramlási sebesség %-os változása acetazolamid adás után a szimptomás és aszimptomás csoportban (átlagértékek±SE).

	Acetazolamid adás után eltelt idő (perc)	Stenosis-occlusio oldala	Ép oldal	Szignifikancia
Aszimptomás csoport	10 perc	61.5±14.1%	46.0±5.0%	p=0.33
	15 perc	67.2±13.0%	58.8±7.3%	p=0.57
Szimptomás csoport	10 perc	24.3±4.1%	56.6±5.3%	p<0.01
	15 perc	23.7±4.4%	63.1±6.5%	p<0.01

Az egyes csoportok összehasonlítása során az aszimptomás csoportban a lézió oldalán mért %-os változás nem különbözött a kontroll csoportban mért értéktől egyik időpontban sem. Ezzel szemben a szimptomás csoportban a lézió oldalán talált változás mind a 10., mind a 15. percben szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban, vagy mint az aszimptomás csoportban a lézió oldalán (**5. ábra**).



Az adatok összehasonlításából kitűnik, hogy nincs jelentős különbség a kétféle értékelési mód (tehát az abszolút áramlási sebességváltozás és az áramlási sebesség %-os növekedése) között. Megjegyzendő azonban, hogy ennek egyik oka az lehet, hogy a nyugalmi áramlási sebességértékek a kontroll csoportban, valamint az aszimptomás és szimptomás csoportban a lézió oldalán nagyon hasonlóak voltak.

5.2.3. A CO₂ REAKTIVITÁS VIZSGÁLATA PERFÚZIÓ-SÚLYOZOTT MR VIZSGÁLATTAL ÁTMENETI FOKÁLIS AGYI ISCHAEMIÁBAN

A CO₂ teszt rövid időtartamától eltekintve, a kísérlet során az összes élettani paraméter a normális határok között volt. Az 5 percig tartó 6%-os CO₂-dal történő lélegeztetés 17-23 Hgmm-rel emelte az arteriális pCO₂-t, emellett szignifikáns pH csökkenést és enyhe, de szignifikáns mértékű vérnyomás emelkedést eredményezett (**5. táblázat**). Az ischaemia előtti (kontroll) CO₂ reaktivitás az ipsilateralis féltekében kissé alacsonyabb volt (3.52±0.88%/Hgmm) az ellenoldalhoz képest (4.05±0.97%/Hgmm), de a különbség nem volt szignifikáns.

5. táblázat. Az arteriás vérből mért pH, a vérgázértékek (pCO₂, pO₂) és a vérnyomás középértéke (MABP) a kísérlet különböző fázisaiban, a CO₂ teszt előtt (CO₂ előtt) és alatt (CO₂ alatt).

Kísérleti fázis	pH		pCO ₂ (Hgmm)		pO ₂ (Hgmm)		MABP (Hgmm)	
	CO ₂ előtt	CO ₂ alatt	CO ₂ előtt	CO ₂ alatt	CO ₂ előtt	CO ₂ alatt	CO ₂ előtt	CO ₂ alatt
kontroll	7.46±0.05	7.32±0.05*	35.8±2.5	52.3±3.4§	143±21	137±17	115±5	120±5†
ischaemia	7.46±0.08	7.35±0.04*	35.2±2.5	55.5±2.3§	138±26	125±17	120±15	125±16†
reperfúzió (30 min)	7.45±0.06	7.36±0.07*	33.4±3.2	53.9±2.6§	130±19	124±16	116±6	120±3*
reperfúzió (90 min)	7.45±0.07	7.35±0.04*	32.7±2.4	55.7±5.9§	145±30	129±14	113±10	120±7*
reperfúzió (150 min)	7.44±0.06	7.33±0.11*	33.4±2.5	53.6±4.7†	134±21	121±15	110±11	114±9*
reperfúzió (210 min)	7.48±0.05	7.30±0.07*	35.1±4.2	54.9±4.3†	150±13	138±20	111±15	115±15*
reperfúzió (270 min)	7.42±0.03	7.32±0.08*	34.6±2.3	55.±4.6§	140±20	128±16	100±8	106±7*

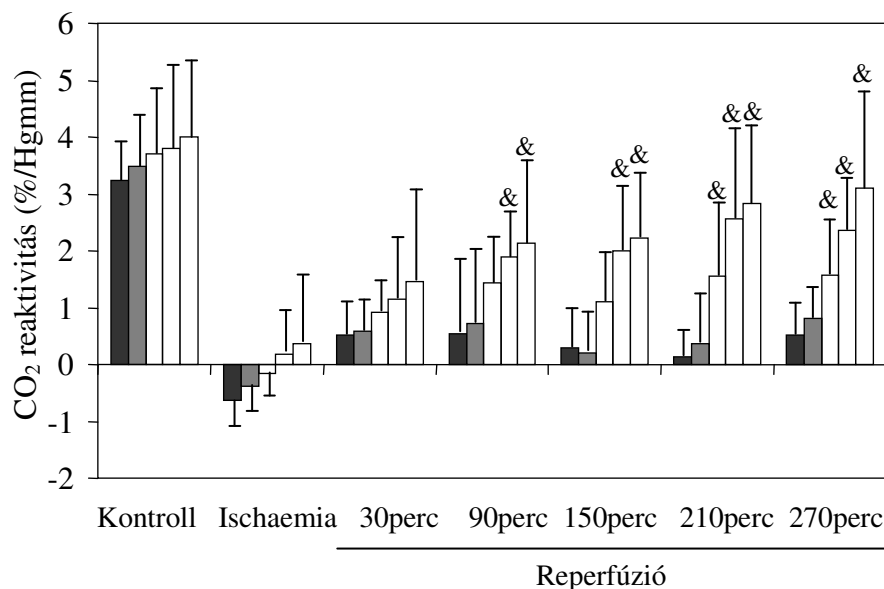
(A szignifikancia jelzések a CO₂ teszt alatti és a CO₂ teszt előtti értékek összehasonlítására vonatkoznak. *:p<0.05; †:p<0.01; §:p<0.001; átlag±SD)

A szilikonozott sebészi fonál koponyaaltól számított kb. 11 mm-rel való előretolása után a perfúziós szignál-intenzitás hirtelen lecsökkent az ipsilateralis féltekében, az arteria cerebri media occlusióját jelezve. Egy órával később a sebészi fonál visszahúzásával biztosítottuk a reperfúziót, melynek sikerét a perfúziós szignál-intenzitás növekedése jelezte. Az 1 órás ischaemia során az ADC szignifikánsan csökkent az ipsilateralis arteria cerebri media ellátási területében, majd a reperfúziót követően javulást mutatott.

A kisebb mint 80%-os relatív ADC-vel jellemzett lézió területe az ipsilateralis félteke 67±6%-át foglalta el az 1 órás ischaemiás szak végén, míg ez a terület a 4.5 órás reperfúzió végére 37±24%-ra csökkent. A kísérlet végén az a terület, melyben az ATP koncentráció szignifikánsan csökkent, az ipsilateralis félteke 33±23%-a volt.

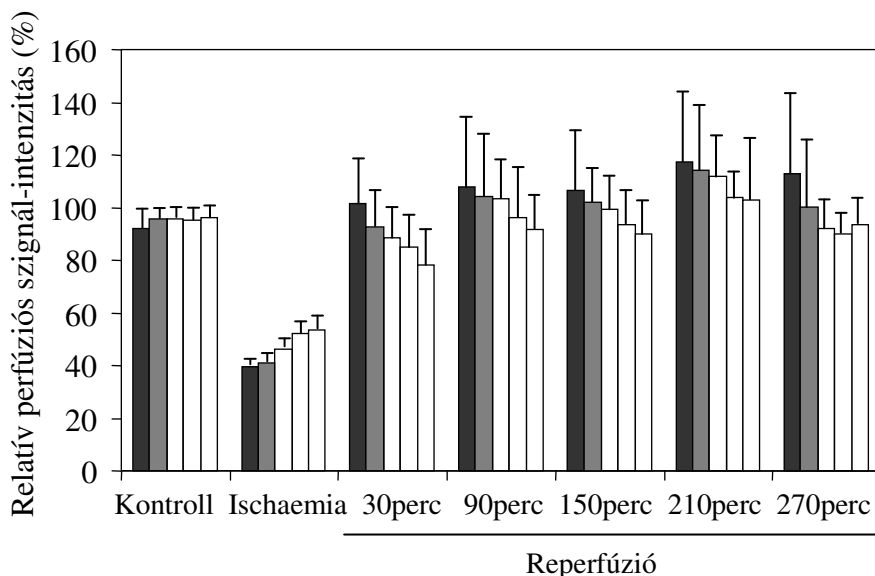
A CO₂ reaktivitás változása az ipsilateralis féltekében az ischaemia végén észlelt károsodás függvényében

Az ischaemiás károsodás súlyosságának megítélésére az ischaemia végén mért relatív ADC-t használtuk. Az ischaemia során fordított CO₂ reaktivitást észleltünk azokban az alcsoportokban melyekben a relatív ADC 90% alatti értéket mutatott, vagyis ezen területekben a perfúziós szignál nem növekedett, hanem csökkent a CO₂ adását követően („steal” jelenség) (6.A ábra). A CO₂ reaktivitás ugyan pozitív volt azokban a területekben, melyekben az ADC nem vagy alig csökkent a MCAO során (relatív ADC ≥ 90%), de itt is jelentősen csökkent reaktivitás értékeket (<1%/Hgmm) találtunk a kontrollhoz képest. Megjegyzendő, hogy bár számottevő ADC csökkenéshez nem vezetett, ebben a területben is észleltünk perfúziós szignál-intenzitás csökkenést (6.B ábra).



6.A ábra. A CO₂ reaktivitás változása az ischaemia végén mért, relatív ADC alapján becsült, ischaemiás károsodás függvényében. (&: nincs szignifikáns különbség a kontrollhoz képest; átlag±SD.)

Relatív ADC az ischaemia végén: ■ <70% ■ 70-79% ■ 80-89% ■ 90-99% ■ ≥100%



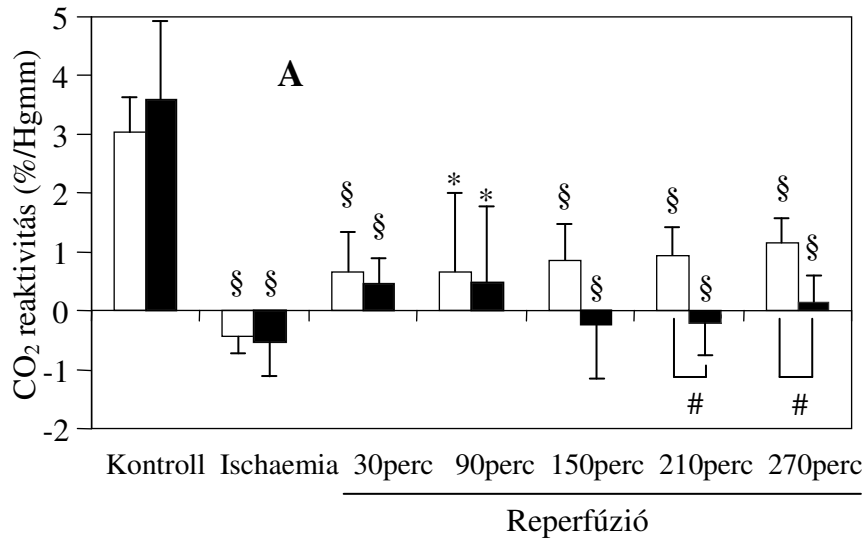
6.B ábra. A perfúziós szignál-intenzitás változása az ischaemia végén mért, relatív ADC alapján becsült, ischaemiás károsodás függvényében. (Átlag ±SD.)

Reperfúziót követően a CO₂ reaktivitás 1%/Hgmm alatt maradt abban a területben, amely súlyos ischaemiás károsodást szenvedett a MCAO alatt (ischaemia végén mért relatív ADC < 80%), jelezve, hogy a vazoreaktivitás nem rendeződött a 4.5 órás reperfúzió során. Abban a területben azonban, ahol a relatív ADC 80% fölött maradt az ischaemiás periódus végén (enyhe ischaemiás károsodás), a CO₂ reaktivitás fokozatosan javult, s a reperfúzió végére nem találtunk szignifikáns eltérést a kontroll fázis során mért értékhez viszonyítva (**6.A ábra**).

A CO₂ reaktivitás változása a javult energia-metabolizmusú, valamint az irreverzibilisen károsodott szövetekben

A javult energia-metabolizmusú, illetve irreverzibilisen károsodott szövetek differenciálására az ischaemia végén készített relatív ADC térkép, valamint a kísérlet végén készült ATP kép kombinációját használtuk. Először az ischaemia végén készített relatív ADC térkép alapján meghatároztuk azt a területet, mely súlyos ischaemiás károsodást szenvedett (relatív ADC < 80%), majd ezen terület pixeljeit további két csoportra osztottuk attól függően, hogy az ATP koncentráció csökkent (irreverzibilis károsodás), vagy normális (javult energia-metabolizmusú szövet) volt a kísérlet végén. A perfúziós szignál-intenzitás, valamint a relatív ADC hasonló volt a két régióban az 1 órás MCAO végén, ami azt jelzi, hogy az ischaemia és az ischaemiás károsodás súlyossága egyforma volt a különböző prognózisú szövetekben (**7.B,C ábra**). A reperfúziót követően a relatív perfúziós szignál-intenzitás (az ellenoldali megfelelő terület perfúziós szignál-intenzitásának %-ában kifejezve) elérte és nem szignifikáns mértékben ugyan, de meg is haladta a kontroll értéket mind a javult mind az irreverzibilisen károsodott energia-metabolizmusú szövetben. Az ischaemia végén mért relatív ADC szignifikánsan javult a reperfúziót követően mindkét régióban, de míg a javult energia-metabolizmusú területben elérte a kontroll érték 90%-át és nem csökkent 80% alá a reperfúzió során, addig a véglegesen károsodott területben a kezdeti javulás után csökkent és a kísérlet végére megközelítette az ischaemia végén mért értéket (**7.C ábra**).

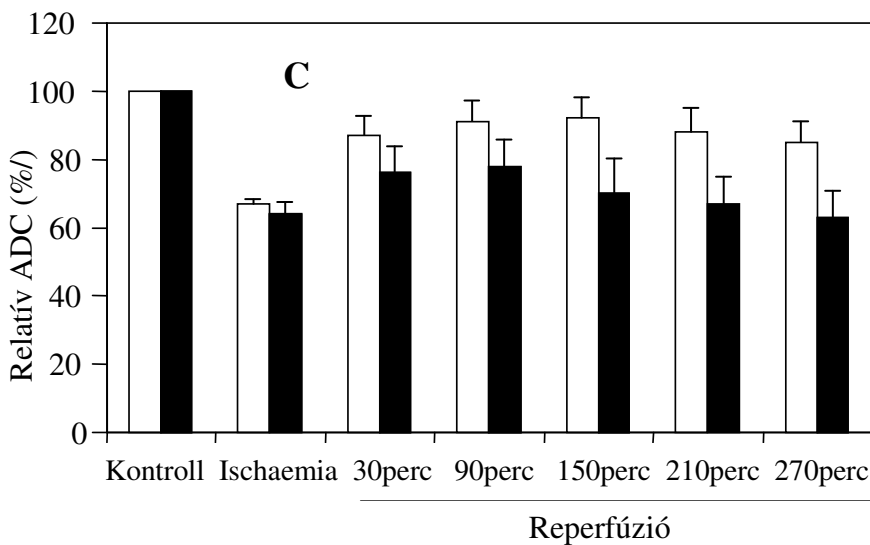
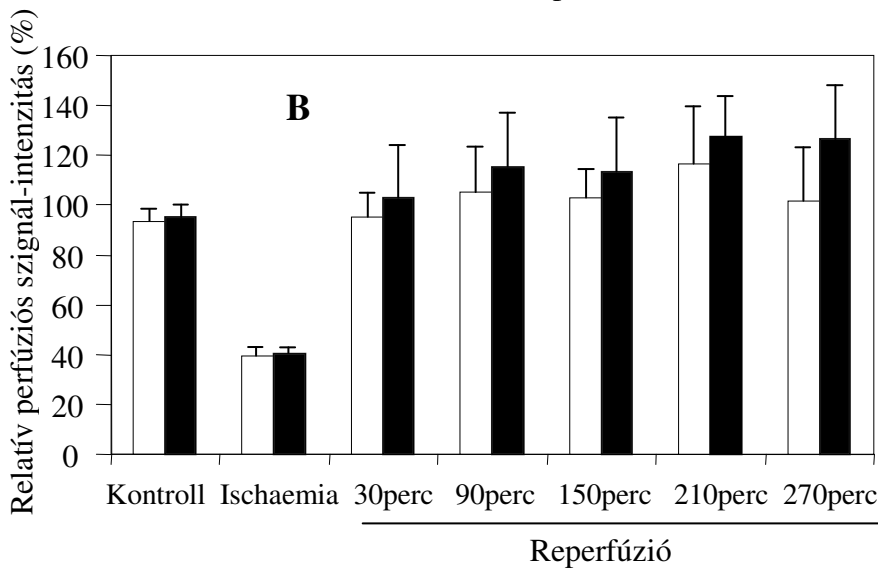
A CO₂ reaktivitás drámaian csökkent a MCAO során mindkét csoportban, melyet enyhe javulás követett a reperfúzió első két órájában (**7.A ábra**). A későbbi időszakban azonban a vazoreaktivitás ismét csökkent az irreverzibilisen károsodott szövetben, míg a javult energia-metabolizmusú területben további lassú javulást észleltünk. Bár a 4.5 órás reperfúzió végére szignifikánsan jobb vazoreaktivitást találtunk a javult energia-metabolizmussal jellemezhető szövetben, mint az irreverzibilisen károsodott területben, ez messze alacsonyabb volt a kontroll fázisban mért értékhez képest ($p < 0.01$) (**7.A ábra**).



7. ábra. A CO₂ reaktivitás (A), a perfúziós szignál-intenzitás (B) és a relatív ADC (C) változása a javult és az irreverzibilisen károsodott szövetekben (átlag±SD). Szignifikancia jelzések az A ábrán:

*p<0.05, §p<0.01 a kontroll értékhez képest. #p<0.01 a két csoport között.

Az ischaemia alatt sem a perfúziós szignál-intenzitás (B), sem az ADC-ben (C) nem volt jelentős különbség a két csoport között (átlag±SD).



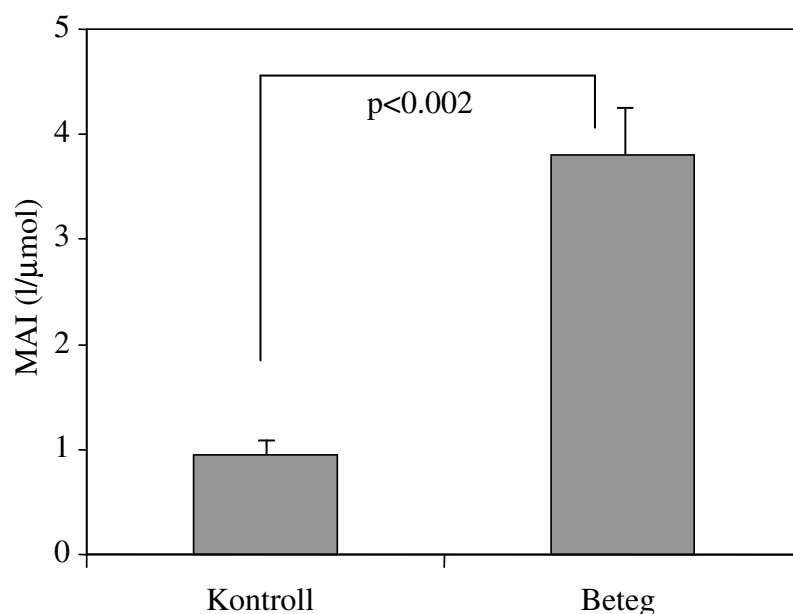
□ Javult energia-metabolizmus
 ■ Irreverzibilis károsodás

A szöveti pH a kísérlet végén 7.02 ± 0.13 volt abban a területben, melyben az ATP szint normalizálódott, míg ugyanez az érték 6.33 ± 0.23 volt az irreverzibilisen károsodott szöveti területben ($p < 0.02$). Adataink azt jelzik, hogy bár a javult energia-metabolizmusú területben javul a vazoreaktivitás a reperfúzió korai szakaszában, de ez jelentősen elmarad a kontroll értéktől a normalizálódott ATP szint és a normális szöveti pH ellenére.

5.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN

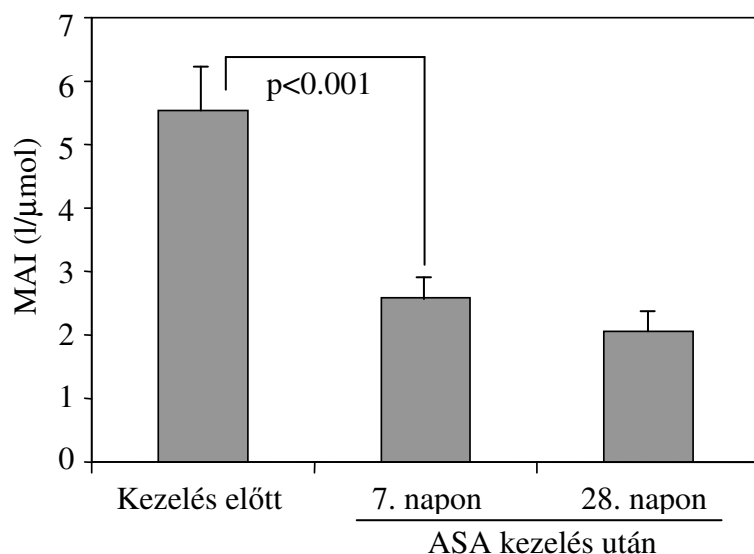
5.3.1. A THROMBOCYTA AGGREGATIO VIZSGÁLATA AGYI KERINGÉSZAVARBAN ACETILSZALICILÁT KEZELÉS ELŐTT ÉS UTÁN

Betegeink kezelés előtti multiparametricus aggregációs index (MAI) értéke szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.002$) a kontroll csoporthoz képest (**8. ábra**). Megjegyzendő azonban, hogy a két csoport átlagéletkora között különbség volt.



8. ábra. A multiparametricus aggregációs index (MAI) értéke acetil-szalicilát adása előtt, a kontroll (n=16) és a betegcsoportban (n=43). (átlag \pm SE).

A betegek 60%-ában (43 beteg közül 26-ban) kórosan emelkedett ($MAI > 2$ l/μmol) thrombocyta aggregációt találtunk. Az így kiválasztott betegcsoportban a kezelés előtt észlelt kóros thrombocyta aggregatio napi 100 mg ASA adása mellett már a 7. napra jelentősen csökkent és a kezelés további 3 hetében lényegesen nem változott (**9. ábra**).



9. ábra. A multiparametrikus aggregációs index (MAI) változása napi 100 mg acetil-szalicilát hatására, a kezelés előtt kóros MAI értéket mutató betegekben. (átlagérték±SE).

A különböző MAI értékkel rendelkező betegek számát kezelés előtt és a kezelés utáni 7. és 28. napon külön táblázat adatai mutatják (**6. táblázat**).

6. táblázat. A különböző MAI értékkel rendelkező betegek számának változása napi 100 mg ASA hatására.

MAI (1/μmol)	Betegek száma		
	Kezelés előtt	Kezelés 7. napján	Kezelés 28. napján
<2	0	19	19
2-5	15	5	5
5-10	7	2	2
>10	4	0	0

A MAI-hez hasonlóan, mind a dysaggregációs érték, mind a kollagén indukálta aggregatio szignifikánsan csökkent thrombocyta aggregációt jelzett a 100 mg ASA kezelés 7. és 28. napján a kezelés előtti értékhez képest (**7. táblázat**). A kezelés 28. napján a thromboxan-B2 (TXB2) koncentráció a kezelés előtti értékhez viszonyítva szignifikánsan csökkent ($p < 0.05$), míg a 6-keto-prostaglandin-F1 α (6KPGF1 α) koncentráció nem változott (**7. táblázat**).

A várakozásnak megfelelően nem találtunk különbséget a kezelés előtti és utáni prothrombin idő, aktivált parciális thromboplastin idő, thrombin idő és fibrinogén koncentráció értékeiben.

7. táblázat. A betegek laboratóriumi értékei (átlag±SE).

Paraméter	Kezelés előtt	Kezelés 7. napja	Kezelés 28. napja
MAI (l/μmol)	5.53±0.68	2.58±0.36 ***	2.05±0.32 ***
Dysaggregációs érték (%)	2.23±0.34	13.04±1.75 ***	13.35±1.66 ***
Kollagén indukálta aggregatio (%)	63.6±2.8	50.7±2.3 ***	46.8±2.9 ***
TXB2 (pg/ml)	1890±193	-	1462±197 *
6KPGF1α (pg/ml)	931±117	-	977±127 (NS)

A kezelés 7. és 28. napján kapott értékeket a kezelés előtti értékhez hasonlítottuk.

Szignifikancia szintek:***p<0.001, *p<0.05, NS: nem szignifikáns.

5.3.2. A SZÖVETI FAKTOR VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEK BEN

A betegek csoportosítása

A betegeket akut és krónikus csoportba soroltuk, attól függően, hogy a vérvétel a tünetek kezdete után 48 órán belül vagy a 4-14 nap között történt. Ennek a beosztásnak megfelelően az akut csoportba 25, a krónikus csoportba 23 beteg került. Az eredményeket a nemek és a koreloszlás alapján válogatott kontroll csoport értékeihez hasonlítottuk.

A szöveti faktor antigén szintje a monocyták felszínén

A szöveti faktor antigén szintje a monocyták felszínén mind az akut (p<0.01), mind a krónikus csoportban (p<0.05) szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz képest (**8. táblázat**). A flow-cytometria során a lymphocyták negatív kontrollként szolgáltak, mivel azok a szöveti faktort nem expresszálják. Feltételezhető lenne, hogy a monocytákon a betegeken észlelt magasabb szöveti faktor szint egy előzetes infekció következménye, de ezt adataink nem támogatják, mivel a C-reaktív protein értéke a betegek 76%-ában normális volt (<10mg/l), míg a többi betegben is csak enyhe emelkedést észleltünk.

A monocyták procoagulans aktivitása

Bár a monocyták a szöveti faktort a sejtfelszínen megjelenítik, a szöveti faktor funkcionális aktivitása nagymértékben függ a töltéssel bíró foszfolipidektől, így a valós aktivitást a lizált sejtekben mérhető procoagulans aktivitás jelzi. A procoagulans aktivitás

magasabb volt mind az akut, mind a krónikus betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest, de szignifikáns eltérés csak az akut csoportban volt ($p < 0.05$) (**8. táblázat**).

8. táblázat. Szöveti faktor antigén szint és szöveti faktor aktivitás a betegekben és a kontrollokban. (Szöveti faktor antigén: a pozitív monocyták %-os aránya a negatív kontrollhoz képest. Szöveti faktor aktivitás: milli-unit/ 10^6 monocyta.)

	Kontroll	Agyi keringészavar	
		akut	krónikus
Szöveti faktor antigén (%)	3.2±0.7	10.7±1.8 **	9.1±1.7 *
Szöveti faktor aktivitás (mU)	109±25	220±29 *	193±31
Vizsgált személyek száma	40	25	23

(Átlag±SE; ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ a kontroll csoporthoz képest)

A thrombin és plazmin aktiváció vizsgálata

A betegekben szignifikánsan emelkedett a thrombin-antithrombin-komplex (TAT komplex) és az F1+2 fragment koncentrációja (az akut csoportban $p < 0.005$ mindkét markerre nézve, a krónikus csoportban $p < 0.05$ az F1+2 fragmentre és $p < 0.01$ a TAT komplexre; **9. táblázat**). Ahogy az várható volt, a TAT komplex és az F1+2 fragment párhuzamosan változott a betegekben. Emellett a szöveti faktor megjelenésének mértéke pozitív korrelációt mutatott a TAT komplex koncentrációja által indirekt mért thrombin aktivációval ($r = 0.725$).

A fibrinolysis rendszer aktivációjára a D-dimer szint mérésével következtettünk. Az agyi keringészavar akut fázisában nem találtunk eltérést, de a krónikus fázisban a D-dimer szint szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.05$) a kontroll csoporthoz képest (**9. táblázat**).

9. táblázat. Az F1+2 fragment és a TAT komplex, valamint a D-dimer szintje a betegekben és a kontrollokban (F1+2: prothrombin fragment 1+2).

	Kontroll	Agyi keringészavar	
		akut	krónikus
TAT (ng/ml)	3.1±0.3	23.9±8.3 ***	30.7±9.6 **
F1+2 (nmol/l)	1.41±0.20	5.53±1.24 ***	3.18±0.64 *
D-dimer (ng/ml)	254±33	301±59	488±80 *

(Átlag±standard error; *** $p < 0.005$, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ a kontroll csoporthoz képest.)

5.3.3. TERMÉSZETES ANTICOAGULANS FEHÉRJÉK ÉS A FIBRINOLYTICUS RENDSZER VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEKBN

Betegek és rizikófaktorok

A betegek átlagéletkora 38.5 ± 9.8 év volt (férfiak 39.6 ± 9.9 év, $n=21$; nők: 37.8 ± 9.8 év, $n=32$). Negyvenhat betegnek (20 férfi, 26 nő) volt ischaemiás stroke-ja, míg 7 betegnek (1 férfi, 6 nő) átmeneti agyi keringészavara. Az alkoholfogyasztás több férfiban (21-ből 9 esetben) szerepelt rizikófaktorként, mint nőben (32-ből 1 esetben), de a dohányosok (9 férfi, 6 nő), magasvérnyomásban szenvedők (7 férfi, 10 nő) és magas koleszterin és/vagy triglycerid szinttel bírók (11 férfi, 15 nő) aránya a két nemben hasonló volt. A 32 nő közül 11 használt hormonális fogamzásgátlót.

Stroke alcsoportok a feltételezett etiológia alapján

Atherothromboticus eredetet állapítottunk meg az 53 betegből 21-ben. A besorolás a duplex ultrahang, vagy angiographia eredménye alapján történt 6 betegben, míg legalább 2 atherothrombosisra hajlamosító rizikófaktor alapján 15 betegben. Cardioemboliás hátteret 8 betegben tételeztünk fel, míg ugyancsak 8 esetben egyéb okot találtunk (3 betegben arteria carotis dissectiót, 3 esetben vasculitist, 1-1 esetben pedig thrombangitis obliterans és moya-moya betegséget). Nem tudtuk magyarázni az agyi keringészavar kialakulását 16 esetben, ezen betegeket az ismeretlen etiológiájú csoportba soroltuk.

A klinikai vizsgálatok eredményeit a **10. táblázat** mutatja. A betegek többségében a keringészavar az arteria cerebri media területében alakult ki. A koponya CT vagy MRI negatív volt 7 átmeneti agyi keringészavarban és 8 ischaemiás stroke-ban szenvedő betegben. A nyaki nagyerek vizsgálata 11 betegben igazolt 50%-nál súlyosabb carotis stenosis vagy occlusiót, melyek hátterében 6 esetben atherothromboticus elváltozás, 3 betegben arteria carotis interna dissectio és 1-1 betegben trombangitis obliterans és moya-moya betegség volt. Pitvarfibrillációt egy betegben sem észleltünk. Az echocardiographia 10 esetben volt kóros, ezeket a 10. táblázatban részleteztük.

10. táblázat. Betegeink klinikai adatai (ICA: arteria carotis interna)

	Esetek száma
<u><i>A keringésszavar területi megoszlása</i></u>	
Arteria cerebri media	42
Vertebrobasilaris terület	8
Kevert	3
<u><i>Koponya CT, illetve MRI eredménye</i></u>	
Negatív	15
Pozitív	38
<u><i>Ultrahang, vagy angiographia eredménye</i></u>	
ICA occlusio	6
99%≥ICA stenosis>70%	3
70%≥ICA stenosis >50%	2
ICA stenosis≤50%	42
<u><i>Echocardiographia eredménye</i></u>	
Aorta billentyű insufficiencia	1
Mitralis billentyű insufficiencia	2
Septum defectus	2
Bal kamrai thrombus	1
Bal pitvar, vagy kamra megnagyobbodása	1
Mitralis prolapsus	2
Nyitott foramen ovale	1
Eltérés nélkül	43

A felvételtkor elvégzett hemosztázis vizsgálatok eredményei

Egy beteg kivételével, akinél lupus anticoagulanst észleltünk, a rutin hemosztázis teszt (prothrombin idő, aktivált parciális thromboplastin idő, thrombin idő) negatív volt. A további vizsgálatok kórosan alacsony AT-III aktivitást igazoltak az 53 beteg közül 5 betegben, a

protein-C és protein-S aktivitás pedig 9 és 13 esetben volt alacsonyabb a referencia tartomány alsó értékénél. Az APC ráta 9 betegben volt 2 alatti. Több paraméterben találtunk kóros értéket 10 betegben, míg legalább egy eltérés 26 betegben volt észlelhető (**11. táblázat**).

11. táblázat. A kóros értékkel rendelkező betegek aránya az első vérvétel során és 3 hónappal később

	Kóros értékkel rendelkező betegek száma		p érték
	az első vérvételkor	3 hónappal később	
Antithrombin-III (<80%)	5/53	0/49	0.03
Protein-C (<70%)	9/53	1/49	0.02
Protein-S (<65%)	13/53	3/49	0.02
APC ráta (<2)	9/53	3/49	0.09
Legalább egy eltérés	26/53	7/49	<0.001
Többszörös eltérések	10/53	0/49	<0.01

(A szignifikancia értékek az első és a három hónappal későbbi vérvétel során kóros értékkel bíró betegek arányának a különbségére utalnak.)

A három hónap múlva elvégzett vizsgálatok eredményei

Három hónap múlva az AT-III aktivitás az összes vizsgált betegben normális volt, kórosan alacsony protein-C aktivitást 1 betegben, kórosan alacsony protein-S aktivitást pedig 3 betegben találtunk. Ugyancsak 3 betegben maradt 2 alatt az APC ráta. Az ismételt vizsgálat során többszörös eltérést nem találtunk, egy eltérést 7 betegben észleltünk (**11. táblázat**).

Az átmeneti agyi keringészavarban és az ischaemiás stroke-ban szenvedő betegek összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns különbséget a fent említett eltérések gyakoriságát illetően. Valamivel gyakrabban fordult elő kórosan alacsony protein-C, protein-S aktivitás, illetve alacsony APC ráta az ismeretlen etiológiájú csoportban (15-ből 4 esetben), mint a többi beteg esetében (34-ből 3 esetben), de a különbség nem volt szignifikáns.

A molekulárbiológiai vizsgálatok egy betegben igazoltak Leiden mutációt (homozygota), míg 3 esetben prothrombin 20210 G->A mutációt találtunk (mindhárom beteg heterozygota volt).

A fibrinolyticus rendszer vizsgálata

A fibrinolyticus rendszert csak a beválogatáskor vizsgáltuk, 3 hónap múlva ismételt vizsgálat nem történt. Az akut fázis hatás minimalizálása érdekében csak azon betegek adatait értékeltük, akikben az egyidőben vizsgált C-reaktív protein szintje a normál tartományban volt. Emelkedett PAI-1 aktivitást 51-ből 23 esetben észleltünk, az Lp(a) szint 51-ből 10 betegben, míg az alpha-2-antiplazmin aktivitás 50-ből 4 esetben bizonyult magasabbnak a normál tartomány felső értékénél, a plazminogén aktivitás pedig 48-ből 2 betegben volt kórosan alacsony. Több eltérés igazolódott 8 betegben. Az eltérések gyakoriságát vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget sem az átmeneti agyi keringészavarban szenvedő betegek illetve az ischaemiás stroke-ban szenvedők összehasonlításakor, sem az ismert illetve ismeretlen etiológiájú csoportok között.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. SÚLYOS ALSÓVÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEK CAROTIS DOPPLER VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a súlyos, műtéti megoldást igénylő alsóvégtagi érszűkületben szenvedő betegekben nagyobb valószínűséggel fordul elő legalább közepes fokú carotis szűkület, mint az alsóvégtagi érszűkülettel nem rendelkező személyekben. Feltűnő volt az erős dohányosok és a hypertóniában szenvedők magasabb aránya a betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest, valamint a magasabb koleszterin és LDL-C szint is. A vizsgált populációban közel hatszor több volt a férfi, mint a nő, ami a férfiak fokozott veszélyeztetettségére utal.

Már az 1950-es évek elején megfigyelték, hogy viszonylag nagy azon betegek aránya, akikben egynél több arteria szűkületére jellemző elváltozások vannak jelen (McDonald 1953; Singer és Rob 1960; Mitchell 1962). Singer és Rob adatai szerint (1960) a cerebrovascularis megbetegedésekből, valamint a szívizominfarktusból származó halálozás aránya nagyobb azon betegekben akik perifériás érszűkületben is szenvednek, mint az átlagpopulációban. Szívizominfartus miatt elhunyt betegek boncolása során a coronariák, az arteria iliacák, a carotisok és az aorta szűkületének súlyosságát összehasonlítva azt találták, hogy minél súlyosabb a coronariák szűkülete, annál súlyosabb a carotisok és az arteria iliacák stenosisa és annál több eret érint a betegség (Mitchell 1962).

Sokáig csak a boncasztal mellett leírt megfigyelésekre támaszkodhattunk, de az utóbbi években az ultrahang diagnosztika fejlődésével egyre több klinikai adat szól amellett, hogy egy verőér szűkülete esetén egyéb arteriák stenosisával is számolni kell. Hazánkban Farkas és Urai (1980) alsóvégtagi érszűkület miatt beutalt betegekben végeztek szűrővizsgálatot cerebrovascularis betegség diagnosztizálására Doppler-áramlásmérővel. Hasonló betegcsoportot tanulmányozva, az arteria carotisok duplex ultrahangvizsgálatával Tóth és Nádas (1992) az esetek felében találtak eltérést a carotis rendszeren, és a betegek kb. 20%-ában észleltek 50%-os, vagy annál jelentősebb szűkületet. A carotis Dopplerrel szerzett klinikai adatok azt jelzik, hogy a szívizominfarktusból szenvedő betegek ugyancsak kb. 10-20%-ában található 50%-nál súlyosabb carotis szűkület (Craven és mtsai. 1990). Esetünkben súlyos carotis stenosis (>70%-os átmérőcsökkenés) vagy occlusio az alsóvégtagi

érszűkületben szenvedő betegek közel 20%-ban fordult elő, míg a közepesen súlyos (31-70%-os) szűkületek aránya 37% volt.

Megfigyeléseink arra hívják fel a figyelmet, hogy az alsóvégtagi verőérszűkületben szenvedő betegek nem elhanyagolható részénél egy időben az arteria carotisokon is súlyos szűkület várható. Ez a tény különösen azért fontos, mert a carotis szűkület sokáig tünetmentes lehet, s időben felismerve, a szűkület progressziója a rizikófaktorok kezelésével és thrombocyta aggregációt gátló szerrel lassítható. Emellett a szűkület súlyossága rendszeresen ellenőrizhető, a cerebralis hemodinamika vizsgálatával a cerebralis ischaemia veszélye becsülhető, s szükség esetén a carotis stenosis műtéti megoldására kerülhet sor. Ha azonban a carotis szűkületet nem diagnosztizáljuk időben, agyi keringészavar alakulhat ki, mely féloldali bénuláshoz, beszédzavarhoz, tartós rokkantsághoz vezethet. Fokozott veszélyt jelent az alsóvégtagi érszűkület vagy coronaria szűkület műtétje, melynek során egy esetleges, akár átmeneti vérnyomáscsökkenés következtében súlyos neurológiai szövődmények alakulhatnak ki, melyek a szignifikáns carotis szűkület ismeretében, előzetesen elvégzett endarterectomiával megelőzhetők.

Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a súlyos alsóvégtagi verőérszűkületben szenvedő betegek fokozottan veszélyeztetettek a carotis stenosis szempontjából, más szóval *a súlyos alsóvégtagi érszűkület a carotis rendszer stenosis szempontjából komoly rizikófaktor*. A diffúz folyamat hátterében nagy valószínűséggel az áll, hogy a különböző ereken kialakuló atherosclerosis rizikófaktorai nem különböznek lényegesen egymástól, illetve számos esetben több rizikófaktor együtt van jelen és ez növeli a több arteriát érintő atherosclerosis kialakulásának az esélyét (Kroger és mtsai. 1999). Noha a kiváltó tényezők azonosak a különböző lokalizációjú atheroscleroticus megbetegedések esetén, vannak predilectiós helyek, ahol az áramlás az érelágazás miatt turbulenssé válik, így könnyebben alakulnak ki intimasérülések, melyek locus minoris resistentiae-t jelenthetnek (Rosati és mtsai. 1991; Gimbrone és mtsai. 2000).

Az irodalmi és saját adatainkat értékelve hangsúlyozzuk, hogy coronariasclerosis és/vagy szívinfarktus és súlyos alsóvégtagi érszűkület esetén gondolni kell a carotis stenosis lehetőségére is. Napjainkban a duplex és color-duplex ultrahang alkalmazásával mind pontosabb, nem invazív diagnosztikai lehetőségünk van a carotis rendszer vizsgálatára, ezáltal a carotis szűkület időben felismerhető, szükség esetén carotis endarterectomia végezhető, vagy gyógyszeres prevenciót kezdhethetünk, csökkentve az ischaemiás stroke kialakulásának valószínűségét.

Az utóbbi években egyre többen ismerik fel a carotis Doppler nyújtotta lehetőségeket az általános atherosclerosis súlyosságának becslésére. Az arteria carotis communison lehetőség van az intima-media vastagság mérésére, melyről kimutatták, hogy jól korrelál az általános atherosclerosis súlyosságával és ezáltal következtetni lehet a kevésbé könnyen vizsgálható coronariák állapotára is (Crouse és mtsai 1995). Szükség esetén ezek a betegek követhetők, a rizikófaktorok időben szűrhetők és kezelhetők.

6.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA

6.2.1. A CEREBRALIS HEMODINAMIKÁBAN A NEMEK KÖZÖTT TAPASZTALT ELTÉRÉSEK

Az egészséges személyek acetazolamid - TCD vizsgálata során a nőkben nagyobb cerebrovascularis rezervkapacitást találtunk mint a férfiakban. Alcsoport analízissel igazoltuk, hogy ez a különbség a menopausa előtti korban lévő nők és a hasonló korú férfiak között kifejezett, míg az idősebb populációban a két nem között szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.

Gyorsabb nyugalmi áramlási sebesség nőkben

Vriens és mtsai. (1989) valamint Browsers és mtsai. (1990) gyorsabb nyugalmi áramlási sebességet észleltek az arteria cerebri mediában a reprodukív korú nőkben, mint a hasonló korú férfiakban, ugyanakkor ezt a különbséget 10 éves kor alatt és 60 éves kor felett nem tudták kimutatni. Hasonló eredményre jutottak Martin és mtsai. (1994) is. A fent említett szerzőkhöz hasonlóan mi is gyorsabb nyugalmi áramlási sebességet észleltünk a nőkben mint a férfiakban, bár meg kell jegyezni, hogy ez a különbség abszolút értékben csak kb. 6 cm/s volt. A nőkben mért gyorsabb nyugalmi sebesség pontos oka nem ismert, de az előzőekben idézett vizsgálok eredményei a női nemi hormonok szerepére utalnak. Ezt a felvetést támogatja az a tanulmány is, melynek során a menopausa után lévő nőkben, női nemi hormon kezelés hatására nőtt az agyi vérátáramlás (Ohkura és mtsai. 1995). A női nemi hormonok vérátáramlásra gyakorolt hatása nem tisztázott részleteiben, de az ösztrogén indirekt (a nyugalmi glükóz-metabolizmus változásán keresztül kifejtett) és direkt (az erekre gyakorolt) vazodilatatív hatását feltételezik. Egészséges nők menstruációs ciklusa során emelkedett nyugalmi glükóz-metabolizmust mértek akkor, amikor az ösztrogén szérum koncentrációja magasabb volt (Reiman és mtsai. 1996). A női nemi hormonok glükóz-metabolizmusra gyakorolt pozitív hatását állatkísérletes tanulmányok is megerősítették (Bishop és Simpkins

1995), a metabolizmus és a vérátáramlás közötti kapcsolat pedig jól ismert (Reivich és Sokoloff 1976). A női nemi hormonok direkt, erekre gyakorolt lehetséges hatásairól (Hurn és mtsai. 2000) a későbbiekben lesz szó. A nemi hormonokon túl még számos más, bár kevésbé valószínű oka lehet a nőkben észlelt gyorsabb nyugalmi sebességnek, például az arteria cerebri media átmérője a nőkben kisebb, mint a férfiakban (Müller és mtsai. 1991), illetve a nőkben alacsonyabb a vér viszkozitása. Ezek a tényezők szintén befolyásolhatják az agyi vérátáramlást és a nyugalmi sebességet (Thomas és mtsai. 1977; Humphrey és mtsai. 1979; Rootwelt és mtsai. 1986; Brass és mtsai. 1988), bár vizsgálatainkkal nem találtunk szignifikáns különbséget a férfiak és a nők között a viszkozitást befolyásoló hematokrit értékben és fibrinogén koncentrációban.

Acetazolamid reaktivitás

Az 1 g acetazolamid adását követően szignifikáns sebesség növekedést észleltünk mindkét nemből, mely a csúcspontot 10-15 perccel az acetazolamid beadása után érte el. Az áramlási sebesség változásának dinamikája és az áramlási sebesség növekedésének nagysága hasonló volt az irodalomban található adatokhoz (Vorstrup és mtsai. 1984 /b/; Ringelstein és mtsai. 1992; Dahl és mtsai. 1995; Karnik és mtsai. 1996; Hamann és mtsai. 1996).

A két nem között észlelhető különbségek acetazolamid adása után

Mind az acetazolamid teszt során észlelt áramlási sebesség %-os növekedése (cerebrovascularis reaktivitás), mind a maximális reakció (cerebrovascularis rezervkapacitás) kisebb volt a férfiakban, mint a nőkben. Eredményeink hasonlóak Karnik és mtsai (1996), valamint Kastrup és mtsai. (1997, 1998) megfigyeléseihez, ellenben Bonte és mtsai. (1988) 15 egészséges személy SPECT vizsgálata során nem találtak különbséget a két nem között 1 g acetazolamid adása után.

Az alcsoport analízis szignifikánsan nagyobb cerebrovascularis reaktivitást, cerebrovascularis rezervkapacitást és sebesség-növekedést igazolt a menopausa előtti nők és a hasonló korú férfiak vizsgálatokor, de ez a különbség a menopausa utáni nők és az idősebb férfiak között eltűnt. Ezek az eredmények nagy valószínűséggel a női nemi hormonok hatásával magyarázhatók. Ezt támasztják alá Kastrup és mtsai. (1997) adatai is. Ők kifejezettebb CO₂ reaktivitást figyeltek meg a menopausa előtti nőkben mint a menopausa után, s a menopausa utáni nők esetében a női nemi hormonok pótlása javította a cerebrovascularis reaktivitást.

Nem tartjuk valószínűnek, hogy a nemek között észlelt különbségért a férfiakban észlelhető súlyosabb arteriosclerosis lenne felelős – ahogy azt Karnik és mtsai. (1996) felvetették -, hiszen éppen a fiatalabb alcsoportok között (menopausa előtti nők és fiatalabb férfiak) észleltük a különbséget, amikor az arteriosclerosis kialakulása még nem várható. Ez ellen szól az is, hogy a kor előrehaladtával nem tapasztaltunk csökkenést az acetazolamidra adott vazodilatáció mértékében.

Eredményeink, melyek szerint a menopausa előtt lévő nők és a fiatalabb férfiak között meglévő reaktivitás-különbség a menopausa utáni nők és az idősebb férfiak között eltűnik, a női nemi hormonok vazodilatációra gyakorolt hatását valószínűsítik. Bár a női nemi hormonok hatásmechanizmusát magyarázó egységes álláspont nincs, az irodalmi adatok a nitrogen-monoxid (NO) és a prostacyclin szerepét hangsúlyozzák (Hurn és mtsai. 2000). Ismert, hogy ösztrogén receptorok találhatóak mind az erek simaizomsejtjein, mind az endothelsejteken. Kimutatták, hogy az ösztrogén aktiválja a nitrogen-monoxid (NO) szintetáz (az endothelialis és az indukálható formát) és a prostacyclin szintetáz génjét, melynek következtében magasabb NO és prostacyclin koncentrációt mértek ösztrogén jelenlétében in vitro és in vivo kísérletekben is (Hurn és mtsai. 2000). Az erek vazodilatatív stimulusra adott reakciójának kialakulásához pedig mind a NO mind a prostacyclin szükséges, mivel akár az NO szintetáz, akár a prostacyclin szintetáz gátlása jelentősen csökkenti a vazodilatatív inger kiváltotta válasz mértékét (Wang és mtsai. 1999). Az ösztrogén adásakor azonban igen gyors vazomotor hatást is megfigyeltek, mely minden bizonnyal független a fent említett gének aktivációjától, s a hatás hátterében az ösztrogénnek az ér simaizomsejt membránjának feszültségvezérelt ion-csatornáira gyakorolt direkt hatását feltételezik (Farhat és mtsai. 1996). Emellett csökkent vazokonstriktor hatást igazoltak ösztrogén jelenlétében adott endothelin-1-re, noradrenalinra és thromboxanra is (Hurn és mtsai. 2000). A nőkben észlelt gyorsabb nyugalmi áramlási sebesség és jobb vazoreaktivitás tehát az ösztrogén többszörös hatásával magyarázható, de további kísérletek szükségesek a pontos hatásmechanizmus kiderítésére.

A nemek között leírt különbséget figyelembe kell venni, amikor a normál értékeket megadjuk, illetve amikor a TCD eredményeket különböző betegségekben értelmezzük. További hormonális és TCD vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy mennyire szoros az összefüggés a női nemi hormonok szintje és a cerebrovascularis reaktivitás között.

6.2.2. A CEREBRALIS HEMODINAMIKA VIZSGÁLATA SZIMPTÓMÁS ÉS ASZIMPTÓMÁS CAROTIS STENOSISBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy szimptómás carotis stenosisban és occlusioban a szűkülettől vagy elzáródástól distalisan, az acetazolamid teszttel meghatározott cerebrovascularis rezervkapacitás a lézió oldalán csökken. Ugyanakkor a klinikailag tünetmentes, hemodinamikailag szignifikáns carotis léziókban a cerebrovascularis rezervkapacitás nem különbözött az egészséges kontroll személyekben mért értékektől. A teljesség kedvéért meg kell jegyezni, hogy a szimptómás csoport betegei között is mértünk 8 esetben az irodalom által normálisnak elfogadott 30%, vagy ennél nagyobb áramlásfokozódást és az aszimptómás csoportban is regisztráltunk 2 betegben 30%-nál kisebb változást. Az áramlási sebesség fordított irányú változását – azaz csökkenését – 3 betegben észleltük. Ez az úgynevezett „steal“ jelenség, melynek magyarázata, hogy a rossz kollaterális keringés miatti csökkent perfúziós nyomás eredményeként a rezisztencia erek már az acetazolamid adás előtt maximálisan tágultak voltak, és a vazodilatatív inger hatására a vér a Willis kör erein keresztül egyéb érterületek felé áramlott. Megjegyzendő, hogy mindhárom beteg a szimptómás csoportba tartozott és súlyos tünetekkel járó stroke-juk volt.

Azoknak a korábbi vizsgálatoknak az eredményei, melyekben összehasonlították az aszimptómás és szimptómás stenosisok esetén a cerebrovascularis reaktivitást, némileg ellentmondásosak. Eredményeink leginkább Fürst és mtsai. (1994) valamint Chimowitz és mtsai. (1993) adataival vannak összhangban, akik hozzánk hasonlóan arra a megállapításra jutottak, hogy tünetmentes betegekben a cerebrovascularis rezervkapacitás nem különbözik szignifikánsan a lézió oldalán és az ellenoldalon, míg szimptómás betegekben határozott oldalkülönbség észlelhető a tünetképző oldal rovására. A szimptómás és aszimptómás betegcsoportban észlelt különbség magyarázata a kollaterális keringést biztosító erek (elsősorban az arteria communicansok) különböző fejlettségében keresendő (Miralles és mtsai. 1995). A súlyos szűkület vagy occlusio következtében kialakuló perfúziócsökkenést a jól fejlett communicansok képesek kompenzálni az ellenoldali carotis vagy a vertebrobasilaris rendszer felől. Ez a magyarázata annak, hogy ebben az esetben a rezervkapacitás nem csökken, illetve cerebralis ischaemia nem alakul ki, hacsak nem embolisatio útján. Jól funkcionáló communicansok, illetve egyéb kollaterálisok hiányában azonban a perfúziós nyomás csökken, a rezisztencia arteriolák kitágulnak, s így egy esetleges vérnyomáscsökkenés esetén további kompenzációt már nem biztosítanak, ami ischaemia kialakulásához, funkcionális, súlyosabb esetben morfológiai károsodáshoz vezet.

Vizsgálataink klinikai haszna

A NASCET tanulmány eredményei alapján bizonyított, hogy szimptomás, 70%-nál súlyosabb carotis szűkületek esetén az endarterectomia csökkenti az ischaemiás cerebrovascularis betegségek incidenciáját (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators 1991). Az ACAS vizsgálat arra is felhívta a figyelmet, hogy a legalább 60% súlyosságú aszimptomás carotis stenosisokban – ha a műtétet végző sebészi csoport munkáját 3% alatti morbiditási és mortalitási ráta jellemzi – az endarterectomiának szintén jótékony hatása lehet (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study 1995). Ahhoz azonban, hogy 1 aszimptomás szűkületben szenvedő beteg stroke-ját 5 éves perióduson belül megelőzzük – még a 3%-os morbiditási és mortalitási adatok mellett is – 15-16 beteg endarterectomiáját kell elvégezni (Sacco 2001). Felvetődik a kérdés, hogy szigorúbb beválogatási kritériumok alkalmazásával javítható-e az arány. Az utóbbi években élénk vita tárgya, hogy a cerebrovascularis reaktivitást vizsgáló tesztek alkalmasak-e a carotis szűkületekben a revascularisatiós műtét indikálására. Elméletileg azokban az aszimptomás betegekben, akikben a cerebrális hemodinamika károsodott, indokolt lehet az endarterectomia elvégzése. Ezt támasztja alá Gur és mtsai.-nak az a megfigyelése (1996), hogy azokban a tünetmentes carotis stenosisban szenvedő betegekben, akiknek a cerebrovascularis reaktivitása károsodott, gyakrabban fordul elő agyi keringészavar mint a normális rezervkapacitással rendelkező társaikban.

A cerebrális hemodinamikát vizsgáló tesztek egyik legfontosabb célja, hogy még a tünetek kialakulása előtt felismerjük, hogy az illető betegben kritikus szituációkban nagy-e az ischaemiás cerebrovascularis lézió kialakulásának a veszélye. Ilyen kritikus szituáció lehet minden olyan esemény, mely hirtelen vérnyomáseséshez vezethet (orthostasis, anesztézia, alvás közbeni vérnyomáscsökkenés), s amennyiben már eleve károsodott a vazoreaktivitás, az autoregulációban részt vevő arteriák nem képesek megvédeni az agyszövetet a cerebrális perfúziós nyomás csökkenésének következményeitől.

Tapasztalataink szerint a transcranialis Doppler – acetazolamid teszt érzékeny, egyszerű, relatíve olcsó eljárás, a beteg számára az enyhe és átmeneti mellékhatásokon kívül különösebb megterhelést nem jelent. Ennek alapján alkalmas a károsodott cerebrális hemodinamika vizsgálatára és a betegek hosszú távú követésére nagyobb betegcsoportban is. További vizsgálatok hivatottak azonban tisztázni, van-e szerepük a cerebrális hemodinamikát vizsgáló teszteknek a revascularisatiós műtétek indikációjában. A kérdés egyértelmű eldöntéséhez hemodinamikai paramétereken alapuló, randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek.

6.2.3. A CO₂ REAKTIVITÁS VIZSGÁLATA PERFÚZIÓ-SÚLYOZOTT MR VIZSGÁLATTAL ÁTMENETI FOKÁLIS AGYI ISCHAEMIÁBAN

Eredményeink az 1 órás MCAO okozta ischaemia súlyossága és a vazoreaktivitás reperfúzió során észlelt zavara közötti kapcsolatra hívják fel a figyelmet. Ezt jelzi, hogy súlyos ischaemiát követően a CO₂ reaktivitás elhúzódnó károsodását találtuk nemcsak abban a területben, ahol az energia-metabolizmus károsodott volt a reperfúzió végén, hanem ott is, ahol az ATP koncentráció normális volt. A reperfúzió során megfigyelt adataink az energia-metabolizmus és a vazoreaktivitás javulása közötti disszociációra utalnak.

Mivel a hypercapnia kiváltotta vérátáramlás változás a CO₂ adás előtt és után készített perfúzió súlyozott felvétel alapján megbecsülhető, jelen dolgozatunkban a perfúzió súlyozott technikát használtuk a CO₂ reaktivitás-térkép szerkesztéséhez. A CO₂ reaktivitás index az egészséges féltekében 3-4 %/Hgmm volt végig a megfigyelési időszak alatt, mely megfelel a különböző technikákkal mért eredményeknek mind embereken, mind állatokban (Lauritzen 1984; Seki és mtsai. 1984; Ringelstein és mtsai. 1992; Forbes és mtsai. 1997).

Az ischaemia alatt észlelt CO₂ reaktivitás

A MCAO alatt a súlyosan károsodott szöveti területben (relatív ADC<80%) a vazoreaktivitás fordított irányú változását találtuk (tehát nem nőtt, hanem csökkent a perfúziós szignál-intenzitás), ami az irodalomban az úgynevezett „steal“ jelenségként ismert. Érdekes módon azonban a vazoreaktivitás kifejezett károsodását észleltük abban a területben is, ahol a relatív ADC nem vagy csak enyhén csökkent (relatív ADC≥90%). Az ischaemia alatt a súlyosan károsodott és a fordított CO₂ válasz jól ismert az irodalomban. Seki és mtsai. (1984) negatív vagy igen alacsony CO₂ reaktivitást találtak súlyos, vagy közepesen súlyos ischaemia során, de enyhe véráramlás csökkenés esetén csak mérsékelt vazoreaktivitás csökkenést észleltek. Hasonló eredményeket közölt Dirnagl és Pulsinelli (1990) is. Eredményeink Dettmers és mtsai. (1993) adataival vannak összhangban, akik nemcsak a súlyos ischaemia és a penumbra területén észleltek kimerült CO₂ reaktivitást, de az ipsilaterális félteke egyéb részein is. Symon és mtsai. (1975) is csökkent CO₂ reaktivitásról számoltak be az ischaemiás félteke azon részeiben is, ahol a szövettani vizsgálat eltérést nem mutatott. A súlyosan károsodott és a fordított reaktivitást általában szöveti acidosis és egyéb metabolitok felhalmozódásával magyarázzák, melyek az agyi erek maximális

vazodilatációjához vezetnek, s ezzel meggátolják a hypercapnia hatására bekövetkező további vazodilatáció kialakulását.

Ami az ipsilateralis féltekében a normális ADC mellett észlelt károsodott CO₂ reaktivitást illeti, más magyarázatot kell keresnünk. Az autoreguláció definíciójának megfelelően, a csökkent perfúziós nyomás következtében az agyi arteriolák kitágulnak, ezáltal kompenzálva a perfúziós nyomás változását. Egy bizonyos határ alatt azonban, amikor az agyi arteriolák már tovább tágulni nem képesek, a véráramlás a perfúziós nyomással párhuzamosan csökken, ami a cerebrovascularis rezervkapacitás kimerülését jelzi. Ugyanakkor az is ismert, hogy az ADC csökkenéséhez a regionális vérátáramlás igen jelentős csökkenése szükséges (Hoehn-Berlage és mtsai. 1995; Kohno és mtsai. 1995 b). Mindez azt jelenti, hogy a csökkent perfúziós nyomás következtében kialakuló enyhe véráramlás csökkenéskor (enyhe ischaemia) az arteriolák már maximálisan tágultak, vagyis a vazoreaktivitás súlyosan károsodott, míg az ADC számottevő csökkenése csak súlyosabb ischaemia esetén várható.

A másik lehetséges magyarázat a normális ADC mellett észlelt csökkent vazoreaktivitásra a spreading depression, amely röviddel az ischaemia után kezdődik (Hoehn-Berlage és mtsai. 1997), s hosszan tartó véráramlás-csökkenést és károsodott CO₂ reaktivitást hagy maga után (Lauritzen 1984; Florence és mtsai. 1994).

CO₂ reaktivitás a reperfúzió alatt

A különböző, ischaemia végén definiált pixel-alcsoportok vizsgálata a kevésbé súlyos ischaemiás károsodást szenvedett szövetekben (relatív ADC \geq 80% az ischaemia végén) a vazoreaktivitás gyorsabb és nagyobb mértékű javulását igazolta a reperfúzió alatt, szemben a súlyos károsodást elszenvedett területekkel (relatív ADC $<$ 80% az ischaemia végén).

A reperfúzió során javulást valamint irreverzibilis károsodást mutató területek közel azonos mértékben károsodtak az ischaemia során és bár a reperfúzió végén a javulást mutató szöveti területben szignifikánsan jobb vazoreaktivitást találtunk az irreverzibilis károsodást mutató területhez képest, ez messze elmaradt a kiindulási kontroll értéktől. Ez az adat a reperfúzió során javulást mutató területben a cerebrovascularis reaktivitás elnyújtott károsodását jelzi az energia-metabolizmus javulása ellenére. Ez az eredmény első látásra ellentmond az Ono és mtsai. (1997) és Seki és mtsai. (1984) által megfigyelteknek, akik a histológiai károsodást nem szenvedett területben jó CO₂ választ írtak le a reperfúzió alatt. Esetükben azonban az ischaemia közepes vagy csak enyhe súlyosságú volt ezekben a területekben, így eredményeik alapján nem dönthető el, hogy a kielégítő vazoreaktivitás a

reperfúzió során történő javulásnak vagy az enyhe ischaemiának tulajdonítható. Adataink az utóbbi felvetést támogatják, mivel a reperfúzió során a CO₂ reaktivitás gyorsabban és nagyobb mértékben javult az ischaemia alatt enyhébb károsodást mutató területben, míg a súlyos károsodást elszenvedett szövetben a vazoreaktivitás végig károsodott maradt még abban a területben is, ahol az ATP tartalom normális volt a reperfúzió végén.

Eredményeinkkel összhangban a CO₂ reaktivitás elhúzódozó zavarát közölték 30 perces közel teljes agyi ischaemia után patkányokban (Ueki és mtsai. 1992), vagy 60 perces teljes agyi ischaemia után macskákban (Schmidt-Kastner és mtsai. 1986) annak ellenére, hogy az elektrofiziológiai és neurológiai eltérések javultak és az ADC, illetve ATP tartalom teljesen helyreállt (Hossmann 1994, Fischer és mtsai. 1995). Ha azonban a globális ischaemia tartama nem haladta meg a 10 percet, a CO₂ válasz 5 órán belül visszatért a kontroll értékre (Schmitz és mtsai. 1997). A vazoreaktivitás javulása az utóbbi az esetben valószínűleg a globális ischaemia rövidebb időtartamával magyarázható, mely kevésbé súlyos ischaemiás károsodást eredményezett, mint a 30 vagy 60 perces ischaemia.

Nem meglepő a károsodott vazoreaktivitás abban a területben, ahol az ATP szignifikánsan csökkent, hiszen az energia-metabolizmus károsodása anaerob metabolizmust indukál, mely súlyos acidosishoz vezet, az pedig maximális vazodilatációt okozva meggátolja a CO₂-ra adott további vazodilatáció kialakulását (Waltz 1968; Nemoto és mtsai. 1975). Nem magyarázható azonban acidosisal a vazoreaktivitás károsodása a javulást mutató szöveti területben, ahol mind az ATP tartalom mind az agyi pH normális volt. Mióta Harder és Madden (1985) leírták, hogy a CO₂-nak pH-független hatása is van a cerebrovascularis simaizomsejtek membránpotenciáljára, számos más mechanizmusról derült ki, hogy befolyásolja a cerebrovascularis rezisztenciát. Ezek között a NO és a vazodilatátor prostanoidok tűnnek a legjelentősebbeknek a CO₂-ra adott válasz létrejöttében (Iadecola és mtsai. 1994; Faraci és Heistad 1998). Ezt igazolják Wang és mtsai. (1999) adatai, melyek szerint egészséges patkányokban a neuronális NO szintetáz illetve az endothelialis cyclooxygenase gátlása a vazoreaktivitás 77 illetve 83%-os csökkenését eredményezte. Mivel a fehérjeszintézis a reperfúzió korai fázisában a helyreállt energia-metabolizmus ellenére súlyosan károsodott marad (Hata és mtsai. 2000), elképzelhető, hogy új, a NO és prostacyclin képződéséért felelős enzimek szintézisének a zavara áll a hosszan tartó hemodinamikai eltérés hátterében. Ezt a feltételezést támogatják azok a közlemények is, melyek megfigyeléseinkkel összhangban csökkent vazoreaktivitást találtak az átmeneti agyi ischaemia recirculációs fázisában, s ennek hátterében vagy a vazodilatátor prostanoidok (Leffler és mtsai. 1989) vagy

a neuronális NO szintézisének a gátlását találták (Clavier és mtsai. 1994; Ashwal és mtsai. 1998), míg mások ezen molekulák simaizomsejtekre kifejtett hatásának a zavarát tételezték fel (Van der Kerckhoff és mtsai. 1983; Sporer és mtsai. 1997).

Tanulmányunkban a szöveti életképességet a normális ATP tartalom alapján definiáltuk, de ezt a definíciót óvatosan kell használni. A reperfúzió során a nagy-energiájú foszfátok koncentrációjának gyors normalizálódása éles ellentétben áll az igen lassú, vagy sokszor hiányzó fehérjeszintézis rendeződésével (Bodsch és mtsai. 1986; Abe és mtsai. 1988; Hata és mtsai. 2000). Ez azt jelenti, hogy az energia-metabolizmus normalizálódása a reperfúzió során alapvető feltétele a neuronok túlélésének, de csak egy a számos folyamat közül, melyek szükségesek a neuronális és vascularis funkciók normális működéséhez. Más szóval az energia-metabolizmus rendeződése szükséges, de nem elégséges feltétele a szöveti funkciók helyreállításának átmeneti agyi ischaemiában. Az energia-metabolizmus rendeződése ellenére megfigyelt CO₂ reaktivitás elnyújtott zavara is ezt a felvetést támogatja.

További, hosszabb reperfúziós idővel tervezett vizsgálatok szükségesek annak megválaszolására, hogy A) a CO₂ reaktivitás sokáig alacsony marad-e a javult energia-metabolizmussal jellemezhető szövetben, vagy B) csak későn követi az energia-metabolizmus javulását, esetleg C) az energia-metabolizmus másodlagos károsodása miatt (Folbergrova és mtsai 1995; Hata és mtsai. 2000) a vazoreaktivitás számottevő javulása nem is várható.

6.3. HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK AGYI KERINGÉSZAVAROKBAN

6.3.1. A THROMBOCYTA AGGREGATIO VIZSGÁLATA AGYI KERINGÉSZAVARBAN ACETIL-SZALICILÁT ADÁS ELŐTT ÉS UTÁN

A thrombocyta aggregatio mérésének jelentőségét ischaemiás stroke-ban számos vizsgáló hangsúlyozta (Hansen és mtsai. 1982; Uchiyama és mtsai. 1983; Soelberg és mtsai. 1983). A thrombocyták aggregatiójára jellemző úgynevezett multiparametricus aggregációs indexet (MAI) és dysaggregációs rátát (DR) elsősorban a thrombocyta aggregatio monitorozására, a megfelelő gyógyszer kiválasztására és a terápiás hatás mérésére használták (Gazzaniga és mtsai. 1987; Misselwitz és mtsai. 1989; Ferroni és Gazzaniga 1992).

Hasonlóan Koudstaal és mtsai. (1993), valamint van Kooten és mtsai. (1994) eredményeihez, mi is fokozott thrombocyta aggregatiót találtunk az agyi keringészavarban szenvedő betegek nagy részében (60%). Jól ismert, hogy a thrombocyta aggregatio acetil-

szalicilát (ASA) adásával mérsékelhető, de sokáig vita tárgyát képezte az ASA optimális dózisa. Az 1980-as évek végén megjelent, 29000 beteg adatait ismertető tanulmány szerint az ASA klinikai hatása egy bizonyos határ fölött már nem dóziszfüggő, de a gastrointestinális mellékhatások jelentősen függenek az alkalmazott dózistól (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1988). Nagy beteganyagot feldolgozó tanulmányok alapján ischaemiás stroke, átmeneti agyi keringészavar, szívinfarktus és angina pectoris után másodlagos prevencióként napi 75-325 mg ASA szedését javasolják (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994), bár néhány vizsgálócsoport az ASA kisebb dózist (30-100 mg/nap) is hatásosnak találta a thrombocyták thromboxan szintézisének gátlására (Hansen és mtsai. 1982; Weksler és mtsai. 1983). Ezt erősítették meg mások is (The Dutch TIA Trial Study Group 1991), amikor kettős-vak, randomizált vizsgálat adatai szerint átmeneti agyi keringészavart vagy minor stroke-ot követően a napi 30 mg ASA dózist nem találták kevésbé hatékonynak a napi 283 mg dózishoz képest. A kis dózisú ASA hatásosságát támasztják alá vizsgálati eredményeink is: napi 100 mg acetil-szalicilát tartósan és megfelelő mértékben (a 26 betegből 19-ben a normál értékre) csökkentette a kezdetben fokozott thrombocytá aggregációt.

Az ASA-t szedő betegek dysaggregációs rátájának követését Misselwitz és mtsai. (1989) párhuzamba állítják a klinikai gyakorlatban jól bevált, kumarinszármazékot szedő betegek INR monitorozásával. Felhívják a figyelmet arra, hogy különböző betegeknél, különböző dózisú ASA hatásos, s ezt a dózist többek között a dysaggregációs ráta monitorozásával lehet meghatározni.

Mivel vizsgálataink szerint a MAI és a dysaggregációs ráta lényegesen nem változik a 7. és 28. nap között, az ASA-t szedő betegek thrombocytá aggregációjának túl szoros követését nem javasoljuk, azonban mindenképpen hasznosnak tartjuk, hogy az acetil-szalicilát adása előtt és az azt követő 7. napon meghatározzuk a betegek MAI-ét, vagy a dysaggregációs rátáját. Ezáltal kiszűrhetők azok a betegek, akik az adott dózisú acetil-szalicilátra nem reagálnak. Esetükben érdemes a dózis emelésével próbálkozni, vagy áttérni más támadáspontú thrombocytá aggregációt gátló szerre.

6.3.2. A SZÖVETI FAKTOR VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEK BEN

Ismert, hogy a monocytáknak és a neutrophil leukocytáknak szerepük lehet a thromboticus folyamatok progressziójában (Niemetz és mtsai. 1973; Belch 1990). A monocytá aktivációja a szöveti faktor expressziója révén azonban nemcsak a thromboticus

folyamatok progressziójáért lehet felelős, hanem azok beindításában is részt vehet (Levy és Edgington 1980).

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy az agyi ischaemia akut fázisában a monocyták felszínén a szöveti faktor antigén szintje és a lizált sejtekben mért szöveti faktor aktivitás szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz képest. Itt kell megjegyeznünk, hogy a szöveti faktor aktivitás a kontroll csoportban sem volt teljesen elhanyagolható, ami akár az izolálási folyamat során a monocytákat ért enyhe stimulussal, akár a kontroll személyekben esetleg meglévő enyhe infekcióval magyarázható.

A számos stimulus közül, melyek a monocyta szöveti faktor expressziót indukálhatják, az endotoxinok, a komplement faktor C5a, az immunkomplexek, a plazma lipoproteinek és az aktivált thrombocyták a legismertebbek (Niemetz 1972; Muhlfelder 1979; Schwartz 1981; Levy és mtsai. 1981; Amirkhosravi és mtsai. 1996). Emellett a C-reaktív proteinről is kimutatták, hogy képes a monocyta szöveti faktor szintézisét indukálni perifériás vérben (Cermak és mtsai. 1993). Mivel egy előzetes szubklinikus infekció során emelkedett C-reaktív protein szint aktiválhatná a szöveti faktor megjelenését, a C-reaktív protein szintjét vizsgáltuk, s az a betegek döntő részében a normál tartományban volt. Bár a C-reaktív proteinről tudott, hogy szinte kivétel nélkül emelkedik a központi idegrendszer fertőzéseiben, a stroke betegekben az eredmények ellentmondóak (Peltola és mtsai. 1982; Haan és mtsai. 1992; Beamer és mtsai. 1995). Saját eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az agyi ischaemia során a C-reaktív protein nem jelzi a szöveti károsodást és feltehetően nem oka a szöveti faktor expressziójának. Sandset és Anderson (1989) hasonló következtetésre jutottak, amikor agyi infarktuszban – szemben az agyvérzéssel - csak enyhe C-reaktív protein emelkedést találtak.

Az ischaemiás stroke során az alvadás aktivációját jelző markerek megjelenése észlelhető. Mind az F1+2 fragment, mind a TAT komplex szignifikánsan emelkedett az agyi keringészavarban szenvedő betegekben, s ez az első 48 órában volt a legkifejezettebb. Szemben az F1+2 fragmenttel és a TAT komplex-szel, a D-dimer szintje nem változott az első 48 óra során és csak a betegség krónikus fázisában emelkedett. Ezek az eredmények összhangban vannak azzal a ténnyel, hogy az F1+2 fragment megjelenése a prothrombinase aktivációjának az eredménye, a TAT komplex szintjének emelkedése pedig a fokozott thrombin aktivitás következménye. Ezek a változások a friss thrombus képződésére jellegzetesek, míg a D-dimer megjelenése a fibrinolyticus rendszer másodlagos aktivációját jelzi. Egy előző tanulmányban közöltek szerint, az ischaemiás stroke-ot követően 1-4 héttel

várható a plazmin aktivitás csúcsa, mely kb. 3 hónap múltán normalizálódik (Fon és mtsai. 1994).

A stroke betegek kezelése szempontjából két új következtetésre hívjuk fel a figyelmet. Mivel a thrombocyta aktiváció a monocyta szöveti faktor expresszióját jelentősen növeli, a thrombocyta aggregációt gátló kezeléssel nemcsak a thrombocyták direkt gátlásán keresztül csökkenthetjük a thromboticus folyamatok előrehaladását, hanem indirekt módon a monocytákon keresztül is (Amirkhosravi és mtsai. 1996). Emiatt a követéses tanulmányok nehezen értelmezhetők, hiszen az ischaemiás stroke után majdnem minden beteg kap thrombocyta aggregációt gátló szert másodlagos profilaxisként. Ez azt jelenti, hogy egy későbbi fázisban észlelt alacsonyabb monocyta szöveti faktor aktivitás esetén nehezen dönthető el, hogy ez a betegség lezajlásának vagy a kezelésnek köszönhető.

Az eredményekből következik, hogy érdemes lenne kísérletesen vizsgálni, hogy a monocyta szöveti faktor blokkolása – pl. monoklonális antitesttel, ahogy ezt Edgington és mtsai. (1995) javasolták – az ischaemiás stroke kimenetelét megváltoztatja-e.

6.3.3. TERMÉSZETES ANTICOAGULANS FEHÉRJÉK ÉS A FIBRINOLYTICUS RENDSZER VIZSGÁLATA FIATAL, AGYI KERINGÉSZAVARBAN SZENVEDŐ BETEGEKBEN

A vizsgált betegektől és a diagnosztikai lehetőségektől függően, az agyi keringészavar eredete a fiatal felnőttek kb. 1/3-ában ismeretlen marad (Adams és mtsai. 1986; Bogousslavsky és Regli 1987; Lisovski és mtsai. 1991). Az utóbbi évtizedekben felfedezett prothromboticus állapotok részletes laboratóriumi vizsgálatával nőtt azon betegek aránya, akikben az ischaemiás stroke háttérében az alvadási rendszer zavarát írták le (Hart és Kanter 1990; Green és mtsai. 1992; Anzola és mtsai. 1993; Carolei és mtsai. 1993; Martinez és mtsai. 1993; Barinagarrementeria és mtsai. 1994; Simioni és mtsai. 1995; Fisher és mtsai. 1996; Nagayama és mtsai. 1996; Nowak-Gottl és mtsai. 1996). Bár számos tanulmány szól amellett, hogy az agyi arteriás thromboticus folyamatokban szerepe lehet a természetes anticoagulans fehérjék kórosan alacsony voltának (AT-III, PC, PS), vagy az aktivált protein-C rezisztenciának, máig nem egyértelmű, hogy az arteriás thrombosisok kialakulásában milyen mértékben játszanak szerepet ezek az eltérések. Vizsgálataink során mi is találtunk több olyan - akár ismert, akár ismeretlen etiológiájú - agyi keringészavarban szenvedő beteget, akiben a fent említett abnormitások egyike igazolódott, s szerepe lehetett az agyi ischaemia kialakulásában.

Az irodalmi adatok szerint az alvadási rendszer részletes vizsgálatára általában olyan agyi keringészavarban szenvedő betegeknek kerül sor, akik 45 évnél fiatalabbak, a keringészavar oka ismeretlen és a tünetek nem szűnnek meg 24 óra alatt (Camerlingo és mtsai. 1991; Anzola és mtsai. 1993; Carolei és mtsai. 1993; Martinez és mtsai. 1993; Barinagarrementeria és mtsai. 1994; Nagayama és mtsai. 1996). Ugyanakkor általánosan elfogadott tény, hogy az átmeneti agyi keringészavar és az ischaemiás stroke pathogenesis nem különbözik egymástól. Ami a betegek korát illeti, Green és mtsai. (1992) főként középkorú nőkben írtak le protein-S hiányt, ami ischaemiás stroke-hoz társult, Simioni (1995) pedig 42 és 50 éves ischaemiás stroke-ban megbetegedett nők aktivált protein-C rezisztenciájáról számolt be. Ezek alapján mi 50 évnél húztuk meg a beválogatás felső korhatárát, s vizsgáltuk az átmeneti agyi keringészavarban szenvedő betegeket is.

Kórosan alacsony természetes anticoagulans fehérje aktivitást, vagy 2 alatti APC rátát a betegek meglepően magas hányadánál (53 betegből 26 esetben) találtunk a beválogatáskor elvégzett vizsgálat során. Három hónap múlva azonban ez az arány szignifikánsan csökkent (49-ből 7 esetben volt eltérés; $p < 0.001$). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az agyi ischaemia a betegség akut fázisában befolyásolhatja a fent említett vizsgálatok eredményeit, ahogy ez az irodalomból is ismert (Camerlingo és mtsai. 1991; Carolei és mtsai. 1993; Mayer és mtsai. 1993; Barinagarrementeria és mtsai. 1994). Az ismételt vizsgálatkor az alacsony protein-S aktivitás és az aktivált protein-C rezisztencia fordult elő legnagyobb számban, míg alacsony protein-C aktivitást csak 1 esetben észleltünk, az AT-III aktivitás pedig egyik betegben sem volt kóros. Az irodalomban is általában a protein-S és az aktivált protein-C rezisztencia szerepel leggyakrabban a kóros eltérések között, bár néhány közlemény az általunk észleltnél valamivel nagyobb gyakoriságról számol be (Barinagarrementeria és mtsai. 1994). Ennek hátterében az eltérő beválogatási kritériumok lehetnek, mivel a legtöbben csak ismeretlen eredetű ischaemiás stroke-ban szenvedő fiatal betegeket vonnak be a vizsgálatokba.

Halbmayer és mtsai. (1994) ischaemiás stroke-ban az esetek 20%-ában találtak aktivált protein-C rezisztenciát az APC ráta alapján, míg Fisher és mtsai. (1996) 9.5%-ban számoltak be kórosan alacsony APC rátáról. Az utóbb említett kutatócsoport genetikai vizsgálatokat is végzett, de Leiden mutációt - másokhoz hasonlóan (Kontula és mtsai. 1995; Nabavi és mtsai. 1998) - nem tudtak kimutatni. Ugyanakkor Nowak-Gottl és mtsai. (1996) a gyermekekben előforduló ischaemiás stroke esetek kb. 1/3-ában tudták igazolni a Leiden mutáció homozygota vagy heterozygota formáját. Vizsgálataink során 3 betegben találtunk alacsony

APC rátát mely nemcsak a beválogatáskor volt észlelhető, hanem 3 hónap múltán is. A 3 beteg közül azonban csak egy esetben sikerült genetikai vizsgálattal Leiden mutációt igazolni (homozygota forma). A másik 2 esetben, Fisher és mtsai. megfigyeléseihez hasonlóan, feltehetően a Leiden mutációtól független oka volt az aktivált protein-C rezisztenciának.

Molekulárbiológiai vizsgálatokkal a prothrombin 20210 G->A mutációt 3 esetben tudtuk igazolni. Bár ezen eltérés szerepe az arteriás thromboemboliás folyamatokban még nem tisztázott, néhányan nemcsak a vénás, hanem az arteriás thrombosisok kialakulásában is szerepet tulajdonítanak a fent említett gén mutációjának (Arruda és mtsai. 1997), például szívinfarktusbán (Franco és mtsai. 1999), vagy agyi ischaemiában (Giordano és mtsai. 1999). Mivel a thromboemboliás és atherothromboticus folyamatok multifactoriális eredetűek, elképzelhető, hogy a prothrombin 20210 mutáció egyéb rizikófaktorokkal társulva növelheti a thromboticus folyamatok kialakulásának a veszélyét.

Vizsgálataink az esetek meglepően nagy hányadában (51-ből 29 esetben) igazolták a fibrinolyticus rendszer legalább egy elemének az eltérését. Az emelkedett PAI-1 aktivitás és a magasabb Lp(a) koncentráció volt a leggyakoribb eltérés, míg a csökkent plazminogén aktivitás, vagy az α -2-antiplazmin magasabb aktivitása ritkábban fordult elő.

A PAI-1 aktivitásról ismert, hogy számos tényező befolyásolhatja, pl. obesitas, magasvérnyomás, fizikai aktivitás, vagy akut fázis hatás (Edelberg és mtsai. 1991; El Sayed 1996; Cimminiello és mtsai. 1997). Ezzel szemben az Lp(a) szintje genetikusan determinált és a kor, nem és egyéb környezeti faktorok alig befolyásolják a koncentrációját (Zenker és mtsai. 1986). Adataink alapján nem lehet megmondani, hogy a fibrinolyticus rendszer eltérései okozói, vagy következményei az agyi keringészavaroknak. Mivel a PAI-1 szintje számos külső tényezőtől függ, csak sorozatvizsgálatok adhatnak választ az emelkedett PAI-1 aktivitás esetleges oki szerepére. Ugyanakkor kétségtelen, hogy 51-ből 10 esetben az Lp(a) koncentráció magasabb volt a referencia értéknél. Mivel ennek a lipoproteinnek a szerkezete hasonló a plazminogén szerkezetéhez, kompetitív módon gátolhatja a szöveti plazminogén aktivátor plazminogénhez való kötődését fibrinogén és fibrin jelenlétében, s így gátolhatja a fibrinolysist. Annak tisztázása, hogy milyen mértékű Lp(a) szint emelkedés gátolhatja a fibrinolysist, további vizsgálatokat tesz szükségessé.

Adataink alapján célszerűnek tűnik az agyi keringészavarban szenvedő fiatal betegek alvadási rendszerének részletes vizsgálata, különösen ha az etiológia ismeretlen. Meg kell azonban jegyezni, hogy az akut fázisban végzett vizsgálatok félrevezetőek lehetnek, s emiatt a

betegség krónikus fázisában a vizsgálat ismétlése szükséges. A vizsgált eltérések önmagukban nem feltétlenül vezetnek agyi ischaemiához, de egyéb rizikófaktorokkal együtt, vagy más eltérések egyidejű jelenlétekor szerepük lehet a thromboticus folyamat elindításában. Ilyen lehet pl. a thrombocyták fokozott aktivációja, vagy a véralvadás aktivációja a perifériás vérben lévő, szöveti faktort megjelenítő monocytákon keresztül (Kappelmayer és mtsai. 1998).

6.4. ÖSSZEFOGLALÁS, MEGFIGYELÉSEINK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

Dolgozatomban a fokális agyi ischaemia kialakulásának két fő okát, az atherosclerosis talaján kialakuló szignifikáns arteria carotis interna stenosis és a következményes hemodinamikai változásokat, valamint a fokozott alvadékonyságot vizsgáltam. A humán tanulmányok mellett állatkísérletekben is tanulmányoztuk a hemodinamikai eltéréseket rövid ideig tartó cerebralis ischaemia és az azt követő korai reperfúzió során. Tapasztalatainkat az alábbiakban foglalhatjuk össze.

- Az atherosclerosis egyidejűleg számos eret érinthet. A súlyos alsóvégtagi érszűkületben szenvedő betegek közel 40%-ban közepesen súlyos, és közel 20%-ban súlyos carotis stenosiszt találtunk. Emellett a vizsgált betegcsoportban az atherogenesis rizikófaktorait sokkal nagyobb arányban észleltük, mint a hasonló betegségben nem szenvedőkben. Ez azt jelenti, hogy alsóvégtagi érszűkület esetén az arteria carotisok vizsgálatát is el kell végezni, a rizikófaktorokat drasztikusan vissza kell szorítani, a másodlagos prevenciót el kell kezdeni. Természetesen, lehetőség szerint nem szabad megvárni az alsóvégtagi érszűkületre jellemző panaszok kialakulását, hanem a több rizikófaktorral bíró betegeket már fiatalon érdemes szűrni (pl. sorozáskor, munkahelyi alkalmassági vizsgálatkor), s megfelelő tanácsadással, életmód változtatással, a rizikófaktorok kezelésével az elsődleges prevencióra kell törekedni.
- Ahhoz, hogy a betegekben észlelt hemodinamikai változásokat értékelni tudjuk, szükség van a kontroll értékek egészséges személyekben történő meghatározására. Ennek során azt tapasztaltuk, hogy a nők cerebrovascularis rezervkapacitása nagyobb mint a férfiaké. Alcsoport analízissel igazoltuk, hogy ez a menopausa előtt álló nők és a hasonló korú férfiak között kifejezett, míg az ennél idősebb korosztályban a nemek közötti eltérés nem szignifikáns. Eredményeink a női nemi hormonok szerepére utalnak.
- Megállapítottuk, hogy egyoldali, súlyos carotis szűkület esetén a szimptomás betegekben a rezervkapacitás a lézió oldalán szignifikánsan csökkent az ellenoldalhoz és a kontroll csoport adataihoz képest. Ezzel ellentétben az aszimptomás carotis stenosisban szenvedők és a kontroll csoport vazoreaktivitása között nem találtunk eltérést. A szimptomás és aszimptomás csoportok közötti

különbség legvalószínűbb magyarázata, hogy aszimptomás betegekben a Willis kör erei (arteria communicans anterior és posteriorok) feltehetően jól fejlettek, s ez a carotis stenosisból distalisan egyébként kialakuló perfúziócsökkenést képes megakadályozni. Emiatt neurológiai tünetek nem alakulnak ki – hacsak nem embolisatio útján -, illetve a rezervkapacitás nem csökken. A szimptomás betegekben a nem vagy csak gyengén fejlett kollaterálisok lehetnek az ellenkező irányú változások hátterében. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a csökkent rezervkapacitás fokozott stroke rizikót jelent, s ilyen esetben az endarterectomiát az aszimptomás betegekben is komolyan mérlegelni kell.

- Mivel napjainkban az ischaemiás stroke egyik bizonyítottan hatásos terápiája (szelektált betegekben) a thrombolysis, fontosnak tartottuk a vazoreaktivitás vizsgálatát átmeneti fokális agyi ischaemiában is. Ezeket a kísérleteket patkányokban végeztük, s megállapítottuk, hogy a reperfüzió korai fázisa alatt a CO₂ reaktivitás javulása attól függ, mennyire volt súlyos a károsodás az ischaemia alatt. Amennyiben súlyos ischaemiás károsodás alakult ki egy területben, a kontroll értéktől jóval alacsonyabb vazoreaktivitást észleltünk a 4.5 órás reperfüzió során még akkor is, ha helyreállt az energia-metabolizmus. Eredményeink az ischaemia alatt kialakult károsodás jelentőségére hívják fel a figyelmet, és a CO₂ reaktivitás elhúzódozó zavarát jelzik a reperfüzió során javuló energia-metabolizmus ellenére.
- Az agyi keringészavarban szenvedő betegek hemosztázis vizsgálataiban során fokozott thrombocytá aggregatiót észleltünk a kontroll csoporthoz képest, melyet napi 100 mg acetil-szalicilát tartósan és hatásosan gátolt. Megállapítottuk, hogy mind a multiparametricus aggregációs index, mind a dysaggregációs ráta alkalmas a thrombocytá aggregatio monitorozására. Az említett módszerek lehetőséget adnak az acetil-szalicilát kezelésre nem reagáló szűrésére és követéses vizsgálattal az egyéni terápiás dózis is megállapítható. Szükség esetén a beteg más támadáspontú thrombocytá aggregatiót gátló szerre állítható át (pl. clopidogrel). A thrombocytá aggregatio mértékének laboratóriumi meghatározása a különböző támadáspontú aggregatiót gátló szerek hatékonyságának összehasonlításában is segíthet.
- A thrombocyták nemcsak direkt, hanem indirekt úton, a monocyták szöveti faktor expressziója révén is hozzájárulhatnak a cerebrális ischaemia kialakulásához. Agyi

keringészavarban szenvedő betegekben a monocyták szöveti faktor antigén szintje és procoagulans aktivitása szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest. A hemosztázis markerek az akut fázisban a thromboticus folyamatok aktivációját jelezték, míg a későbbiekben a fibrinolyticus rendszer aktivációja is megfigyelhető volt. Eredményeink felhívják a figyelmet a monocyták szerepére, s további kutatások szükségesek azt megállapítani, hogy a monocyta szöveti faktor blokkolása javítja-e a kimenetelt ischaemiás stroke-ban.

- Agyi keringészavarban szenvedő fiatal betegekben (<50 év) a beválogatáskor végzett első vérvételkor meglepően nagy arányban találtuk legalább egy természetes anticoagulans fehérje csökkent aktivitását, vagy alacsony aktivált protein-C rátát. A második vérvételkor (3 hónap múlva) azonban ez az arány szignifikánsan csökkent, s a leggyakoribb eltérés a protein-S csökkent aktivitása és az APC rezisztencia volt. A fibrinolyticus rendszer vizsgálatok szintén nagy arányban találtunk csökkent fibrinolyticus aktivitásra utaló adatot, de a fibrinolyticus rendszert illetően ismételt vizsgálatokat nem végeztünk. Az eltérések valamelyest gyakoribbak voltak az ismeretlen eredetű agyi keringészavarban szenvedőkben, mint azokban, akiknél ismert volt a betegség oka, de a különbség nem volt szignifikáns. Adataink azt jelzik, hogy a cerebralis ischaemia befolyásolhatja a mérések eredményét, de elgondolkodtató, hogy a beválogatáskor számos betegben észlelt fokozott alvadékonyság és/vagy csökkent fibrinolysis – függetlenül attól, hogy ez a stroke oka, vagy csak a következménye - hozzájárulhat a cerebralis ischaemia progressziójához.

Összefoglalva, agyi keringészavar esetén, illetve az agyi keringészavar rizikófaktoraiiban a beteg komplex átvizsgálására van szükség, melyben mind a **neuroszonológiai**, mind a **hemosztázis** vizsgálatoknak fontos szerepe van. Az agyi keringészavar kialakulásának megelőzése érdekében azokat a betegeket kell legsürgősebben átvizsgálni (carotis Doppler, echocardiographia), akiknek már van egyéb arteriás érszűkületre jellemző panaszuk. Fordítva is igaz, ha számottevő carotis szűkületet észlelünk, a beteg alsóvégtagi arteriás Doppler vizsgálatát, valamint cardiologiai vizsgálatát el kell végeztetnünk. Érdemes megvizsgálni a thrombocyta aggregatiót, s ezt az acetil-szalicilát megfelelő dóziséval, vagy más thrombocyta aggregatiót gátló szerrel vissza kell szorítani. Csökkent vazoreaktivitás esetén, aszimptomás betegekben is fontolóra kell venni az endarterectomia végzését.

Ha az agyi keringészavar mégis kialakul, a fiatalabb, cardiologiai eltéréssel és carotis stenosisal nem rendelkező betegekben a természetes anticoagulansok és a fibrinolyticus rendszer vizsgálata javasolt, különösen ha már volt a betegnek vénás thrombosisa. Természetesen nem szabad elfelejteni, hogy egy esetleges hemodinamikailag szignifikáns szűkület mellett nagy valószínűséggel fokozott a thrombocyta aggregatio is, ami a monocyták szöveti faktor expresszióján és a thromboxan termelésén keresztül a fokozott alvadékonysághoz is hozzájárulhat. Mindez a szűkület szintjében fokozhatja a thrombusképződés és az embolisatio veszélyét.

Amennyiben CT eltérést még nem okozó, friss, a kialakulás kezdetétől számított 3 órán belüli fokális cerebralis ischaemiában reperfúziót tudunk indukálni szöveti plazminogén aktivátorral, a betegség kimenetele elsősorban attól függ, hogy mennyire volt súlyos az ischaemiás károsodás a reperfúzió előtt. Amennyiben súlyos volt az ischaemia, kicsi a javulás esélye. Ezt használják ki napjainkban egyre több helyen, amikor a diffúzió- és perfúzió-súlyozott felvételek kombinációjával igyekeznek megbecsülni a még csak enyhe károsodást szenvedett, reverzibilisen károsodott agyszövet térfogatát. Ezen eljárások gyakorlati alkalmazása az MRI vizsgálatok fontosságát hangsúlyozza.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatomban a cerebrovascularis megbetegedések kialakulásában döntő szerepet játszó hemodinamikai változásokat és a hemosztázis rendszer eltéréseit vizsgáltam.

Megállapítottuk, hogy súlyos alsóvégtagi érszűkületben szenvedő betegekben az atherosclerosis rizikófaktoraik halmozottan vannak jelen, s a betegek 20%-ban egyidejűleg súlyos carotis stenosis is észleltünk. Adataink felhívják a figyelmet arra, hogy a rizikófaktorkok egyidőben számos éret érinthetnek, s emiatt az alsóvégtagi arteriák szűkülete esetén az arteria carotisok vizsgálatát is el kell végezni.

Az egészséges személyekben végzett hemodinamikai vizsgálataink eredményei, melyek jobb cerebrovascularis rezervkapacitást igazoltak a menopausa előtt álló nőkben a hasonló korú férfiakhoz képest, a női nemi hormonok cerebrális hemodinamikát befolyásoló szerepére utalnak. Az egészséges személyekhez hasonló rezervkapacitást észleltünk súlyos carotis stenosisban szenvedő aszimptomás betegekben, ellenben a szimptomás betegek obstruktív oldalán a rezervkapacitás szignifikánsan csökkent az ellenoldalhoz és a kontroll csoport adataihoz képest. A szimptomás betegekben észlelt csökkent rezervkapacitás legvalószínűbb magyarázata a nem kielégítő kollaterális keringés. Mivel napjainkban az ischaemiás stroke egyik bizonyítottan hatásos terápiája a thrombolysis, fontosnak tartottuk a vazoreaktivitás vizsgálatát átmeneti fokális agyi ischaemiában is. Állatkísérletes eredményeink az ischaemia során súlyosan károsodott területben a CO₂ reaktivitás elhúzódo zavarát igazolták a reperfüzió alatt, a javuló energia-metabolizmus ellenére.

Az agyi keringésvizsgálattal szenvedő betegek hemosztázis vizsgálata során fokozott thrombocytá aggregatiót, magasabb monocytá szöveti faktor antigén szintet és procoagulans aktivitást észleltünk a kontroll csoporthoz képest. A fokozott thrombocytá aggregatiót a betegek többségében napi 100 mg acetil-szalicilát tartósan és hatásosan gátolta. A fiatal (<50 év) betegekben meglepően nagy arányban találtuk legalább egy természetes anticoagulans fehérje csökkent aktivitását, vagy alacsony aktivált protein-C rátát, azonban ez az arány 3 hónap múlva szignifikánsan csökkent. Adataink azt jelzik, hogy a cerebrális ischaemia befolyásolhatja a mérések eredményét, de elgondolkodtató, hogy a beavatogatáskor számos betegben észlelt fokozott alvadékonyság - függetlenül attól, hogy ez a stroke oka, vagy csak a következménye - hozzájárulhat a cerebrális ischaemia progressziójához.

Eredményeink a hemodinamikai és hemosztázis vizsgálatok komplex szerepét hangsúlyozzák a cerebrovascularis megbetegedések megelőzésében, diagnosztikájában és a terápiás próbálkozások eredményeinek követésében.

HEMODYNAMIC AND HEMOSTASIS INVESTIGATIONS IN CEREBROVASCULAR DISEASES

The role of hemodynamic changes and hemostatic abnormalities on development of cerebrovascular diseases was examined.

Cumulative presence of atherosclerosis risk factors were found in patients with severe obliterative arterial disease of the lower extremities, and 20% of patients also had severe carotid stenosis. Our data suggest that atherosclerosis risk factors may damage a number of arteries at the same time, therefore, if an obliterative alteration is found in arteries of the lower extremities, the carotid arteries should also be investigated.

Hemodynamic investigations in a healthy population revealed a greater cerebrovascular reserve capacity in women before menopause than in age matched men, suggesting that sexual steroids have influence on cerebral hemodynamics. - The cerebrovascular reserve capacity did not differ between healthy subjects and asymptomatic patients with unilateral severe carotid stenosis, but it was significantly lower in symptomatic patients compared with controls. The smaller reserve capacity in symptomatic patients is probably due to the insufficient collaterals. - Since thrombolysis is a proved therapy of ischemic stroke, we investigated cerebral hemodynamics during the acute phase of transient focal cerebral ischemia in animal experiments. In case of severe ischemic damage, a long lasting disturbance of CO₂ reactivity was observed during reperfusion even if the energy metabolism improved after restoration of blood flow.

Investigation of hemostasis in patients with cerebral ischemia revealed increased aggregation of thrombocytes, higher tissue factor antigen level and higher procoagulant activity of monocytes compared with controls. Increased thrombocyte aggregation was effectively inhibited by 100 mg acetyl-salicylic acid in most patients. In young patients with cerebral ischemia (age < 50 years) a decreased activity of at least one natural coagulation inhibitory protein or low APC ratio was found in a surprisingly high proportion at admission. However, the number of patients with abnormal values decreased significantly at repeated measurement, 3 months later. These data suggest that cerebral ischemia may influence the results of measurements of hemostasis. However, it should be kept in mind that the increased coagulation, observed at admission, may contribute to the progression of cerebral ischemia, independent of being cause or consequence of the disease.

Our results emphasise the complex role of hemodynamic and hemostasis investigations in prevention and diagnosis of cerebral ischemia. In addition, hemodynamic or hemostasis parameters may be useful in evaluation of therapeutical effects.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-774.
2. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987; 18:771-775.
3. Abe K, Araki T, Kogure K. Recovery from edema and protein synthesis differs between the cortex and caudate following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Neurochem* 1988;51:1470-1476.
4. Adams HP, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986;43:793-796.
5. Amirhosravi A, Alexander M, May K, Francis DA, Warnes G, Biggerstaff J, Francis JL. The importance of platelets in the expression of monocyte tissue factor antigen measured by a new whole blood flow cytometric assay. *Thromb Haemost* 1996;75:87-95.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988;296:320-331.
8. Anzola GP, Magoni M, Ascari E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. The role of protein-C and protein-S. *Stroke* 1993;24:1496-1500.
9. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, Yoshida N, Matsuda M. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978;61:1186-1195.
10. Arima T, Motomura M, Nishiura Y, Tsujihata M, Okajima K, Abe H, Nagataki S. Cerebral infarction in a heterozygote with variant antithrombin-III. *Stroke* 1992;23:1822-1825.
11. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997;78:1430-1433.

12. Ashwal S, Tone B, Tian HR, Cole DJ, Pearce W. Core and penumbral nitric oxide synthase activity during cerebral ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;29:1037-1047.
13. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, De La Pena, Izaquirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994;25:287-290.
14. Barzó P, Pávics L, Borda L, Bodosi M, Dóczy T, Katona E. A cerebrovascularis rezerv kapacitás vizsgálata transcranialis Doppler és SPECT acetazolamide tesztel. *Orv Hetil* 1992;133:2347-2350.
15. Beamer NB, Coull BM, Clark VH, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin 6 and interleukin 1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol* 1995;37:800-805.
16. Belch JFF. The role of the white blood cell in arterial disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:183-192.
17. Bellavance A for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischaemic events. *Stroke* 1993;24:1452-1457.
18. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden P, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein-C. *Nature* 1994;369:64-67.
19. Bishop CR, Powell S, Insall M, Rutt D, Browse NL. Effect of internal carotid artery occlusion on middle cerebral artery blood flow at rest and in response to hypercapnia. *Lancet* 1986;3:710-712.
20. Bishop J, Simpkins JW. Estradiol enhances brain glucose uptake in ovariectomized rats. *Brain Res Bull* 1995;36:315-320.
21. Boda Z, Pfliegler Gy, Udvardy M és mtsai. Kis dózisú aspirin hatása a vérlemezkék működésére coronaria sclerosisos betegekben. *Magyar Belorv Arch* 1991;44:19-24.
22. Boda Z, Rák K, Udvardy M. *Klinikai hemosztazeológia*. Springer, Budapest, 2000.
23. Bodsch W, Barbier A, Oehmichen M, Grosse Ophoff B, Hossmann K-A. Recovery of monkey brain after prolonged ischemia. II. Protein synthesis and morphological alterations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:22-33.
24. Bogousslavsky J, Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age: Cause and prognosis. *Arch Neurol* 1987;44:479-482.
25. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970 – 1985. *Stroke* 1990;21:989-992.

26. Bonte FJ, Devous MD, Reisch JS. The effect of acetazolamide on regional cerebral blood flow in normal human subjects as measured by single-photon emission computed tomography. *Invest Radiol* 1988;23:564-568.
27. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1962;162:67P-68P.
28. Born GVR. The aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-929.
29. Borque L, Maside C, Iglesias A. Automated turbidimetry of serum lipoprotein (a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:869-874.
30. Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP. Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery: Effect of hematocrit. *Stroke* 1988;19:1466-1469.
31. Brouwers PJAM, Vriens EM, Musbach M, Wieneke GH, van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood flow velocity in the middle cerebral artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy children and adolescents in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:1-8.
32. Brown DC, Livingston JH, Minns RA, Eden OB. Protein-C and S deficiency causing childhood stroke. *Scott Med J* 1993;38:114-115.
33. Bullock R, Mendelow AD, Bone I, Patterson J, Macleod WN, Allardice G. Cerebral blood flow and CO₂-responsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patients with carotid arterial disease. *Br J Surg* 1985;72:348-351.
34. Camerlingo M, Finazzi G, Casto L, Laffranchi C, Barbui T, Mamoli A. Inherited protein-C deficiency and nonhemorrhagic arterial stroke in young adults. *Neurology* 1991;41:1371-1373.
35. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C, and the National Research Council Study Group. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993;24:362-367.
36. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-520.
37. Chimowitz MI, Furlan AJ, Jones SC, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion reserve in patients with carotid occlusive disease and no evidence of cerebral infarction. *Neurology* 1993;43:353-357.

38. Chmielewska J, Wiman B. Determination of tissue plasminogen activator and its "fast" inhibitor in plasma. *Clin Chem* 1986;32:482-485.
39. Christopherson TJ, Milde JH, Michenfelder JD. Cerebral vascular autoregulation and CO₂ reactivity following onset of the delayed postischemic hypoperfusion state in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:260-268.
40. Cimminiello C, Vigorelli P, Piliago T, Soncini M, Toschi V, Arpaia G, Perolini S, Bonfardeci C. Fibrinolytic response in subjects with hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol. *Biomed Pharmacother* 1997;51:164-169.
41. Clavier N, Kirsch JR, Hurn PD, Traystman RJ. Effect of postischemic hypoperfusion on vasodilatory mechanisms in cats. *Am J Physiol* 1994;267(5Pt2):H2012-H2018.
42. Conkling PR, Greenberg CS, Weinberg JB. Tumor necrosis factor induces tissue-factor like activity in human leukemia cell line U 937 and peripheral blood monocytes. *Blood* 1988;72:128-133.
43. Cosentino F, Luscher TF. Effects of blood pressure and glucose on endothelial function. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:79-88.
44. Craven TE, Ryu EJ, Espeland MA et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990;82:1230-1242.
45. Crouse JA, Toole JF, McKinney WM et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1987;18:990-996.
46. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-1147.
47. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi Gy, Csiba L. Cerebral systemic lupus erythematosus. *The Lancet* 1994;343:1103. (letter)
48. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi Gy, Csiba L. Transcranial Doppler may reveal asymptomatic cerebral vasculopathy in systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 178-181.
49. Csiba L, Paschen W, Hossmann K-A. A topographic quantitative method for measuring brain tissue pH under physiological and pathophysiological conditions. *Brain Res* 1983;289:334-337.
50. Csiba L. Az arteria carotis rendszer elváltozásainak diagnosztikájában alkalmazott ultrahangos eljárások áttekintése. *Orv Hetil* 1990;131:1455-1463.

51. Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; 23:15-19.
52. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Mowinckel P. Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:974-981.
53. Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg Hansen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration, and time-course of the response to acetazolamide. *Stroke* 1995;26:2302-2306.
54. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein-C: prediction of a cofactor to activated protein-C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004-1008.
55. D'Angelo A, Landi G, D'Angelo SV, Orazio EN, Boccardi E, Candelise L, Mannucci PM. Protein-C in acute stroke. *Stroke* 1988;19:579-583.
56. Davis D, Ulatowski J, Eleff S, Izuta M, Mori S, Shungu D, van Zijl PCM. Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. *Magn Reson Med* 1994;31:454-460.
57. De Lucia D, Renis V, Belli A, Conte M, Di Mauro C, Tortora V, d'Alessio D, Nina PP, Franco A, Schisano G, Papa ML. Familial coagulation-inhibiting and fibrinolytic protein deficiencies in juvenile transient ischaemic attacks. *J Neurosurg Sci* 1996;40:25-35.
58. Demers C, Ginsburg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient person. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-761.
59. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992;23:37-45.
60. Detre JA, Zhang WG, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, Koretsky AP, Leigh JS. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1994;7:75-82.
61. Dettmers C, Young A, Rommel T, Hartmann A, Weingart O, Baron JC. CO₂ reactivity in the ischemic core, penumbra and normal tissue 6 hours after acute MCA-occlusion in primates. *Acta Neurochirurgica* 1993;125:150-155.

62. Dirnagl U, Pulsinelli W. Autoregulation of cerebral blood flow in experimental focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:327-336.
63. Dormehl IC, Oliver DW, Hugo N. Dose response from pharmacological interventions for CBF changes in a baboon model using ⁹⁹Tcm-HMPAO and SPECT. *Nucl Med Commun* 1993;14:573-577.
64. Edelberg JM, Reilly CF, Pizzo SV. The inhibition of tissue type plasminogen activator by plasminogen activator inhibitor-1. The effects of fibrinogen, heparin, vitronectin, and lipoprotein(a). *J Biol Chem* 1991;266:7488-7493.
65. Edgington TS, Colman RW, Kappelmayer J, Edmunds LH, Bernabei A. Method of inhibiting blood coagulation in extracorporeal circulation by inhibiting human tissue factor. United States Patent 5,437,864, Aug 1, 1995.
66. Eis M, Hoehn-Berlage M. Correction of gradient crosstalk and optimization of measurement parameters in diffusion MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance* 1995;107:222-234.
67. El Sayed MS. Effects of high and low intensity aerobic conditioning programs on blood fibrinolysis and lipid profile. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:484-490.
68. ESPS Group. The European Stroke Prevention Study. Preliminary results. *Lancet* 1987;1351-1354.
69. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
70. Faraci F, Heistad D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 1998;78:53-97.
71. Farhat MY, Abi-Younes SA, Ramwell PW. Non-genomic effects of estrogen and the vessel wall. *Biochem Pharmacol* 1996;51:571-576.
72. Farkas P, Urai L. Az agyi nagyerek szűkülete és elzáródása alsó végtagi arteriális érbetegségeken. *Orv Hetil* 1980;121:2743-2755.
73. Feinberg WM, Bruck DC, Ring ME, Corrigan JJ. Hemostatic markers in acute stroke. *Stroke* 1989;20:592-597.
74. Ferroni P, Gazzaniga PP. Evaluation of the clinical utility of platelet aggregation studies in the long-term follow up of patients with atherosclerotic vascular disease. *J Clin Lab Anal* 1992;6:257-263.

75. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. A transcranial Dopple study. *J Clin Ultrasound* 1997;25:383-389.
76. Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Schmitz B, Hossmann K-A. Imaging of the apparent diffusion coefficient for the evaluation of cerebral metabolic recovery after cardiac arrest. *Magnetic Resonance Imaging* 1995;13:781-790.
77. Fisher M, Fernández JA, Ameriso SF, Xie D, Gruber A, Paganini-Hill A, Griffin JH. Activated protein-C resistance in ischemic stroke not due to factor V Arginine⁵⁰⁶>Glutamine mutation. *Stroke* 1996;27:1163-1166.
78. Florence G, Bonvento G, Charbonne R, Seylaz J. Spreading depression reversibly impairs autoregulation of cortical blood flow. *Am J Physiol* 1994;266:R1136-R1140.
79. Folbergrova J, Zhao Q, Katsura K, Siesjö BK. N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone improves recovery of brain energy state in rats following transient focal ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5057-5061.
80. Fon EA, Mackey A, Coté R, Wolfson C, McIlraith DM, Leclerc J, Bourque F. Hemostatic markers in acute transient ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:282-286.
81. Forbes ML, Hendrich KS, Kochanek PM, Williams DS, Schiding JK, Wisniewski SR, Kelsey SF, DeKosky ST, Graham SH, Marion DW, Ho C. Assessment of cerebral blood flow and CO₂ reactivity after controlled cortical impact by perfusion magnetic resonance imaging using arterial spin-labeling in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:865-874.
82. Franco RF, Trip MD, ten Cate H, van den Ende A, Prins MH, Kastel JJ, Reitsma PH. The 20210 G→A mutation in the 3'-untranslated region of prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. *Br J Haematol* 1999;104:50-54.
83. Friberg L, Kastrup J, Rizzi D, Jensen JB, Lassen NA. Cerebral blood flow and end-tidal pCO₂ during prolonged acetazolamide treatment in humans. *Am J Physiol* 1990;258:954-959.
84. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth Gy, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.
85. Fülesdi B, Limburg M, Valikovics A, Csiba L. Az acetazolamid szerepe a cerebrális hemodinamika vizsgálatában. *Ideggy Szle* 1995;48:148-155.
86. Fülesdi B, Valikovics A, Orosz L, Oláh L, Limburg M, Legemate D, Káposzta Z, Csiba L. A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata az arteria carotisok tünetmentes és tünetet

- okozó atheroscleroticus laesióiban szenvedő betegekben. *Orvosi Hetilap* 1998;139:623-628.
87. Fürst H, Hartl WH, Janssen I. Patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1193-1200.
 88. Gazzaniga PP, Ferroni P, Mina C, Pulcinelli FM, Rizzo PA. A multiparametric index of platelet in vitro aggregation in cerebrovascular disease. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:561-566.
 89. George JM. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-1539.
 90. Giacobini E: A cytochemical study of the localisation of carbonic anhydrase in the nervous system. *J Neurochem* 1962;9:169-177.
 91. Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid artery occlusion. *Lancet* 1984;1:310-314.
 92. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:230-239.
 93. Giordano P, De Lucia D, Coppola B, Iolascon A. Homozygous prothrombin gene mutation and ischemic cerebrovascular disease: a case report. *Acta Haematol* 1999;102:101-103.
 94. Green D, Otoyá J, Oribá H, Rovner R. Protein-S deficiency in middle-aged women with stroke. *Neurology* 1992;42:1029-1033.
 95. Gur AY, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996;27:2188-2190.
 96. Haan J, Kluft C, Leebeek FW, deBart AC, Buruma OJ, Roos RA. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type: A study of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1992;67:16-18.
 97. Halbmayr W-M, Haushofer A, Schön R, Fischer M. The prevalence of poor anticoagulant response to activated protein-C (APC resistance) among patients suffering from stroke, or venous thrombosis and among healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:51-57.
 98. Hamann GF, Stoll M, Jost V, Bompotti UA, Fitridge R, Schimrigk K. Time course of acetazolamide effect in normal persons. *Journal of Neuroimaging* 1996;6:29-31.
 99. Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR, Heptinstall S. Differential inhibition by low dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981 I:969-971.

100. Hansen PE, Hansen JH, Stenbjerg S. Platelet aggregation in focal cerebral ischemia. A clinical study. *Acta Neurol Scand* 1982;65:212-218.
101. Harbison JW for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. Ticlopidine versus aspirin for the prevention of recurrent stroke. Analysis of patients with minor stroke from the Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke* 1992;23:1723-1727.
102. Harder DR, Madden JA. Cellular mechanism of force development in cat middle cerebral artery by reduced pCO₂. *Pflugers Arch* 1985;403:402-404.
103. Hart RG, Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke: A selective review. *Stroke* 1990;21:1111-1121.
104. Hata R, Maeda K, Hermann D, Mies G, Hossmann K-A. Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:937-946.
105. Hauge A, Nicolaysen G, Thorasen M. Acute effects of acetazolamide. Cerebral blood flow in man. *Acta Physiol Scand* 1983;117:233-239.
106. Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, Tanaka Y, Hayashida K, Yamaguchi T. Acetazolamide reactivity on 123 I-IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomography parameters. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:763-770.
107. Hoehn M, Krüger K, Busch E, Franke C. Validation of arterial spin tagging perfusion MR imaging: Correlation with autoradiographic CBF data. Abstract. 7th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Philadelphia. 1999;1843
108. Hoehn-Berlage M, Hossmann K-A, Busch E, Eis M, Schmitz B, Gyngell ML. Inhibition of nonselective cation channels reduces focal ischemic injury of rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:534-542
109. Hoehn-Berlage M, Norris DG, Kohno K, Mies G, Leibfritz D, Hossmann K-A. Evolution of regional changes in apparent diffusion coefficient during focal ischemia of rat brain - the relationship of quantitative diffusion NMR imaging to reduction in cerebral blood flow and metabolic disturbances. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:1002-1011.
110. Holme I, Enger SC, Helgeland A et al. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. *Arteriosclerosis* 1981;1:250-256.
111. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:320-328.

112. Horellou MH, Conard J, Bertina RM, Samama M. Congenital protein-C deficiency and thrombotic disease in nine French families. *Br Med J* 1984;289:1285-1287.
113. Hossmann K-A, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:723-731.
114. Huang SY, Mc Culloch RE, Micco AJ et al. Usual clinical dose of acetazolamide does not alter cerebral blood flow velocity. *Respir Physiol* 1988; 72:315-326.
115. Humphrey PRD, Du Boulay GH, Marshall J, Pearson TC, Russel RW, Symon L. Cerebral blood flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet* 1979;2:873-877.
116. Hurn PD, Macrae IM. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:631-652.
117. Iadecola C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, Lassen NA. Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:175-192.
118. Jenes BE, Takács EI, Bereczki D és mtsai. Az in vitro vérlemezke aggregatio tanulmányozása multiparametrikus aggregációs index segítségével. *Laboratóriumi Diagnosztika* 1994;21:274-280.
119. Jones SC, Bose B, Furlan AJ, Friel HT, Easley KA, Meredith MP, Little JR. CO₂ reactivity and heterogeneity of cerebral blood flow in ischemic, border zone, and normal cortex. *Am J Physiol* 1989;257:H473-482.
120. Kappelmayer J, Bereczki D, Misz M, Oláh L, Fekete I, Csiba L, Blasko Gy: Monocytes express tissue factor in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:235-239.
121. Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH, Edgington TS, Colman RW. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993;72:1075-1081.
122. Karnik R, Valentin A, Vinkler WB, Khaffaf N, Donath P, Slany J. Sex-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity. *Stroke* 1996;27:56-58.
123. Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M. Changes of cerebrovascular CO₂ reactivity during normal aging. *Stroke* 1998;29:1311-1314.
124. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO₂ reactivity in normal subjects. *Stroke* 1997;28:2353-2356.

125. Kerényi L, Fülesdi B, Ficzer A, Káposzta Z, Valikovics A, Parragh Gy, Csiba L. Cerebrovascular reserve capacity in patients with hyperlipidaemia. *J Clin Ultrasound* 2000;28:115-121.
126. Kerskens CM, Hoehn-Berlage M, Schmitz B, Busch E, Bock C, Gyngell ML, Hossmann K-A. Ultrafast perfusion-weighted MRI of functional brain activation in rats during forepaw stimulation: comparison with T2*-weighted MRI. *NMR Biomed* 1995;8:20-23.
127. Kleiser B, Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1992;23: 171-174.
128. Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB et al. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralisation. *Stroke* 1998;29:1155-1159.
129. Kogure K, Alonso OF. A pictorial representation of endogenous brain ATP by a bioluminescent method. *Brain Res* 1978;154:273-284.
130. Kohler J, Kasper J, Witt I, von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein-C deficiency. *Stroke* 1992;23:108-111.
131. Kohno K, Back T, Hoehn-Berlage M, Hossmann K-A. (a) A modified rat model of middle cerebral artery thread occlusion under electrophysiological control for magnetic resonance investigations. *Magnetic Resonance Imaging* 1995;13:65-71.
132. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G, Back T, Hossmann K-A. (b) Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction. *Magnetic Resonance Imaging* 1995;13:73-80.
133. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L, Palomaki H, Kaste M: Arg 506 Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;73:558-560.
134. Koudstaal PJ, Ciabattini G, Jan van Gijn J, Nieuwenhuis HK, de Groot PG, Sixma JJ, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis in patients with acute cerebral ischaemia. *Stroke* 1993;24:219-223.
135. Kroger K, Kucharczik A, Hirche H, Rudofsky G. Atherosclerotic lesions are more frequent in femoral arteries than in carotid arteries independent of increasing number of risk factors. *Angiology* 1999;50:649-654.

136. Lauritzen M. Long-lasting reduction of cortical blood flow of the rat brain after spreading depression with preserved autoregulation and impaired CO₂ response. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4:546-554.
137. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
138. Leffler CW, Busija DW, Armstead WM, Mirro R, Beasley DG. Ischemia alters cerebral vascular responses to hypercapnia and acetylcholine in piglets. *Pediatric Res* 1989;25:180-183.
139. Levy GA, Edgington TS. Lymphocyte cooperation is required for amplification of macrophage procoagulant activity. *J Exp Med* 1980;151:1232-1244.
140. Levy GA, Schwartz BS, Curtiss LK, Edgington TS. Plasma lipoprotein induction and suppression of the generation of cellular procoagulant activity in vitro. *J Clin Invest* 1981;67:1614-1622.
141. Lisovski F, Rousseaux P. Cerebral infarction in young people: A study of 148 patients with early cerebral angiography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:576-579.
142. Lottenberg R, Dolly FR, Kitchens CS. Recurring thromboembolic disease and pulmonary hypertension associated with severe hypoplasminogenemia. *Am J Hematol* 1985;19:181-193.
143. Magyar Statisztikai Évkönyv 1996. KSH. 51-58.
144. 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.
145. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999;86:165-174.
146. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celentano E, Cappucci G, Grilli M, Simone P, Panico S, Mancini M. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1741-1745.
147. Martin PJ, Evans DH, Naylor AR. Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulation: reference data from 115 volunteers. *Stroke* 1994;25:390-396.
148. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil AJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults. *Stroke* 1993;24:19-25.

149. Martinoli J, Stocker K. Fast functional protein-C assay using Protac, a novel protein-C activator. *Thromb Res* 1986;43:253-264.
150. Mayer SA, Sacco RL, Hurllet-Jensen A, Shi T, Mohr JP. Free protein-S deficiency in acute ischemic stroke: a case control study. *Stroke* 1993;24:224-227.
151. McDonald L. Ischaemic heart disease and peripheral occlusive arterial disease. *Brit Heart J* 1953;15:101-107.
152. Miralles M, Dolz JL, Cotillas J, Aldoma J, Santiso MA, Gimenez A, Capdevila A, Cairols MA. The role of the circle of Willis in carotid occlusion: assessment with phase contrast MR angiography and transcranial duplex. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:424-430.
153. Misselwitz F, Norden C, Heine H. Individually controlled aspirin in the long-term treatment of patients with chronic arterial disease. *Angiology* 1989;40:464-471.
154. Mitchell JRA, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. A study of the aorta and coronary, carotid and iliac arteries. *Brit Med J* 1962;1293-1301.
155. Molnár M, Valikovics A, Gulyás B, Trón L, Kerényi L, Mechler F, Csiba L. Changes of neuronal metabolism and cerebrovascular reserve capacity in mitochondrial disorders studied by positron-emission tomography (PET) and transcranial Doppler sonography (TCD). *Neurology* 1998;50 (suppl 4):48. (abstract)
156. Muhlfelder TW, Niemetz J, Kreutzer D, Beebe D, Ward PA, Rosenfeld SI. C5 chemotactic fragment induces monocyte production of tissue factor activity. *J Clin Invest* 1979;63:147-150.
157. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke* 1986; 17:44-48.
158. Muller HR, Brunholzl C, Radu EW, Buser M. Sex and side differences of cerebral arterial caliber. *Neuroradiology* 1991;33:212-216.
159. Müller M, Voges M, Piepgras U és mtsa. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. *Stroke* 1995;26:96-100.
160. Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Ludemann P, Doherty C, Evers S, Droste DW, Kessler C, Assmann G, Ringelstein EB. Prevalence of factor V Leiden mutation in young adults with cerebral ischaemia: a case control study on 225 patients. *J Neurol* 1998;245:653-658.
161. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993;119:819-827.

162. Nagatsuka K, Uyama O, Nakabayashi S, Yoneda S, Kimura K, Kamada T. A new approach to antithrombotic therapy – Evaluation of combined therapy of thromboxane synthetase inhibitor and very low dose of aspirin. *Stroke* 1985;16:806-809.
163. Nagayama M, Nagayama T, Ohnuki Y, Shinihara Y. Expanded spectrum of coagulopathy in the etiology of cerebral infarction in younger adults in Japan. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:350-355.
164. Nagayama T, Shinohara Y, Nagayama M, Tsuda M, Yamamura M. Congenitally abnormal plasminogen in juvenile ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1993;24:2104-2107.
165. Nagy Z. *Stroke ellátás*. Springer Hungarica, Budapest, 1994.
166. Naito K, Aoki N. Assay of alpha2-plasmin inhibitor activity by means of a plasmin specific tripeptide substrate. *Thromb Res* 1978;12:1147-1156.
167. Nemoto EM, Snyder JV, Carroll RG, Morita H. Global ischemia in dogs: cerebrovascular CO₂ reactivity and autoregulation. *Stroke* 1975;6:425-431.
168. Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, et al. Angiography and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J Endovasc Surg* 1996;3:158-165.
169. Niemetz J, Fami K. Thrombogenic activity of leukocytes. *Blood* 1973;42:47-59.
170. Niemetz J. Coagulant activity of monocytes. *J Clin Invest* 1972;51:307-313.
171. Nighoghossian N, Trouillas P, Philippon B, Itti R, Adeleine P. Cerebral blood flow reserve assessment in symptomatic versus asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:1010-1013.
172. Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L. Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective thrombolysis: low concentrations of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. *Br Med J* 1985;290:1453-1456.
173. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
174. Nowak-Gottl U, Strater R, Dubbers A, Oleszuk-Raschke K, Vielhaber H. Ischaemic stroke in infancy and childhood: role of the Arg⁵⁰⁶ to Gln mutation in the factor V gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(7):684-688. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:684-688.
175. O'Brien JR. Shear-induced platelet aggregation. *Lancet* 1990;335:711-713.

176. Odegard OR, Lie M, Abildgaard U. Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method. *Thromb Res* 1975;6:287-294.
177. Ohkura T, Teshima Y, Isse K, Matsuda H, Inoue T, Sakai Y, Iwasaki N, Yaoi Y. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause* 1995;2:13-18.
178. Olds RJ, Lane DA, Mille B, Chowdhury V, Thein SL. Atithrombin: the principal inhibitor of trombin. *Semin Thromb Hemost* 1994;20:353-372.
179. Ono Y, Morikawa S, Inubushi T, Shimizu H, Yoshimoto T. T2*-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular reactivity in rat reversible focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1997;744:207-215.
180. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-1294.
181. Paulson O, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2:161-192.
182. Peltola HO. C reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1982;1:980-982.
183. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhaupl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke* 1990;21:1306-1311.
184. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703.
185. Powers WJ, Raichle M. PET and its application to the study of cerebrovascular diseases in man. *Cerebrovasc Survey Report* 1985;2:47-51.
186. Provinciali L, Minciotti P, Ceravolo G, Sanguinetti CM. Investigation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler sonography. Evaluation and comparison of different methods. *Funct Neurol* 1990;5:33-41.
187. Rák K. Haemostasis és atherosclerosis. *Orv Hetil* 1982;123:2699-2707.
188. Ratnoff OD: The role of haemostatic mechanisms. *Clin Haematol* 1981;10:261-281.
189. Reiman EM, Armstrong SM, Matt KS, Mattox JH. The application of positron emission tomography to the study of the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 1996;11:2799-2805.
190. Reivich M, Sokoloff L. Application of the 2-deoxy-D-glucose method to the coupling of cerebral metabolism and blood flow. *Neurosci Res Program Bull* 1976;14:474-475.

191. Ridderstrale Y, Hanson M. Histochemical study of the distribution of carbonic anhydrase in the cat brain. *Acta Pysiol Scand* 1985;124:557-564.
192. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich J. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:912-917.
193. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988;19:963-969.
194. Ringelstein EB, Van-Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
195. Rootwelt K, Dybevoold S, Nyberg-Hansen R, Russel D. Measurement of cerebral blood flow with ¹³³Xe inhalation and dynamic single photon emission computer tomography. Normal values. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1986;184P:97-105.
196. Rosati C, Garay R. Flow-dependent stimulation of sodium and cholesterol uptake in cell growth in cultured vascular smooth muscle. *J Hypertens* 1991;9:1029-1033.
197. Rózsa L, Gawlowski J. A fejsérülést követő vérkeringés-változások vizsgálata transcranialis Doppler - szonográfiával. *Magyar Radiológia* 1987;61:154-162.
198. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *New Engl J Med* 2001;345:1113-1118.
199. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke: the Framingham study. *Stroke* 1982;13:290-295.
200. Sandset PM, Anderson TR. Coagulation inhibitor levels in pneumonia and stroke: Changes due to consumption and acute phase reaction. *J Intern Med* 1989;225:311-316.
201. Sandset PM. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) – an update. *Haemostasis* 1996;26(suppl4):154-165.
202. Schmidt-Kastner R, Grosse Ophoff B, Hossmann K-A. Delayed recovery of CO₂ reactivity after one hour's complete ischaemia of cat brain. *J Neurol* 1986;233:367-369.
203. Schmitz B, Böttiger BW, Hossmann K-A. Functional activation of cerebral blood flow after cardiac arrest in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:1202-1209.
204. Schwartz BS, Edgington TS. Immune complex induced human monocyte procoagulant activity. *J Exp Med* 1981;154:892-906.
205. Seki H, Yoshimoto T, Ogawa A, Suzuki J. The CO₂ response in focal cerebral ischemia - sequential changes following recirculation. *Stroke* 1984;15:699-703.

206. Sette G, Baron JC, Maroyer B, Levasseur M, Pappata S, Crouzel C. Local brain hemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography. *Brain* 1989;112:931-951.
207. Shima T, Hossmann K-A, Date H. Pial arterial pressure in cats following middle cerebral artery occlusion. 1. Relationship to blood flow, regulation of blood flow and electrophysiological function. *Stroke* 1983;14:713-719.
208. Silverstein RM. The determination of human plasminogen using Nalpha-CBZ-L-lysine p-nitrophenyl ester as substrate. *Anal Biochem* 1975;65:500-506.
209. Simioni P, De Ronde H, Prandoni P, Saladini M, Bertina RM, Girolami A. Ischemic stroke in young patients with activated protein-C resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke* 1995;26:885-890.
210. Singer A, Rob C. The fate of the claudicator. *Brit Med J* 1960;2:633-636.
211. Soelberg Sorensen P, Gormsen J, Pedersen H, Marquardsen J, Petersson H, Heltberg A, Simonsen N, Munck O. Prognostic value of in vitro measurements of platelet aggregability and fibrinolytic activity in patients with reversible cerebral ischemic attacks. *Eur Neurol* 1983;22:437-441.
212. Sporer B, Martens KH, Koedel U, Haberl RL. L-arginine-induced regional cerebral blood flow increase is abolished after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:1074-1080.
213. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics* 1965;42:288-292.
214. Stepanauskas M, Nugel E, Brzezinka K und Egger E. Ein Beitrag zur Messung der Adenosin-diphosphat induzierten Plättchenaggregation. *Z Med Labor Diagn* 1977;18:368-373.
215. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-416.
216. Sullivan HG, Kingsbury TB, Morgan ME, Jeffcoat RD, Allison JD, Goode JJ, McDonnell DE. The rCBF response to Diamox in normal subjects and cerebrovascular disease patients. *Journal of Neurosurgery* 1987;67:525-534.
217. Symon L, Crockard HA, Dorsch NWC, Branston NM, Juhasz J. Local cerebral blood flow and vascular reactivity in a chronic stable stroke in baboons. *Stroke* 1975;6:482-492.
218. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omaz T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1991;22:12-16.

219. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
220. Thomas DJ, Marshall J, Russel RW, Wetherley-Mein G, Du Boulay GH, Pearson TC, Symon L, Zilkha E. Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. *Lancet* 1977;2:941-943.
221. Tohgi H, Takahashi H, Chiba K, Tamara K. Coagulation – Fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993;24:801-804.
222. Tóth K, Nádas I. Az arteria carotisok duplex ultrahangvizsgálata alsó végtagi obliteratív betegségben szenvedőkön. *Orv Hetil* 1992;133:2689-2693.
223. Uchiyama S, Takeuchi M, Osawa M, Kobayashi I, Maruyama S, Aosaki M, Hirosawa K. Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke* 1983;14:511-517.
224. Udvardy M. Diabetes mellitus és haemostasis. *Diab Hung* 1995;3:5-11.
225. Ueki M, Mies G, Hossmann K-A. Effect of alpha-chloralose, halothane, pentobarbital and nitrous oxide anaesthesia on metabolic coupling in somatosensory cortex of rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:318-322.
226. Ulrich PT, Becker T, Kempinski OS. Correlation of cerebral blood flow and MCA flow velocity measured in healthy volunteers during acetazolamide and CO₂ stimulation. *J Neurol Sci* 1995;129:120-130.
227. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Munkácsy Cs, Csiba L. A vazoreaktivitás vizsgálata egészséges személyek esetében transcranialis és carotis Dopplerrel. *Ideggy Szle* 1996;49(1-2):30-35.
228. van der Kerckhoff W, Hossmann K-A, Hossmann V. No effect of prostacyclin on blood flow, regulation of blood flow, and blood coagulation following global cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:724-730.
229. van Dorsten FA, Hata R, Maeda K, Franke C, Eis M, Hossmann K-A, Hoehn M. Difusion- and perfusion-weighted MR imaging of transient focal cerebral ischemia in mice. *NMR in Biomedicine* 1999;12:523-534.
230. van Kooten F, Ciabattini G, Patrono C, Schmitz PI, van Gijn J, Koudstaal PJ. Evidence for episodic platelet activation in acute ischaemic stroke. *Stroke* 1994;25:278-281.
231. Vlasova II. The effect of oxidatively modified low-density lipoproteins on platelet aggregability and membrane fluidity. *Platelets* 2000;11:406-414.

232. Vlassara H. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med* 1994;124:19-28.
233. Vorstrup S, Boysen G, Brun B, Engell HC. Evaluation of the regional cerebral vasodilatory capacity before carotid endarterectomy by the acetazolamide test. *Neurol Res* 1987;9:10-18.
234. Vorstrup S, Engell HC, Lindewald H, Lassen NA. Hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery treated with endarterectomy. *J Neurosurg* 1984;60:1070-1075. (a)
235. Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB. Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* 1984;74:1634-1639. (b)
236. Vorstrup S, Jensen KE, Thomsen C, Henriksen O, Lassen NA, Paulson OB. Neuronal pH regulation: constant normal intracellular pH is maintained in brain during low extracellular pH induced by acetazolamide ¹³¹P NMR study. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1989;9:417-421.
237. Voss R, Geissler BS, Tillmanns H, Matthias FR. In vitro and ex vivo effects of aspirin in patients on a low-dose aspirin therapy. *Thromb Res* 1993;72:49-57.
238. Vriens EM, Kraaier V, Musbach M, Wieneke GH, van Huffelen AC. Transcranial pulsed Doppler measurements of blood flow velocity in the middle cerebral artery. Reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. *Ultrasound Med Biol* 1989;15:1-8.
239. Walker FJ. Regulation of activated protein-C by a new protein - a possible function for protein-S. *J Biol Chem* 1980;255:5521-5524.
240. Waltz AG, Sundt TM. The microvasculature and microcirculation of the cerebral cortex after arterial occlusion. *Brain* 1967;90:681-696.
241. Wang Q, Bryowsky J, Minshall RD, Pelligrino DA. Possible obligatory functions of cyclic nucleotides in hypercapnia induced cerebral vasodilation in adult rats. *Am J Physiol* 1999;276(2Pt2):H480-H487.
242. Weksler B, Pett SB, Alonso D, Richter RC, Stelzer P, Subramanian V, Tack-Goldman K, Gay WA Jr. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in arteriosclerosis patients. *N Engl J Med* 1983;308:800-805.
243. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-1967.
244. Widder B. Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. Springer-Verlag, Heidelberg, 1999.

245. Wolf M, Boyer-Neumann C, Leroy-Materon C, Martinoli JL, Contant G, Amiral J, Meyer D, Larrieu MJ. Functional assay of protein-S in 70 patients with congenital and acquired disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:705-712.
246. Wu KK. Platelet activation mechanisms and markers in arterial thrombosis. *J Intern Med* 1996;239:17-34.
247. Yonas H, Holly A, Smith BS, Durham SR, Pentheny AL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 1993;79:483-489.
248. Zenker G, Költringer P, Bone G, Niederkorn K, Pfeiffer K, Jürgens G. Lipoprotein (a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke* 1986;17:942-945.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

A SZERZŐ TELJES TERJEDELMŰ KÖZLEMÉNYEI (VASTAGON KIEMELVE AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FELHASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK)

1. **Oláh L, Fülesdi B, Valikovics A, Csiba L, Olvasztó S, Bánfi Cs, Kozlovszky B.** Alsóvégtagi verőérszűkület miatt operált betegek carotis-Doppler vizsgálatával szerzett tapasztalataink. *Ideggy Szle* 1993;46:322-325.
2. Pallagi E, Oláh L. A cluster fejfájás. *Orv Hetil* 1994;135:1515-9.
3. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Munkácsy Cs, Csiba L. A vazoreaktivitás vizsgálata egészséges személyek esetében transcranialis és carotis Dopplerrel. *Ideggy Szle* 1996;49:30-35.
4. **Oláh L, Misz M, Bereczki D, Fekete I, Bordánné JE, Takács EI.** Kis dóziséű acetilszalicilát hatásosan gátolja a thrombocyta-aggregatiót ischaemiás stroke után. *Orv Hetil* 1996;137:455-9.
5. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, Ficzer A, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache*. 1996;36:323-8. (IF:2.25)
6. Fülesdi B, Valikovics A, Orosz L, Oláh L, Limburg M, Dink L, Káposzta Z, Csiba L. A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata az arteria carotisok tünetmentes és tünetet okozó atheroscleroticus laesióiban szenvedő betegekben. *Orv Hetil* 1998;139:623-8.
7. **Misz M, Oláh L, Kappelmayer J, Blaskó G, Udvardy M, Fekete I, Csépany T, Ajzner É, Csiba L.** Haemostasis eltérések ischaemiás strokeban. *Orv Hetil* 1998;139:2503-7.
8. **Kappelmayer J, Bereczki D, Misz M, Oláh L, Fekete I, Csiba L, Blaskó G.** Monocytes express tissue factor in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:235-9. (IF:1.74)
9. Grüne M, van Dorsten FA, Schwindt W, Oláh L, Hoehn M. Quantitative T*(2) and T'(2) maps during reversible focal cerebral ischemia in rats: separation of blood oxygenation from nonsusceptibility-based contributions. *Magn Reson Med* 1999;42:1027-32. (IF:3.75)
10. **Oláh L, Valikovics A, Bereczki D, Fülesdi B, Munkácsy Cs, Csiba L.** Gender-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasodilatory response: a transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 2000;10:151-6. (IF:0.97)

11. **Oláh L, Franke C, Schwindt W, Hoehn M. CO₂ reactivity measured by perfusion MRI during transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2000;31:2236-44. (IF:5.53)**
12. Franke C, van Dorsten FA, Oláh L, Schwindt W, Hoehn M. Arterial spin tagging perfusion imaging of rat brain. Dependency on magnetic field strength. *Magnetic Resonance Imaging*. 2000;18:1109-1113. (IF:1.39)
13. Maeda K, Mies G, Oláh L, Hossmann KA. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in the anesthetized mouse using intraperitoneal [¹⁴C]iodoantipyrine injection and final arterial heart blood sampling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:10-4. (IF:5.71)
14. Paschen W, Oláh L, Mies G. Effect of transient focal ischemia of mouse brain on energy state and NAD levels: no evidence that NAD depletion plays a major role in secondary disturbances of energy metabolism. *J Neurochem* 2000;75:1675-80. (IF:4.90)
15. Oláh L, Wecker S, Hoehn M. Secondary deterioration of apparent diffusion coefficient after 1-hour transient focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;10:1474-1482. (IF:5.71)
16. Oláh L, Wecker S, Hoehn M. Relation of apparent diffusion coefficient changes and metabolic disturbances after 1 hour of focal cerebral ischemia and at different reperfusion phases in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21:430-439. (IF:5.71)
17. **Oláh L, Misz M, Kappelmayer J, Ajzner É, Csépany T, Fekete I, Bereczki D, Blaskó G, Csiba L. Natural coagulation inhibitor proteins in young patients with cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:291-297. (IF:1.74)**

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT ABSZTRAKTOK

1. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reserve capacity measured by transcranial Doppler in migraine. *Eur J Neurol*. 1995;2 (Suppl1):81.
2. Fülesdi B, Káposzta Z, Molnár C, Oláh L, Limburg M, Valikovics A, Csiba L. Evaluation of the cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic carotid artery obstructive disease. *Eur J Neurol*. 1995;2 (Suppl2):41.

3. Valikovics A, Magyar T, Hegedűs I, Kappelmayer J, Oláh L, Bereczki D, Csiba L. Microembolization in the middle cerebral artery of patients with high risk for embolic stroke. *Eur J Neurol.* 1996;3 (Suppl5):47.
4. Csiba L, Valikovics A, Magyar T, Oláh L, Czuriga I. Transcranial Doppler investigations on hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovascular Diseases.* 1998;8 (Suppl3):18.
5. Franke C, Oláh L, Schwindt W, Hoehn M. CO₂ reactivity during transient focal cerebral ischemia: a perfusion-weighted MRI investigation in rat brain. Eight Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine Page 175; Number: 1283; 1-7 April, 2000 Denver USA (poster).

EGYÉB KÖNYVRÉSZLETEK, POSZTEREK, ELŐADÁSOK

1. Mies G, Trapp T, Kilic E, Oláh L, Hata R, Hermann DM, Hossmann K-A (2001) Relationship between DNA fragmentation, energy state, and protein synthesis after transient focal cerebral ischemia in mice. In: *Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia IV: Defensive Mechanisms versus Apoptosis Neuronal Recovery, and Protection in Cerebral Ischemia.* Eds: Bazan N, Ito U, Kuroiwa T, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (Oral presentation in New Orleans, USA, November 1999).
2. Oláh L, Wecker S, Hoehn M. Secondary deterioration of ADC after one hour transient focal cerebral ischemia in rats. A magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurosci.* 2000; 12 (Suppl1):118. (Forum of European Neuroscience; 2000, Brighton; poster).
3. Daoud R, Mies G, Oláh L, Hossmann K-A, Stamm S. Intracellular translocation of transformer-2 beta protein following transient focal cerebral ischemia in mice. *Eur J Neurosci.* 2000; 12 (Suppl1):347. (Forum of European Neuroscience; 2000, Brighton; poster).
4. Wecker S, Oláh L, Hoehn M. Secondary deterioration of ADC in transient focal cerebral ischemia in rats. Eight Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine Page 176; Number: 1293; 1-7 April, 2000 Denver USA (poster).

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Csiba Lászlónak az értekezés témaválasztásában, a vizsgálatok megvalósításában, az adatok értékelésében és értelmezésében nyújtott értékes segítségét.

Köszönettel tartozok volt gyakorlatvezetőmnek, Dr. Fekete Istvánnak, aki megszeretette velem a neurológiát, s megtanította a neurológiai gondolkodásmódot. A klinikai munkám első éveiben a Cerebrovascularis Osztályon eltöltött idő alatt Dr. Fekete István, Dr. Molnár László és Dr. Csiba László irányították figyelmemet a stroke kialakulásának, megelőzésének és kezelésének fontosságára.

Munkatársaim közül Dr. Valikovics Attilától, Dr. Bereczki Dánieltől, Dr. Fülesdi Bélától és Dr. Misz Máriától kaptam a legtöbb hasznos tanácsot és segítséget, de valamennyi kollégámnak köszönöm a munkám során nyújtott segítségét.

Németországban, a Max-Planck-Intézetben végzett munkámat Dr. Mathias Hoehn és Dr. Konstantin-Alexander Hossmann Professzor irányították, akiknek hálás köszönettel tartozok. Külön köszönöm barátomnak és munkatársamnak, Dr. Wolfram Schwindtnek az állatkísérletek során nyújtott segítségét.

Végezetül köszönöm feleségemnek, Dr. Pallagi Edinának, Márton és István fiamnak, valamint szüleimnek, hogy megteremtették munkámhoz a megfelelő és nélkülözhetetlen családi hátteret. Megértésükkel, támogatásukkal nagyban hozzájárultak munkám sikeréhez.