

Egyetemi Doktori (Ph.D.) értekezés

Tézisek

**A cerebrális haemodynamika vizsgálata hypertóniában és hypertóniával
társuló neurológiai betegségekből**

Írta: Dr. Ficzere Andrea

Neurológiai Klinika

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László

DEOEC Neurológiai Klinika

Debrecen, 2002.

1. BEVEZETÉS

A hypertonia az egyik legfontosabb cardio- és cerebrovascularis rizikófaktor. A magasvérnyomásban szenvedő betegek közül azonban nem mindenki fog stroke –ot szenvedni. Fontos kérdés, hogyan lehet azokat a hypertoniás betegeket diagnosztizálni, akiknek agyi érrendszere súlyosabban károsodott, mint a többi hypertoniásé. Szükséges lenne egy olyan érzékeny módszert találni, mely a veszélyeztetett hypertoniás betegeket már akkor kiszűri, amikor neurológiai szempontból még tünetmentesek, viszont a későbbi stroke-ot előrejelző finom morfológiai vagy funkcionális eltérések már kimutathatók. Munkánkban arra kerestünk választ, hogy a különböző hypertoniás betegcsoportban (chronicus, kezelt; frissen felfedezett, még nem kezelt; chronicus, az irodalom szerint autoregulatiót javító gyógyszerrel kezelt), ill. hypertoniával társuló egyéb neurológiai betegségekben (subarachnoidalis vérzésen átesett; migrénes hypertoniás) van-e különböző módszerekkel kimutatható haemodynamikai deficit. Ha van, mely módszerrel lehet azt legkönnyebben, ill. legmegbízhatóbban kimutatni.

A hypertonia világszerte az egyik leggyakoribb betegség. Csak az érintettek kb. 80 százaléka tud arról, hogy magas vérnyomásban szenved (valamivel több nő, mint férfi). Körülbelül a betegek kétharmada részesül kezelésben és a kezelteknek csak kb. egyharmada kap optimális orvosi ellátást, azaz állítják be olyan értékre a vérnyomást, mely a mai tudásunk szerint a lehető legkisebb esélyt jelenti a kóros cardio- és cerebrovascularis következmények kialakulására (<140/90 Hgmm). Hazánkban a felnőtt lakosság mintegy 30 százaléka - azaz közel kétmillió ember hypertoniás. Valószínűsíthető, hogy a betegek alig több mint 25 százaléka részesül optimális kezelésben. A betegség alapvetően hozzájárul a magas hazai cardio- és cerebrovascularis halálozáshoz, illetve a közismerten és feltűnően rövid várható élettartamhoz. A magas

vérnyomás hosszú távon károsítja az ereket, elősegíti az atherosclerosis folyamatát és rontja az életfontosságú szervek működését.

Strukturális és funkcionális változásokat okoz az agyi erekben is. A *nagy arteriákban* atherosclerosis és saccularis aneurysmák alakulnak ki, a *kis arteriákban, ill. arteriolákbn* pedig nő a fal-lumen aránya, így a magasabb vérnyomásértékeknél az erek kontrahálódó képessége biztosított. Az *endothel funkció* szintén sérül hypertoniában.

A hypertonia és az agyi vérkeringési zavarok

Az agyi vérkeringési zavarok egyik legfontosabb rizikófaktora a hypertonia. Isolált systolés hypertensio a stroke előfordulási gyakoriságát 2-4 %-kal növeli, ill. a stroke- betegek közel fele a stroke-ot megelőző években hypertoniás volt. Az időben elindított hatékony kezelés kb. 40 %-kal csökkenti a cerebrovascularis megbetegedések incidenciáját.

Az agyi autoregulatio eredményezi azt, hogy a systemás vérnyomás ingadozásai ellenére az agyi vérátfolyás (CBF) változatlan marad. Egészséges körülmények között az autoregulatio 60 - 150 Hgmm-es középvérnyomás értékek között hatékony. A CBF értéke befolyásolja az autoregulatiót; az autoregulációs plateau nagyobb CBF értéknél megrövidül, kis CBF értéknél pedig szélesebbé válik. Hypertoniában a megnövekedett vascularis resistantia miatt az autoregulációs görbe jobbra, azaz nagyobb vérnyomásértékek felé tolódik. A gyógyszeres vérnyomás csökkentés komoly hatással van a CBF-re. Megfelelő antihypertensiv kezelés hatására a betegek autoregulációs görbéje módosul és a nem kezelt hypertoniás betegek, ill. az egészséges személyek görbéje között helyezkedik el.

2. VIZSGÁLATAINK SORÁN ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

2.1. Ultrahangos módszerek

2.1.1. Echoimpulsus módszer:

Az egyes szövetek határfelületéről az ultrahang nyaláb visszaverődik, mivel a szövetek acusticus impedanciája (ellenállása) különböző. A visszavert ultrahangnyaláb annál intenzívebb, minél nagyobb a két szövet között az impedancia különbsége. A képernyőn kétdimenziós fekete-fehér kép látható, melyen az egyes szöveti struktúrák jól elkülönülnek. A vizsgálat során információt nyerhetünk az erek anatómiai jellegzetességéről, ill. a kóros elváltozásokról.

2.1.2. Doppler módszer:

Az UH- jelek a stacioner felszínről változatlan frekvenciával verődnek vissza, de a mozgó elemekről, mint pl. vörösvértestek, a tárgy sebességével arányos mértékben változik a visszaverődő hullámok frekvenciája. A készülék a visszaverődő jeleket hallható hanggá is átalakítja.

2.1.3. Duplex módszer:

Ezek a készülékek egyesítik a B-mode, ill. a pulzációs Doppler lehetőségeit. A transducer mindkét vizsgálatához szükséges egységet tartalmazza, így a B mode alapján választott területen a véráramlási paraméterek is meghatározhatóak.

2.1.4. Színkódolt duplex sonographia: Az amplitúdó változásai alapján fekete-fehér B-mode kép jön létre, a fázis, ill. a frekvencia változásai pedig a véráramlás jellemzőinek ábrázolását teszi lehetővé. Színkódolás során a szondához közeledő, ill. az attól távolodó áramlás más színnel jelenik meg. Az áramlási sebességet egy sárga-piros színskála mutatja. A különböző kóros érterületeken a megváltozott áramlási megváltozott szín jelzi. A módszer előnye, hogy a fent részletezett módszerekkel nehezen vizualizálható stenosisok, plaque-ok, ill. a nehezen hozzáférhető erek (pl. a vertebalis) jól ábrázolhatók.

2.1.5. Power Doppler módszer: A készülék az áramló részecskékről visszeverődő ultrahang nyaláb energiájával arányos intenzitással minden áramlást azonos színnel jelenít meg. Előnye, hogy a jel független a szögkorrekciótól, az alacsony sebességű áramlások is jól vizualizálhatók.

2.1.5. Transcranialis Doppler (TCD)

2-2,5 MHz szonda segítségével a koponyacsont egyéb területeihez képest vékonyabb os temporalen keresztül vizsgálhatók a Willis kört alkotó nagyerek. Így különböző szonda pozíciókban és mélységekben jól mérhető a véráramlás sebessége (cm/s) és iránya. A módszer jól alkalmazható az intracranialis erek stenosisainak, ill. occlusiójának kimutatására. Különböző vasodilatatív ingerek (légzésvisszatartás, CO₂ inhalatio, kognitív tesztek, acetazolamide provokáció) alkalmazása mellette lehetőség van az agyi haemodynamikai változások folyamatos követésére is.

Cerebrovascularis rezervkapacitás (CVRC) vizsgálata TCD-vel

A módszer lényege, hogy vasodilatációs stimulust alkalmazva (acetazolamide, szén-dioxid, levegő visszatartás) a véráramlási sebességet (BFV) vizsgáljuk TCD-vel az agyalapi erekben. Azokban az erekben, melyek valamilyen pathológiai folyamat következtében már eleve dilatáltak, az exogen vasodilatációs ingerek nem hatékonyak.

2.2. Single photon emission computed tomography (SPECT)

SPECT technikával lehetőség van arra, hogy az élő szervezetben végbemenő folyamatokat nyomon kövessük úgy, hogy iv. injectióval, vagy inhalációval a testbe juttatott radioaktív izotópok eloszlását külső detektálással leképezzük. A kb. 8 mm-es felbontóképességű SPECT-tel jól vizsgálható az agyi vérátfolyás, az agyi vértartalom (CBV), ill. az agyi neurotransmitter receptorok eloszlása is. A leggyakrabban alkalmazott gammasugárzó tracerek a Xenon-133 és a technetium-99m- HMPAO, melyek használata a helyi vérellátással arányos

diffúzió, ill. a sejtbe való bejutáson alapul. A Tc-99m HMPAO egyensúlyi eloszlása néhány perc alatt kialakul, utána órákon át alig változik, így órákkal a beadás után is detektálhatjuk az injekció beadásakor fennálló körülményeknek megfelelő eloszlást.

Agyi regionális vérátfolyás SPECT

A beteg fekvő testhelyzetben, néhány ingerszegény, nyugalomban eltöltött perc után kb. 600 MBq Tc-99m-val jelzett HM-PAO vagy ECD injekciót kap vénásan. 15-45 perc kivárása után agyi SPECT vizsgálatot végzünk, melynek végeredményeként három metszeti képsort állítunk elő: a *transzverzális* metszeti síkok a frontális és occipitális lebeny alsó határát összekötő vonallal, míg az erre merőleges *sagittális* metszetek a bal és jobb agyféltekét elválasztó szimmetriasíkkal lesznek párhuzamosak, a *coronalis* metszetek pedig mindkettőre merőlegesek. A kapott metszeti képek így a különböző agyterületek vérátfolyásának *összehasonlítására* adnak lehetőséget; önmagukban a SPECT metszetekből a vérátfolyás *abszolút* értékére (ml/min/100 g-ban) nem tudunk következtetni.

Lassen-korrekción

Elvileg a vérátfolyás pontos mérésére a jelzett millimikroszférák a legalkalmasabbak; a gyakorlatban a különböző szervek vérellátásának leképezésére használt radiofarmakonok eloszlása ettől több-kevesebb mértékben eltérhet. A HM-PAO agyi eloszlása nem pontosan arányos a vérátfolyással, mert a visszaáramlás is függ a beáramlás mértékétől. A HM-PAO kezdeti kiválasztási sebessége és a tényleges vérátfolyás közötti nem lineáris összefüggés leírására tapasztalati képlet állítható fel.

Az agyi térkép kvantitatív vá tétele

Amennyiben ismerjük valamely referencia-terület agyi vérátáramlását, a HM-PAO eloszlást rCBF eloszlássá konvertálhatjuk. Referencia-területként ($C^{15}O_2$

inhalációs PET vizsgálattal történt összehasonlítás alapján) a kisagy és a teljes nagyagy egyenértékűen használható. Ehhez referenciaként használhatjuk a radiofarmakon beadása utáni első percben felvett dinamikus vizsgálatból számolt féltekei rCBF értékeket.

A SPECT érzékenységét acetazolamide-teszt és szén-dioxid használatával növelhetjük. Acetazolamide-dal érzékenyített SPECT segítségével vizsgálhatjuk a regionális vasoreaktivitást és a kollaterális keringés jellegzetességeit.

2.3. Az acetazolamide szerepe a cerebrális haemodynamika vizsgálatában

Az acetazolamide a carboanhydrase enzim reverzibilis inhibitora, mely a következő reakciót katalizálja: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

Hatása dóziszfüggő. 0,15 mg/kg adagban akár szájon keresztül, akár vénába adva biztosan fokozza az agyi vérátáramlást. Hatására kb. 2 perc múlva kezd el emelkedni az agyi vérátáramlás, maximumát pedig 10-12 perc múlva éri el.

2.4 Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata

Az agyi autoregulációt megfelelő vizsgálatához a reakció időbeli lefolyásáról és mértékéről is információt kell kapnunk. Ennek megfelelően két különböző paramétert szokás meghatározni:

- *cerebrovascularis reaktivitás (CVR)*, mely a folyamat időbeli lefolyását jelzi,
- *cerebrovascularis reserv kapacitás (CVRC)*, mely a reakció maximális mértékét, azaz a maximális dilatációt mutatja.

3. VIZSGÁLATAINK ISMERTETÉSE

Vizsgálatainkat a DE-OEC Neurológiai Klinikán, a DE-OEC Idegsebészeti Klinikán, ill. A DE-OEC Nukleáris Medicina Tanszékén végeztük.

1.1.TCD – acetazolamide vizsgálat hypertoniásokban

1.1.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:

Egészséges személyekhez viszonyítva van-e változás a hypertoniás betegek TCD-vel mért nyugalmi áramlási paramétereiben? Van-e különbség az acetazolamide hatására kialakuló sebesség változás (növekedés) szempontjából a hypertoniás és egészséges csoport között? Alkalmas-e a módszer a magasvérnyomás betegségben szenvedők cerebrovascularis szövődményeinek jelzésére? Van-e összefüggés a mért átlagos vérnyomás és az agyi cerebrovascularis rezervkapacitás (CVRC) között? Korrelál-e a hypertonia fennállásának időtartama és a CVRC? Megfigyelhető-e kapcsolat a CVRC és a szív bal pitvarának átmérője, ill. a CVRC és az aortagyök vastagsága között?

1.1.2. Betegek és módszerek:

- A vizsgálatot 25, neurológiai szempontból tünetmentes chronicus hypertoniás betegen (32-60 év; átlagos életkor $\pm$ SD, $48,4 \pm 7,3$ év) és 25 kontroll személyen (23-63 év; átlagos életkor $44,4 \pm 9,5$ év) végeztük. A hypertonia fennállásának időtartama 2-30 év volt. A betegek különböző antihypertensív szereket szedtek, de a vizsgálat előtt két napig, ill. a vizsgálat napján gyógyszermentesek voltak. Részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat történt. A vizsgálatba csak olyan hypertoniás betegeket és kontrollokat vontunk be, akiknél a duplex vizsgálat carotis stenosiszt nem igazolt. Minden résztvevőnél cardialis echographia történt. Meghatároztuk a

bal pitvar, aorta gyök, bal kamra átmérőjét, ill. a bal kamra vastagságát. Részletes laborvizsgálatot végeztünk.

- A TCD vizsgálat során az áramlási sebességet mértük mindkét oldalon az a. cerebri mediában (ACM) 45,50,55 mm mélységben 2Mhz transcranialis Doppler készülékkel. A kiindulási (alap) sebesség értékek rögzítése után 1g acetazolamide-ot (Diamox) adtunk iv. 5,10,15 és 20 perc múlva rögzítettük a systolés csúcsebességet, a diastole végi sebességet, az átlagos sebességet, ill. a pulzációs indexet. A pulzust és a vérnyomást a vizsgálat ideje alatt folyamatosan monitoroztuk. A Diamox beadás előtt, ill. 5,10,15 és 20 perc múlva vérgáz analízist végeztünk. A CVRC-t a nyugalmi átlagsebesség acetazolamide hatására bekövetkező százalékos növekedéseként határoztuk meg. Összefüggést kerestünk a CVRC – hypertonia fennállásának ideje; CVRC – átlagos vérnyomás; ill. CVRC – különböző szívparaméterek között.
- A statisztikai feldolgozásnál variancia analízist és páratlan t-tesztet használtunk.

1.1.3. Eredmények:

- A laborleletek mindkét csoportnál az élettani határon belül voltak. A pO₂, pCO₂, pH értékek végig az élettani tartományban mozogtak, a két csoport között szignifikáns különbség nem volt. Az átlagos vérnyomás szignifikánsan ($p \leq 0,05$) magasabb volt a hypertóniás csoportban acetazolamide adása előtt és után is. Acetazolamide nem okozott lényeges változást a tensio értékekben egyik csoportban sem.
- Az átlagos sebesség értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között sem Diamox előtt (hypertóniás csoport: $60,8 \pm 2,6$ cm/s; kontroll csoport: $58,8 \pm 1,9$ cm/s), sem utána (hypertóniás csoport: $85,5 \pm 4,4$ cm/s; kontroll csoport: $84,4 \pm 3,2$ cm/s). A Diamox mindkét csoportban szignifikáns sebességnövekedést eredményezett már néhány perc elteltével. A kontroll csoportban a sebesség hamarabb emelkedett, maximumát 10 perc

múlva érte el ($88,8 \pm 2,8$ cm/s), majd fokozatosan csökkent. A hypertóniás csoportban a változás kevésbé volt intenzív, a görbe alakja eltérő lefutást mutatott, a maximális sebesség pedig csak 20 perc múlva jött létre ($85,7 \pm 4,4$ cm/s). Az átlagos sebesség értékek különbsége a két csoport között a vizsgálat során egyszer sem érte el a szignifikancia szintet.

A kontroll csoportban gyorsabban -10 perc múlva jött létre a maximális sebességnövekedés ($52,6 \pm 3,7$ %). A hypertóniásoknál a sebességnövekedés lassabban, 20 perc múlva következett be, értéke szignifikánsan alacsonyabb ($42,6 \pm 4,5$ %) volt, mint a kontroll csoportban. Az adott időpillanatra vonatkoztatott százalékos változást 5, ill. 10 perc elteltével különbözött szignifikánsan a két csoport között.

- A CVRC és az átlagos vérnyomás nem korrelált egymással egyik csoportban sem. A hypertonia fennállásának ideje és a CVRC, a CVRC és a bal kamra átmérője, ill. a CVRC és a bal kamra falvastagsága között nem volt összefüggés. A CVRC és a bal pitvar átmérője között negatív korrelációt találtunk, azaz minél nagyobb volt az átmérő, annál kisebb volt a CVRC. Negatív korrelációt találtunk az aorta gyök átmérője és a CVRC között is.

3.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hypertóniásokban

3.2.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:

Van-e különbség a TCD-vel mért nyugalmi, ill. acetazolamide hatására kialakuló áramlási sebesség értékekben a frissen felfedezett, még nem kezelt hypertóniás betegek és a kontroll csoport között? Van-e különbség a globális, ill. regionális agyi vérátáramlásban Diamox adása után a két csoport között? Ha igen, mely területek érintettek? Van-e összefüggés a TCD-vel mért sebesség értékek, ill. a SPECT-tel mért regionális áramlási paraméterek között?

3.2.2. Betegek és módszerek

- A vizsgálatot előzetes írásbeli beleegyezés után, 15 frissen felfedezett, még nem kezelt hypertóniás betegen ($38,3 \pm 6,2$ év, 11 férfi, 4 nő) és 13 azonos korú kontroll személyen (11 férfi, 2 nő) végeztük. A hypertóniás csoportban a tensio értékek ismételten magasabbak voltak, mint 140/90 Hgmm, de nem érték el a 190/120 Hgmm-es értéket. Fontos kritérium volt, hogy a hypertóniás betegek rendszeres antitenzív kezelését csak a vizsgálat után indítottuk el. Az acetazolamide terhelés előtt mindkét csoportnál fizikális, laboratóriumi, carotis és transcranialis Doppler, echocardiographia ill. MRI vizsgálatokat végeztünk.

- *TCD vizsgálat*

A TCD vizsgálatot ebben az esetben kétoldali rögzített szondával. Az áramlási sebességet folyamatosan rögzítettük 55 mm mélységben acetazolamide (0,15 mg/kg) előtt, ill. a Diamox beadása utáni 20 percen keresztül. A többi szempontból a vizsgálat megegyezett a korábbi két vizsgálatnál leírtakkal.

- *SPECT vizsgálat*

15 perccel az acetazolamide beadása után (a feltételezett maximális sebesség növekedéskor) 600 MBq Tc-99m HMPAO-t adtunk az.iv. branülbe. Ezzel egyidejűleg dinamikus $70^{\circ}1$ s-os, majd az injekció beadása után kb. 15 perccel 120 db $128^{\circ}128$ -as felbontású vetülettel tomographiás adatgyűjtés kezdődött. Nyugalmi SPECT vizsgálatra technikai okok miatt nem volt lehetséges. Mivel a HMPAO 24 órán keresztül magas koncentrációban van jelen a szövetekben, legalább 24 órának el kellett volna telni a nyugalmi és a provokációs vizsgálat között, ekkor viszont megbízhatóan nem lehetett volna megoldani a fej azonos helyzetben történő pozicionálását.

- *Féltekei vérátáramlás:*

A Patlak analízist is tartalmazó Matsuda módszert alkalmazva az aortaívben és az agyféltekékben mért aktivitást felhasználva meghatároztuk az átlagos féltekei vérátáramlást (ml/min/100g). Az eredeti módszert némileg továbbfejlesztve

speciális képeket készítettünk, melyek az egyes régiókat jobban szemléltették. Ezt követően egy félautomata módszert használva meghatároztuk a vér aorta – agy között megtett útjának idejét. A tomográfiás metszetekből Ichise módszerét alkalmazva elkészítettük az agy standardizált radiofarmakon-eloszlási térképét. Ezen a térképen az egyes agyterületeknek rögzített részterület felelt meg.

- Regionális agyi átláramlás (rCBF) térkép

A referencia agyterület áramlási értékét ismerve a HMPAO aktivitási értékeket a Lassen korrekciót felhasználva rCBF értékekké transzformáltuk. Referenciaként az egész agy vérátfolyását alkalmaztuk, melyet úgy határoztunk meg, hogy a vizsgálat dinamikus szakaszában mérhető féltekei rCBF értékeket átlagoltuk. Ennek eredményeként a HMPAO eloszlást ml/min/100g-os egységekben kaptuk meg. Végül ebből a térképből kiszámoltuk a frontális, temporális, parietális, occipitális területek, ill. a cerebellum vérátfolyását.

Statisztikai feldolgozás

Az eredmények feldolgozásakor t-tesztet vagy a Welch féle d-tesztet alkalmaztunk. Az egyes paraméterek közötti korreláció vizsgálatára kiszámoltuk a korrelációs koefficiens, majd t-próbát használtunk a szignifikanciaszint meghatározására.

3.2.3. Eredmények:

- A laboratóriumi eredmények mindkét csoportban normálisak voltak. A hypertoniás csoportban három betegnél mutatott ki a cardialis echographia mérsékelt bal kamra hypertrophiát. A kontroll csoportban minden esetben negatív volt a vizsgálat. Carotis Doppler négy hypertoniás betegben scleroticus ereket igazolt, de szűkületet, plaque-ot nem találtunk. A kontroll csoportban nem volt eltérés.

TCD vizsgálat

- Az áramlási sebesség érték Diamox beadása előtt a hypertoniás csoportban szignifikánsan ($p \leq 0,05$) alacsonyabb volt a jobb oldalon, mint a

kontrollokban. 15 perccel az acetazolamide adása után a sebesség mindkét oldalon szignifikánsan ($p \leq 0,05$) alacsonyabb volt a hypertoniás csoportban mint a kontrollokban. A sebesség értékek mindkét csoportban alacsonyabbak voltak bal oldalon, mint jobb oldalon. A különbség a hypertoniás csoportban szignifikáns ($p \leq 0,05$) volt. A sebesség mindkét csoportban szignifikánsan ($p \leq 0,05$) emelkedett acetazolamide hatására. A CVRC nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között sem a bal (hypertoniások: $1,46 \pm 0,3$, kontrollok: $1,34 \pm 0,3$) (9. ábra), sem a jobb oldalon (hypertoniások: $1,39 \pm 0,2$, kontrollok: $1,23 \pm 0,3$) (10. ábra), sem a két oldal átlagában (hypertoniások: $1,41 \pm 0,2$, kontrollok: $1,27 \pm 0,3$).

SPECT eredmények

- 15 perccel a Diamox beadása után a bal oldali és a jobb oldali globális CBF szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb volt a hypertoniás csoportban mint a kontroll csoportban. A regionális CBF értékek mindkét féltekében alacsonyabbak voltak a hypertoniásoknál, de a különbség nem volt szignifikáns, csak a medialis occipitalis területben. Az rCBF bal/jobbs oldal aránya nem mutatott lényeges különbséget a két csoport között.

TCD-SPECT eredmények közötti összefüggés

- Csak gyenge korrelációt tudtunk kimutatni a Diamox adása után 15 perccel mért áramlási sebesség értékek és az ipsilateralis megfelelő regionális vérátfolyási értékek (az ipsilarealis ACM által ellátott temporális és parietális rCBF) között.

3.3.TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hypertoniás betegekben

3.3.1 A következő kérdésekre kerestük a választ:

- Hogyan befolyásolja a cilazapril a vérnyomást? Változik –e (javul-e) a CVRC 1 éves cilazapril kezelés után?

3.2.2. Betegek és módszerek:

12 beteget vontunk be a vizsgálatba (átlagéletkor $\pm$ SD: $59,1 \pm 6,2$ év), 4 férfi 8 nő. A vizsgálat időtartama 1 év volt, törekedtünk a monoterapiára. Amennyiben a cilazapril kezelés nem volt kielégítő, 2 hónap múlva más csoportba tartozó szert (béta-blokkolót, vagy diuretikumot) adtunk. Egy beteg átmenetileg (4 hétig) Betalocot, egy pedig Furosemidet kapott (3 héten keresztül). Egyéb ACE gátló adása tilos volt. A gyógyszer napi adagja egyénenként változóan 2,5 – 7,5 mg volt.

Cilazapril beállítása előtt végzett vizsgálatok:

- Részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális és laboratóriumi vizsgálat.
- Transcranialis Doppler, carotis Duplex vizsgálat, ill. koponya CT.
- Az acetazolamide (0,15 mg/kg) terhelés előtt, ill. során végzett TCD vizsgálat elve, kivitelezése megegyezik a 3.1. pontban leírtakkal.

A fentiek elvégzése után a betegeket átállítottuk cilazapilra. Hat és tizenkét hónap múlva kontroll belgyógyászati, neurológiai és laboratóriumi vizsgálat történt. Ugyanekkor elvégeztük az acetazolamide terhelést is.

A statisztikai feldolgozáskor kétmintás párosított t-próbát alkalmaztunk.

3.2.3. Eredmények:

Vérnyomás: A gyógyszereszedés 12 hónapja alatt egyik beteg sem panaszkodott mellékhatásról. 6 havi cilazapril kezelés után az otthon mért átlagos középvérnyomás értékek csökkentek ($118,7 \pm 1,3$ Hgmm; átlag $\pm$ szórás) a kiindulási értékekhez ($125,1 \pm 15,0$ Hgmm) képest, a változás azonban nem volt szignifikáns. A második 6 hónap során tovább csökkent a tensio ($116,5 \pm 11,5$ Hgmm), ekkor a csökkenés már elérte a szignifikancia szintjét ($p \leq 0,05$). Az átlagos systolés vérnyomás kiinduláskor $153,1 \pm 11,1$ Hgmm, 6 hónap múlva $145,0 \pm 13,1$ Hgmm, 12 hónap múlva pedig szignifikánsan ($p \leq 0,05$)

alacsonyabb ($141,0 \pm 13,7$ Hgmm) volt. Az acetazolamide terhelések során mért vérnyomás és pulzus-változások nem voltak szignifikánsak.

Áramlási sebesség változások az a. cerebri mediában:

Cilazapril kezelés előtt: Diamox hatására mindkét oldali ACM-ban szignifikánsan nőtt a sebesség. A százalékos maximális sebesség növekedés bal oldalon 10 perc múlva ($39,0 \pm 4,1$ %), jobb oldalon 20 perc múlva ($37,0 \pm 2,3$ %) következett be. A pulzatilitási index bal oldalon 20 perc elteltével ($0,66 \pm 0,17$) szignifikánsan ($p \leq 0,05$) kisebb volt mint az injekció beadása előtt ($0,92 \pm 0,19$). Jobb oldalon a változás nem volt jelentős.

6 havi cilazapril kezelés után: Az átlagsebesség Diamox hatására bekövetkező növekedése mindkét oldalon szignifikáns ($p \leq 0,01$) volt már 5 perctől kezdődően. A maximális százalékos növekedést (CVRC) mindkét oldalon 15 perc elteltével regisztráltuk (jobb oldalon $53,0 \pm 3,7$ %, bal oldalon $34,0 \pm 2,0$ %). A pulzatilitási index nem változott érdemlegesen. A 6. havi, ill. a 0. havi CVRC között nem volt szignifikáns különbség.

12 havi cilazapril kezelés után: Diamox hatására az áramlási sebesség értékek kifejezettebben nőttek mint az előző 2 vizsgálat alkalmával. A maximális reaktivitást (CVRC) bal oldalon 15 perc múlva ($56,0 \pm 3,2$ %), jobb oldalon 10 perc elteltével ($41,0 \pm 3,6$ %) detektáltuk. Bal oldalon a CVRC növekedése megközelítette, de nem érte el a szignifikancia szintjét a 0. havi értékhez viszonyítva. A pulzatilitási index nem változott érdemben.

3.4. Vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben (SAV)

3.4.1. A hypertonia és a vasospasmus közötti összefüggés

3.4.1.1. A következő kérdésekre kerestük a választ: Gyakoribb-e a subarachnoidalis vérzés felléptét követően kialakuló vasospasmus azoknál a betegeknél, akik korábban hypertóniások voltak? Van-e különbség a hypertóniás és a nem hypertóniás csoport között a vasospasmus súlyosságában? Hogyan

befolyásolja a hypertonia a SAV utáni kimenetelt? Eltérő-e a késői ischaemiás károsodás aránya a meghaltak körében a hypertóniások között?

4.4.1.2. Betegek, módszerek:

- A vizsgálat során összesen 448, aneurysma ruptura okozta subrachnoidalis vérzésen (SAV) átesett beteg adatait dolgoztuk fel. 189 (42 %) beteg anamnézisében szerepelt hypertonia (átlag életkor $\pm$ SD: 49 ± 11 év), ill. 259 beteg volt normotóniás (44 ± 12 év). Minden betegnél meghatároztuk a felvételi klinikai állapotot (Hunt-Hess skála), a felvételi CT alapján a vérzés súlyosságát (Fisher skála), ill. a műtéti időzítést (korai: 0-48 órán belül; halasztott: 8. nap után). Minden betegnél naponta, ill. a klinikai állapottól függően esetleg naponta több alkalommal történt TCD vizsgálat (EME TC-2 64B, Eden Medizinische Elektronik GmbH, Überlingen, Germany). A vizsgálat technikai kivitelezését illetően utalunk a 3.1.2 pontra.
- Az a. cerebri mediában mértük a véráramlás sebességét egyénenként változó mélységben (45-60 mm). A vasospasmus mértékét mindig a kórlefolyás során mért legnagyobb áramlási sebesség határozta meg. A kimeneteli állapotot a GOS skála alapján jelöltük. (Glasgow Outcome Scale). A legsúlyosabb kimeneteli csoportban (GOS 1) meghatároztuk a súlyos kimenetel okát, melyek a következők voltak: A SAV súlyossági foka (Hunt-Hess IV-V); reruptura; vasospasmus; perioperatív tényezők (a műtéti megterheléssel összefüggésbe hozható tényezők: korai ruptura, ideiglenes klip felhelyezés, súlyos agyduzzadás, a szokástól lényegesen hamarabb jelentkező klinikai vasospasmus.); egyéb (cardiopulmonalis tényezők, hydrocephalus, stb.).

Statisztikai feldolgozás:

A statisztikai feldolgozásnál elsődleges kimeneti változó az áramlási sebesség értéke volt. A hypertóniát tekintettük az elsődlegesen vizsgált (spasmust) magyarázó változónak, de figyelembe vettük az egyéb befolyásoló faktorokat is

(életkor, nem, műtéti időzítés, Hunt-Hess és Fischer skála értéke). A hypertonia hatásának korrigált értékét kerestük; azokat a változókat, melyek korrekciós tényezőként szerepeltek beépítettük a modellbe.

A fő statisztikai módszer a lineáris regresszió volt. A folyamatos változók normalitását grafikusán, ill. Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. A maximális sebesség értékeket és a spasmust magyarázó faktorok közötti összefüggést lineáris regressziós módszerrel analizáltuk. A hypertensiot feltehetően befolyásoló tényezők szerepét logisztikus regresszióval vizsgáltuk. Többszörös regressziós modellt alkalmaztunk, melyben a hypertensio vonatkozásában vizsgáltuk azon változók szerepét, melyeknél szignifikás volt a regressziós koefficiens, melyeknél klinikai szempontból feltételezhető hatása van, és melyeknek jelentős befolyása lehet a többi változó regressziós koefficiensére vagy azok standard hibájára.

A végső modellt úgy ellenőriztük, hogy a reziduális értékeket az illesztett értékek függvényében ábrázoltuk, másrészt feltüntettük a reziduálisok normális görbáját.

3.4.1.3. Eredmények:

- A vasospasmus súlyosságában nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között (hypertoniások: átlag áramlási sebesség $\pm$ SD: $139,4 \pm 53,1$ cm/s; nem hypertoniások: $141,2 \pm 52,5$ cm/s) (8-9.ábra). Hypertoniás betegeknél $0,41$ cm/s értékkel alacsonyabb maximális sebesség értékeket mértünk, mint a nem hypertoniásoknál, ami akkor sem tekinthető szignifikáns különbségnek, ha az egyéb változókra történő korrekció megtörtént ($p = 0,905$). Ez azt jelenti, hogy nem találtunk egyértelmű összefüggést a maximális sebesség értékek (vasospasmus súlyossága) és a hypertonia között.
- A késői cerebrális ischaemiás károsodás korrekt feldolgozására csak az elhaltak körében volt mód. Sem a halálozás, sem pedig az egyik halálokként

szereplő késői ischémia károsodás nem különbözött lényegesen a hipertóniás és a nem hipertóniás csoport között.

3.4.2. TCD – acetazolamide vizsgálat évekkal a SAV után

3.4.2.1.A következő kérdésekre kerestük a választ: Van-e különbség SAV-t követő súlyos vasospasmuson átesett hipertóniás betegeknél évekkal a vérzést követően TCD-vel mért nyugalmi áramlási sebesség értékekben hasonló, de nem hipertóniás betegekkel összehasonlítva? Kisebb-e a CVRC?

3.4.2.2. Betegek, módszerek

- A vizsgálatba 27 beteget vontunk be (hypertonia: $41,2 \pm 5,9$ év; 9 nő / 4 férfi; nem hipertóniások: $46,8 \pm 7,1$ év, 9 nő / 5 férfi). A betegek évekkal (átlag: 4,6 év; 1 – 8 év) korábban aneurysma ruptura okozta subarachnoidalis vérzésen estek át. Mindegyikükben 6-8 nappal a vérzést követően súlyos (2,3 grádus) vasospasmus zajlott le.
- A TCD vizsgálat, a laboratóriumi vizsgálatok és az acetazolamide terhelés a 3.1.2 pontban leírtak szerint történt. A TCD vizsgálat során annyit módosítottunk, hogy ebben az esetben a nyugalmi áramlási sebesség értékeken kívül csak az acetazolamide hatására kialakuló maximális sebesség értéket regisztráltuk, nem követtük a változás dinamikáját.

Statisztikai módszer:

A statisztikai feldolgozásnál ANOVA-t, ill. páratlan t-tesztet alkalmaztunk.

3.4.2.3. Eredmények:

- Az ACM-ban mért nyugalmi áramlási sebesség értékek mindkét csoportban, mindkét oldalon normálisak voltak; a két csoport között szignifikáns különbséget nem találtunk. Mindkét csoportban, mindkét oldalon szignifikánsan ($p \leq 0,01$) nőtt a sebesség Diamox hatására. A CVRC sem a

ruptura oldalán, sem az ellenoldalon nem különbözött szignifikánsan a két csoport között.

3.5. Hypertoniás migrénes betegek vizsgálata transcraniális Dopplerrel

3.5.1. A következő kérdésekre kerestük a választ: Van-e különbség a hypertoniás migrénes betegek és kontroll személyek TCD-vel mért nyugalmi áramlási paramétereiben? Van-e különbség a kétoldali ACM-ben mért áramlási sebesség értékek között?

3.5.2. Betegek, módszerek:

- A vizsgálatban 31 beteg vett részt (átlag életkor $\pm$ SD: $38,3 \pm 6,9$ év; 26 nő / 5 férfi) (12. táblázat). 4 betegnek aurával járó migrénje, 24-nek aura nélküli migrénje volt. 3 beteg számolt be arról, hogy általában nem jár aurával a fejfájás, de 1-1, ill. 3 alkalommal a szokásos fejfájást villámló scotoma előzte meg. A migrén fennállásának ideje eltérő (1-18 év) volt. A rohamok gyakorisága 1-6 / hó között változott. A betegek több mint 2/3-ban a migrénes rohamok már évekkal azelőtt jelentkeztek, mielőtt diagnosztizálták a magas vérnyomást.
- Minden betegnél belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat történt. A korábbi vizsgálatokban (3.1.2.) leírt módon mindenkinél elvégeztük a transcranialis Doppler vizsgálatot. A migrén betegeket *nem* a fejfájás ideje alatt vizsgáltuk. Acetazolamide provokációt nem végeztünk.

3.5.3. Eredmények:

- Nem találtunk szignifikáns ($p \leq 0,05$) különbséget a hypertoniás migrén betegek és a kontroll személyek között a véráramlási sebesség értékekben ill. a pulzációs indexben. A két oldal sebesség értékei sem különböztek lényegesen.

4. MEGBESZÉLÉS

4.1. TCD – acetazolamide vizsgálat hypertóniásokban

Chronicus hypertóniás betegek TCD-vel mért nyugalmi áramlási sebesség értékei nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoport értékeitől sem acetazolamide adása előtt, sem utána. Az acetazolamide hatására kialakuló sebesség növekedés azonban eltérő dinamikájú volt. A hypertóniás csoportban a változás kevésbé volt intenzív, a görbe alakja eltérő lefutású volt, a maximális sebesség csak 20 perc múlva alakult ki, szemben a kontrolloknál észlelt 10 perccel. A hypertonia tartama, a bal pitvar átmérője ill. a bal kamra falvastagsága és a CVRC közötti összefüggés nem volt szignifikáns. A CVRC és a bal kamra átmérője, ill. az aortagyök vastagsága között negatív korrelációt találtunk.

Csak néhány közlemény foglalkozik a hypertóniás betegek BFV és CVRC vizsgálatával. Ezekben a betegekben a kiindulási BFV hasonló az egészséges személyek értékeihez, a vascularis resistantia azonban nagyobb, ill. a hypocapnia okozta sebességnövekedés gyorsabban csökken vissza a nyugalmi értékre. Ameriso és mtsai hypertóniásoknál a hypercapnia hatására normális esetben kialakuló vasodilatatio elmaradását találták. Cho és mtsai csökkent a. cerebri media áramlást és megnövekedett vascularis resistantiát jelző emelkedett pulzációs indexet detektáltak hypertóniás betegekben.

Véleményünk szerint eredményeinket egyrészt az a. cerebri mediában kialakuló magasabb peripheriás resistantia, ill. az artériák megnövekedett fal/lumen aránya ill. csökkent fali rugalmasság magyarázhatja. Ehhez hozzájárulhat a vascularis endothelium által termelt különböző contractilis faktorok jelenléte is. Ezek a faktorok az emelkedett tensio értékek miatt hypertóniásokban valószínűleg folyamatosan szabadulnak fel, ezáltal a fal nyomását emelik, ill. egy állandó mérsékelt vasoconstrictiót eredményeznek.

Az acetazolamide-ra adott eltérő dinamikájú választ a következő magyarázhatja: Normális esetben a Diamox gyors, már 2 perc múlva jelentkező véráramlás növekedést okoz. Magas- vérnyomásban szenvedő betegeknél a már meglévő mérsékelt vasoconstrictiót először kompenzálni kell az acetazolamide hatásának, csak ezt követően alakulhat ki a precapillaris vasodilatatio. Ezután a folyamat megegyezik az egészségeseknél megfigyelhetővel, azzal a különbséggel, hogy az érfal átépülése miatt a dilatatio lassabban megy végbe. Valószínű az is, hogy hosszabb időtartamú és/vagy súlyosabb hypertoniában a fal átépülése miatt a CVRC beszűkülése várható. A CVRC és a hypertonia fennállásának ideje között azonban nem találtunk összefüggést. Ez azonban fenntartással fogadható, hiszen a hypertonia időtartama pontosan nem ítélni meg. Feltételezésünk, miszerint a súlyosabb, hosszabb ideje fennálló hypertonia csökkent CVRC-t és ezzel korreláló pathológiás echocardiographia leleteket (pl. megvastagodott bal kamra) okoz, csak részben igazolódott. A magyarázat az lehet, hogy a vékonyabb bal pitvar és aorta fal hamarabb reagál a megnövekedett peripheriás ellenállásra, így pl. hamarabb detektálható a bal pitvar dilatációja.

4.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hypertoniásokban

A nyugalmi áramlási sebesség érték a jobb oldalon, az acetazolamide után 15 perccel mért értékek pedig mindkét oldalon szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hypertoniás csoportban, mint a kontrollokban. A CVRC egyik oldalon sem különbözött lényegesen a két csoport között. A bal és jobb oldali globális CBF szignifikánsan alacsonyabb volt a hypertoniás csoportban, mint a kontroll személyekben. A hypertoniás csoportban bal oldalon alacsonyabb véráramlási sebességet és regionális CBF-t mértünk, mint jobb oldalon, a különbség azonban nem volt szignifikáns. Csak gyenge korrelációt tudtunk kimutatni a Diamox adása után 15 perccel mért áramlási sebesség értékek és az ipsilateralis, megfelelő regionális vérátfolyási értékek (az ipsilateralis ACM által ellátott temporalis és parietalis rCBF) között.

Korábban bizonyítottak tartották, hogy a hypertonia felgyorsítja a normális öregedési folyamatot kísérő CBF csökkenést. Erre utal az is, hogy az agyvérzésnek predilekciós helyei vannak (basalis ganglionok). Bár a folyamat során az egész agyi vasculatura károsodik, valószínű, hogy bizony területek sérülékenyebbek. Ezt a megállapítást támasztja alá Fuji is, aki csökkent regionális agyi vérátáramlást detektált hypertoniás betegek supratentorialis területeiben, főleg a striatumban és a thalamusban, ill. Rodriguez és munkacsoportja is, akik ugyanezt az eredményt találták neurológiailag tünetmentes, kezeletlen hypertoniás betegekben. Fujishima megfigyelései szerint a rCBF leginkább a frontális cortexben és a basalis ganglionokban volt alacsonyabb, mint a kontroll személyekben.

Vizsgálatunk szerint hypertoniásokban a bal félteke paraméterei (áramlási sebesség, vérátfolyás) rosszabbnak bizonyultak, mint az ellenoldali. Nem találtunk pontos adatot az irodalomban arra vonatkozóan, hogy gyakoribb-e a stroke a bal féltekében. A DE-OEC Neurológiai Klinikán 1994. november 1. és 2000. december 31. között kezelt betegek esetén a következő megoszlást találtuk: bal félteke: 877 lágyulás, 223 vérzés; jobb félteke: 606 lágyulás, 198 vérzés. Látható, hogy mind a vérzés, mind a lágyulás gyakoribb volt a bal féltekében. Ennek pontos magyarázata nem ismert, a következőket feltételezzük: jobb oldalon az a. carotis interna a truncus brachiocephalicusból, baloldalon pedig közvetlenül az aortaívből ered. Elképzelhető, hogy jobb oldalon a truncus brachiocephalicus csökkenti, tompítja az egyes szívlökések okozta nyomóerőt, míg bal oldalon ez a „pufferoló” szerep elmarad. Minden pulzushullám lökés hozzájárul az agyi erek károsodásához, s ez sokkal kifejezettebben jelentkezik a hypertoniás betegekben.

Az elmúlt tíz évben számos vizsgálatot végeztek annak eldöntésére, hogy van-e összefüggés a TCD-vel mért sebesség értékek és a SPECT-tel, vagy PET-tel mért CBF értékek között. Az acetazolamide által kiváltott sebesség, ill. CBF növekedés egészséges személyekben jól korrelált egymással, de carotis

stenosisban szenvedő betegeknél ugyanezt az összefüggést nem tudták igazolni. A saját eredményeink szempontjából (gyenge korreláció) a következő lehet a magyarázat: Az a. cerebri mediában mért, acetazolamide hatására bekövetkező emelkedett áramlási sebesség érték a környező terület (kisebb media ágak) sebesség értékeit együttesen reprezentálja. Mivel a hypertonia az egyes ereket valószínűleg eltérő módon károsítja, más lehet a regionalis vasodilatatio. A SPECT vizsgálat értékelésekor felvett ROI-k ("region of interest") anatómiai szempontból nem felelnek meg teljes mértékben az egyes erek által ellátott területnek (pl. ACM). Emiatt olyan határterületek is bekerülhetnek az egyes ROIk-ba, melyek kollaterális keringéséről, ill. Diamox által kiváltott véreloszlás változásáról nincs információnk. Hypertóniás betegeknél tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a betegség mozaikszerű, nem homogén változásokat idéz elő a regionális CBF-ben, így még nehezebb összefüggést találni a két paraméter között.

4.3. TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hypertóniás betegekben

Az utóbbi években előtérbe került az egyik leghosszabb hatású ACE-gátló szer, a cilazapril, mely közepes és súlyos hypertóniások esetén hatásosan csökkenti a vérnyomást. Az irodalmi adatok szerint normalizálja a CVRC-t, csökkenti a vascularis hypertophiát, növeli az agyi erek külső átmérőjét, normalizálja az endothelium funkcióját, antiatheroscleroticus hatással rendelkezik, ill. csökkenti a simaizomsejtek proliferációját.

Tizenkét havi cilazapril kezelés után az otthon mért átlagos középvérnyomás és systolés vérnyomás értékek szignifikánsan csökkentek. Diamox hatására mindkét oldali ACM-ban szignifikánsan nőtt a sebesség cilazapril kezelés előtt és után 6 ill. 12 hónappal, de 1 év után a változás sokkal jelentősebb volt. A 12 havi cilazapril kezelés után mért CVRC eredmény magasabb volt, mint a kiindulási vizsgálatban, a különbség viszont csak megközelítette, de nem érte el a szignifikancia szintjét.

4.4. Vizsgálatok subarachnoidális vérzésben

4.4.1. A hypertonia és a vasospasmus közötti összefüggés

Az aneurysma ruptura eredetű subarachnoidális vérzések kimenetelét alapvetően a beteg felvételi klinikai állapota, ill. a subarachnoidális térbe került vér mennyisége határozza meg. E tényezők mellett feltehetően a betegek életkora és az esetlegesen fennálló korábbi magasvérnyomás betegség is károsan befolyásolja a betegség kimenetelét. Az aneurysmás betegek körében a hypertonia prevalenciája magasabb az átlag populációhoz viszonyítva.

A hypertonia magas előfordulási aránya azt bizonyítja, hogy az aneurysma kialakulásában a hypertoniának etiológiai szerepe lehet, továbbá a korábbiakban részletezett hypertoniás érelváltozások magas arányban fordulnak elő az aneurysmás betegekben, melyek súlyosbíthatják a subarachnoidális vérzés szövődményeit, elsősorban a vasospasmus és a késői ischaemiás károsodás kialakulását.

A vasospasmus a subarachnoidális vérzés egyik legfontosabb szövődménye. A vasospasmus detektálásban a legérzékenyebb módszer a TCD, mely az esetek 70 %-ban jelez kóros áramlást a basalis artériás gyűrűben.

Saveland nem talált különbséget a hypertoniás és nem hypertoniás SAV-as betegeknél a vérzés végső kimenetelében, ugyanakkor több tanulmány igazolta, hogy a hypertonia növeli a betegség kockázatát, ezért fontos prognosztikai jelentősége van.

Munkánkban nem találtunk egyértelmű összefüggést a maximális sebesség értékek (vasospasmus súlyossága) és a hypertonia között. Adataink szerint a vasospasmus gyakorisága – a korábbi, általában multifaktoriális vizsgálatokkal összhangban - elsősorban a vérzés súlyosságával, ill. a beteg osztályra érkezésekor észlelt klinikai állapotával korrelált. Az egyéb tényezők, pl. az életkor, műtéti időzítés, hypertonia, hyperlipidaemia, szintén befolyásolhatja a spasmus kialakulását, de ezt saját vizsgálatunkkal nem tudtuk igazolni. Ebben

valószínűleg szerepet játszik a mintavételi heterogenitás. Betegeink hypertóniások voltak, de a hypertonia időtartamáról és a célszervi elváltozásokról nem állt rendelkezésünkre minden esetben pontos adat, azaz nem tudtuk megítélni a hypertonia súlyosságát.

Elképzeltető viszont, hogy a magas vérnyomás nem játszik komoly szerepet a vasospasmus létrejöttében. Ezt támasztja alá Roganovic is, aki nem talált összefüggést a spasmus és a hypertonia között, sőt a hypertóniához szokott erek esetén nem jelent olyan nagy megterhelést a vasospasmus.

4.4.2. TCD – acetazolamide vizsgálat évekkel a SAV után

Vizsgálatainkban nem találtunk különbséget sem a nyugalmi, sem a Diamox hatására kialakuló maximális sebesség értékben, sem pedig a cerebrovascularis rezervkapacitás mértékében a hypertóniás, ill. a nem hypertóniás csoport között. Eredményeinket valószínűleg az magyarázza, hogy a proliferatív vasculopathia a vasospasmus lezajlását követően teljesen visszafejlődik, és megfelelő idő után (jelen esetben 1-8 év) káros hatását már nem tudjuk kimutatni, azaz nincs hatás a nyugalmi áramlási sebességre és a rezervkapacitásra.

4.5. Hypertóniás migrén betegek vizsgálata transcraniális Dopplerrel

Vizsgálatainkban nem találtunk érdemi eltérést hypertóniás migrén betegek és a kontroll személyek TCD-vel mért nyugalmi áramlási paramétereiben.

Fiatal korban általában nem merül fel a kérdés, az idősebb korosztályban viszont egyre gyakrabban jelent problémát a migrén és hypertonia együttes előfordulása. Az enyhe – közepes hypertonia és a migrén együttes előfordulása valószínűleg véletlenszerű. A kezeletlen hypertonia fokozhatja a migrén rohamok erősségét és gyakoriságát, ill. a fejfájás chronicus, naponta jelentkező fájdalommal is átalakulhat.

Néhány szerző nem talált lényeges különbséget az ACM-ban mért sebesség értékekben migrénese és egészségesek között. Mások magasabb nyugalmi

áramlási sebességet mértek, ill. a sebesség instabilitását mutatták ki. Az emelkedett sebesség hátterében két dolgot feltételeznek. Egyrészt a besugárzott érszakasz csökkent átmérőjét, másrészt az arteriolák szintjén bekövetkező eltérések következtében megváltozott regionális vérátáramlást teszik felelőssé. Több esetben magasabbnak találták a PI-t, melyet a vasoconstrictio magyarázhat, mások viszont a kontrollokéval megegyező értékeket írtak le. Mivel a migrén betegek egy részében a fejfájás mindig azonos oldalon jelentkezik, eltérő lehet a két oldal között a sebességérték. Számos munkacsoport igazolta, hogy a fejfájás oldalán kimutathatóan magasabb a sebesség, mint az ellenoldalon, ugyanakkor mások nem találtak különbséget a két oldal között.

Mivel a vizsgálatainkban résztvevő migrénesek közül csak 4 betegnél jelentkezett mindig azonos oldalon a fájdalom, eleve nem vártunk lényeges különbséget a két oldal között. Ugyanígy hasonló volt a két oldal pulzációs indexe is. A többi vizsgálócsoport is eltérő sebességeket talált, ill. a mi beteganyagunknál a hipertonia is komplikáló tényezőként szerepel. A korábban leírtak szerint a nyugalmi sebesség nem különbözik lényegesen a hipertóniás (nem migrén) betegek és az egészségesek között, azonban egyik saját vizsgálatunkban alacsonyabb sebességet mértünk, s ugyanezt igazolta egy másik munkacsoport is. A fentiek lapján a következő magyarázatokat adhatjuk:

- A sebesség azért van a normális tartományban, mert a gyakran tapasztalt gyorsabb sebességet a hipertonia által okozott érelváltozás ellensúlyozza, azaz a migréneseknél tapasztalt rugalmas, reaktív érrendszer rigidebbé válik. Így emelkedett sebesség helyett „normál” sebesség detektálható, ami jelen helyzetben kórosnak tekinthető.
- Lehetséges, hogy ezekben a betegekben eleve a normális tartományban voltak a sebesség értékek, s csak arról van szó, hogy a magas vérnyomás egyelőre egyáltalán nem károsította – vagy legalábbis nem mérhetően - az érrendszert, tehát tényleg nem beszélhetünk kóros értékekről.

5. ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK LEHETŐSÉGEI

A stroke szempontjából veszélyeztetett hypertoniás betegek komplex átvizsgálást igényelnek. Vizsgálatainkban a SPECT-tel és TCD-vel nyerhető információkat gyűjtöttük össze. A SPECT módszer előnye, hogy alkalmazása során megfelelő regionális adatokat nyerhetünk, ugyanakkor rutinszerű használatának a következők szabnak gátat: ionizáló sugárzás, viszonylag rossz időbeli feloldóképesség, a haemodynamika folyamatos monitorozására nem alkalmas, drága. A TCD vizsgálatnak is számos előnye (jó időbeli feloldás, alacsony költségek, alkalmazása egyszerű, folyamatos monitorozásra alkalmas, korlátlanul ismételhető), ill. hátránya (vastag koponyacsont esetén nem alkalmazható, használata nagyban függ a vizsgáló gyakorlatától, stb.) van. Fontos szempont az is, hogy segítségével kimutathatók, ill. követhetők a különböző betegségekben (pl. a stroke különböző rizikófaktoraiban /hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, stb./) létrejövő érelváltozások.

Mivel a definitív stroke jelenleg még nem kezelhető, a hangsúlyt a megelőzésre kell fektetni. A magas vérnyomásban szenvedőket minél hamarabb át kell vizsgálni, ill. megfelelő, hatékony kezelésben kell részesíteni. Ha lehetséges olyan gyógyszert válasszunk, mely javítja az agyi autoregulációt. A stroke szempontjából különösen nagy kockázatnak kitett hypertoniás betegeket (egyéb stroke rizikó faktor, pl. migrén, korábbi agyi keringési zavar, hyperlipidaemia, dohányzás, orális anticoncipiens, stb). meghatározott időközönként szűrővizsgálatnak kell alávetni.

Vizsgálataink alapján az egyik legígéretesebb eszköz a transcranialis Doppler. A mindennapi diagnosztika részeként alkalmas szűrővizsgálatokra, ill. haemodynamikai tesztek végzésével fontos szerepet játszhat a stroke preventiójában. Alkalmazásával átgondolt, jól megszervezett, „hard endpoint”-

tal rendelkező prospektív vizsgálatok végezhetők, melyek segíthetnek - jelen esetben pl. a hypertonia okozta célszervi károsodások gyakoriságának, súlyosságának pontos feltérképezésében. Lehetőségünk van az alkalmazott vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonyságának követésére, ill. a különböző szerek agyi erekre gyakorolt hatásának további vizsgálatára is. A TCD további előnye, hogy jól kombinálható más módszerekkel, így PET-tel, SPECT-tel, ill. különböző neuropsychológiai vizsgálatokkal. Mivel a magasvérnyomás legkorábban valószínűleg a kognitív funkciókat károsítja, a veszélyeztetett betegcsoportban megfelelően megtervezett neuropsychológiai vizsgálatokat kell végeznünk. A hypertonia agyi erekre gyakorolt hatása miatt a neuropsychológiai tesztek TCD-vel, ill. ha morfológiai eltérésekre van gyanú, képalkotó vizsgálatokkal kell kombinálni.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. **Ficzere A**, Fülesdi B, Káposzta Z, Valikovics A, Juhász A, Pintér N. Cerebrovascular vasoreactivity in hypertensive patients. **Ideggyógyászati Szemle** 1995, 48:297-302
2. **Ficzere A**, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász B, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. A transcranial Doppler study. **J Clin Ultrasound** 1997, 25:383-389. (IF: 0,6)
3. **Ficzere A**, Oláh L. Egyéves cilazapril kezelés hatása hypertóniás betegek agyi vérátáramlási paramétereire. **Ideggyógyászati Szemle** 1998, 51 (3-4): 94-99
4. **Ficzere A**, Varga J, Csáti G, Csiba L. A hypertonia központi idegrendszeri szövődményeit vizsgáló módszerek áttekintése. **Orvosi Hetilap** 2001;26:1385-1391.
5. **Ficzere A**, Csiba L. Functional and structural neuroimaging in hypertension. Hemodynamics, metabolism and cognitive functions in hypertension. A review. **Eur Neurology** 2002, közlésre elfogadva (IF: 1,26)
6. **Ficzere A**, Csiba L. A migrén kezelése hypertóniás és ischaemiás szívbetegség esetében. **Ideggyógyászati Szemle** 2002,55 (12):25-29.
7. **Ficzere A**, Varga J, Galuska L, Szabó S, Magyar T, Csiba L. Correlation between regional cerebral blood flow and blood velocity in hypertensive patients. A transcranial Doppler and SPECT study. **Stroke**, 2002, közlésre benyújtva

Az értekezés témájában megjelent egyéb közlemények:

1. Szabó S, Sheth RN, Novák L, Rózsa L, **Ficzere A**. Cerebrovascular reserv capacity many years following vasospasm due to aneurysmal

subarachnoid hemorrhage. A transcranial Doppler study with acetazolamide test. **Stroke** 1997, 28:2479-2482. (IF: 3,8)

Egyéb közlemények:

1. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, **Ficzere A**, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. **Headache** 1996, 36:323-328. (IF: 1,6)
2. Csiba L, Valikovics A, Fülesdi B, **Ficzere A**, Kerényi L. Noninvasive diagnosis of impairment of cerebral hemodynamics in patients with stroke-risk factors. In: **New Trends in cerebral hemodynamics and neurosonology**, ed: Klingelhöfer, Bartels, Ringelstein, Amsterdam, 1997, 576-583
3. Kerényi L, Fülesdi B, **Ficzere A**, Káposzta Z, Valikovics A, Paragh Gy, Csiba L. cerebrovascular reserve capacity in patients with hyperlipidemia. **J Clin Ultrasound** 2000, 28:115-121. (IF: 0,6)
4. Magyar T, Valikovics A, Bereczki D, **Ficzere A**, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during psychiacal exercise. **Cerebrovasc Dis** 2001;12(3): 186-191. (IF: 1,16)
5. Garai I, Varga J, Szomják E, Tóth Cs, Bánk J, **Ficzere A**, Olvasztó S, Galuska L: Quantitative assessment of blood flow reserve using 99mTc-HMPAO in carotid stenosis. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002; Feb;29(2):216-20. (IF: 3,9)
6. Settakis G, Páll D, **Ficzere A**, Siró P, Katona É, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzésvisszatartásos teszttel hypertóniás és egészséges serdülőkben- előzetes eredmények. **Orvosi Hetilap**, 2002, közlésre benyújtva.

Impakt faktor: 12,92

Abstractok

1. Csiba L, Valikovics A, **Ficzere A**, Káposzta Z, Fülesdi B, Bereczki D. Hemispheric assymetry in vasomotor reactivity of chronic hypertensive patients without any neurological deficit or signs. **Cerebrovasc Dis** 1994;4(Suppl 3):10.
2. Csiba L, **Ficzere A**, Valikovics A, Bereczki D, Fülesdi B. Decreased vasomotor reactivity in chronic hypertensive patients. Correlation with the severity of fypertension. **Cerebrovasc Dis** 1994;4:256.
3. **Ficzere A**, Fülesdi B, Valikovics A, Toyota A, Csiba L. Hypercholesterinaemiás betegek TCD vizsgálata acetazolamide provokáció során. **Ideggy Szle** 1995;48(9-10)329.
4. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Bereczki D, Káposzta Z, **Ficzere A**, Csiba L. A TCD szerepe a migraine diagnosztikájában. **Ideggy Szle** 1995;48(9-10)329.
5. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, **Ficzere A**, Kiss E, Csiba L. Change of vasomotor reactivity in immunological disorders. **Eur J Neurol** 1995;2(Suppl 1) 52.
6. Csiba L, Valioivics A, **Ficzere A**, Fülesdi B. Acetazolamide-induced (Az) blood velocity changes of MCA in control subjects and in different stroke-prone disease. **Cerebrovasc Dis** 1995;5(Suppl 4)239.
7. Csiba L, Valikovics A, **Ficzere A**, Káposzta Z, Fülesdi B, Bereczki D. Consequences of chronic hypertension on the brain arterioles: the significance of decreased vasoreactivity. **Eur J Neurol** 1995;2(Suppl 2):20-21.
8. Munkácsy Cs, Valikovics A, **Ficzere A**, Oláh L, Fülesdi B. The frequency of stenotic carotid disease in patients with severe heart disease. **European J Neurology** 1995;2(suppl 2):52.

9. Csiba L, Magyar T, Valikovics A, Oláh L, **Ficzere A**. Hemodynamic and neuropsychological correlates in symptom-free hypertension. **Cerebrovasc Dis** 1999;9(Suppl 2):37.
10. **Ficzere A**, Varga J, Sikula J, Galuska L, Csiba L. Brain function in hypertension. A review. Simultaneous transcranial Doppler and SPECT study during acetazolamide provocation in hypertensive patients. **Cerebrovasc Dis**
11. Varga J, **Ficzere A**, Garai I, Csiba L, Galuska L. Quantitative imaging of cerebral blood flow using HMPAO. **European J Nucl Medicine** 2000;8(27)1103.

