

Egyetemi Doktori (Ph.D.) Értekezés

Neurosonológiai vizsgálatok a stroke rizikófaktoraiban

Dr. Magyar Mária Tünde



Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Neurológiai Klinika

2003

Témavezető: Prof. Dr. Csiba László

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	8
2.1. A VIZSGÁLATAINKHOZ KAPCSOLÓDÓ NEUROSONOLÓGIAI MÓDSZEREK ÁTTEKINTÉSE	8
2.1.1. A nyaki nagyerek ultrahang vizsgálata.....	8
2.1.2. Az intracranialis erek vizsgálata	9
2.2. A NYAKI NAGYEREK FÖLÖTTI AUSCULTATIO ÉS A CAROTIS DUPLEX ULTRAHANG	11
2.3. A HYPERTONIA ÉS A FTCD.....	12
2.4. A HYPERLIPIDAEMIA ÉS AZ IMT.....	13
2.5. AZ ARTERIA CAROTISOK OCCLUSIV BETEGSÉGEI FIATALKORBAN	14
3. MÓDSZEREK ÉS VIZSGÁLATI CSOPORTOK.....	16
3.1. MÓDSZEREK.....	16
3.1.1. Auscultatio a nyaki nagyerek fölött	16
3.1.2. Színkódolt carotis duplex vizsgálat.....	16
3.1.3. Intima-media vastagság mérés	17
3.1.4. Kerékpár ergometriával kombinált fTCD.....	18
3.1.5. Laboratóriumi módszerek.....	19
3.2. VIZSGÁLATI CSOPORTOK.....	20
3.2.1. Hallgatóság a nyaki nagyerek fölött	20
3.2.2. Vizsgálatok hypertóniában	20
3.2.3. Fiatalkori hyperlipidaemia.....	21
3.2.4. Vizsgálatok fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban.....	22
3.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS	22
4. EREDMÉNYEK.....	24
4.1. A NYAKI NAGYEREK FÖLÖTTI AUSCULTATIO ÉS A CAROTIS DUPLEX EREDMÉNYÉNEK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA	24
4.2. A HYPERTONIÁS VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI	25
4.3. FIATALKORI HYPERLIPIDAEMIÁBAN VÉGZETT VIZSGÁLATAINK EREDMÉNYEI	30
4.4. EREDMÉNYEK FIATALKORI CAROTIS STENOSISBAN ÉS OCCLUSIÓBAN	36

5. MEGBESZÉLÉS.....	42
5.1. A NYAKI NAGYEREK FÖLÖTTI AUSCULTATIO EREDMÉNYÉNEK ÉRTÉKELÉSE	42
5.2. KERÉKPÁR ERGOMETRIÁVAL KOMBINÁLT FTCD VIZSGÁLAT HYPERTONIÁS SZEMÉLYEKEN	43
5.3. VIZSGÁLATOK FIATALKORI HYPERLIPIDAEMIÁBAN	46
5.4. FIATALKORI CAROTIS STENOSISBAN ÉS OCCLUSIÓBAN KAPOTT EREDMÉNYEINK ÉRTÉKELÉSE	48
6. ÖSSZEFOGLALÁS.....	50
6. SUMMARY	51
7. IRODALOM.....	52
7.1. HIVATKOZÁSOK	52
7.2. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ TELJES TERJEDELMŰ KÖZLEMÉNYEK	64
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	65
9. FÜGGELÉK.....	66

Rövidítések jegyzéke

ACC: arteria carotis communis
ACE: arteria carotis externa
ACI: arteria carotis interna
ApoA1: apolipoprotein A1
ApoB: apolipoprotein B
BHI: breath holding index, légzés visszatartásos index
BMI: body mass index, testtömeg-index
Chol: koleszterin
CRP: C-reaktív protein
etCO₂: end-tidal CO₂ (kilégzésvégi CO₂ nyomás)
fTCD: funkcionális transcranialis Doppler
Fvs: fehérvérsejtszám
HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol
HT: hypertóniás csoport
Htc: hematocrit
IMT: intima-media thickness, intima-media vastagság
LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol
Lp(a): lipoprotein (a)
Mtsa: munkatársa
Mtsai: munkatársai
PCO₂: parciális CO₂ nyomás
RR: vérnyomás
TCD: transcranialis Doppler
Tg: triglycerid
Vvt: vörösvértestszám

1. Bevezetés, célkitűzések

A cerebrovascularis betegség az iparilag fejlett országokban és Magyarországon is népbetegségnek számít, az egyik legfontosabb olyan kórkép, amely után a beteg tartós ápolásra szorul (Bonita és mtsai 1990). A kialakult akut stroke kezelésére eredményes eljárások nem minden beteg esetében alkalmazhatók rutinszerűen, hatékonyságuk kicsi (Adams és mtsai 1996, NINDS 1995, IST 1997, CAST 1997, Stroke Units Trialists' Collaboration 1997 és 2000). A betegség akut fázisát túlélve a betegek életkilátásai jelentősen rosszabbak, mint a hasonló korú egészséges személyeké (Bonita 1992). Bár a cerebrovascularis betegségek mortalitása Magyarországon 1980-tól enyhén csökken, még mindig jóval az Európai Unió átlag fölött van: míg az Európai Unió országaiban a 0-64 év közötti korcsoportban a cerebrovascularis betegségek standardizált halálozási arányszáma 10-20/100000 lakos, addig ez a szám hazánkban 37/100000 fő. A betegség jelentősen érinti a fiatalabb korcsoportot is (WHO 2002). A cerebrovascularis betegségek morbiditásának csökkenése az elsődleges, mortalitásának csökkenése az elsődleges és másodlagos prevenció hatékonyságának növelésétől várható.

Az elsődleges prevenció célja a stroke megelőzése a kockázati tényezők felismerésével és megfelelő kezelésével (Gorelick és mtsai 1999, Gorelick 2002, Goldstein és mtsai 2001). Az „American Heart Association” szerint a stroke rizikó állapotok egy része nem befolyásolható, más része befolyásolható, vagy kezelhető. A nem befolyásolható kockázati állapotok közé tartozik az életkor, a nem, bizonyos etnikumok és a stroke tekintetében pozitív családi anamnesis. A legjelentősebb befolyásolható rizikófaktorok a hipertónia, a dohányzás, a diabetes mellitus, a carotis stenosis, a hyperlipidaemia, a pitvarfibrillatio és azok a további szívbetegségek, amelyekben a szív embóliaforrásként szerepelhet. A potenciálisan befolyásolható kockázati tényezők az obesitas, az egészségtelen táplálkozás, a fizikai inaktivitás, az alkohol és drog abusus, az anticoncipienszek szedése, a hyperhomocysteinaemia, és egyes hypercoagulabilitással járó betegségek (Goldstein és mtsai 2001). A klasszikus kockázati faktorokkal egyes irodalmi adatok szerint a cardiovascularis betegségeknek csak mintegy 50%-a hozható összefüggésbe (Braunwald 1997), tehát más tényezőknek is jelentős szerepe lehet.

Az arteria carotisok atheroscleroticus elváltozása a stroke egyik legfontosabb rizikófaktor (Goldstein és mtsai 2001). Az a gondolat, hogy az atherosclerosis pathogenesisében a gyulladásnak szerepe lehet, már a XIX. században felvetődött (Virchow 1865), és újra előtérbe került az 1960-as években, amikor fénymikroszkópos vizsgálatokkal az arteriák falában az atheromák környezetében lymphocytákat találtak (Schwartz és mtsai 1962). Azóta számos tanulmány született a gyulladás atherosclerosisban betöltött szerepéről (Ross 1999, Libby 2000).

Célkitűzések:

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

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

2. Fiatal, kezeletlen hypertoniás betegeken eddig még nem alkalmazott funkcionális transcranialis Doppler (fTCD) módszerrel, kérekpár ergometriával kombinált TCD-vel, a fizikai terhelés során bekövetkező hemodinamikai paramétereket monitoroztuk. Célkitűzésünk az volt, hogy *fiziológiás stimulust* alkalmazva, a véráramlási paraméterek változásából következtessünk a cerebrális arteriolák dilatációképességére, és annak esetleges károsodására hypertoniában. Korábban egészséges személyeken már végeztek hasonló vizsgálatokat (Jorgensen és mtsai 1992, Jorgensen 1995, Moraine és mtsai 1993, Linkis és mtsai 1995).

a. Kezeletlen hypertoniás személyeken, valamint hasonló korú egészséges személyeken mi alkalmaztuk először a fenti fTCD tesztet. Feltételeztük, hogy vizsgálati módszerünk segítségével a stroke egyik legfontosabb rizikófaktorában, a hypertoniában, a fizikai terhelés

során bekövetkező hemodinamikai paraméterek változásából következtetni tudunk a cerebrális arteriolák károsodására.

b. A hypertonia korai stádiumában a megfelelő antihypertensív terápia normalizálhatja a korábban károsodott cerebrális autoregulációt (Kuriyama és mtsai 1989). A korábban kezeletlen, frissen diagnosztizált hypertoniás betegek egy részén 3 év múlva újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatot. Előzetes eredményeinkkel arra a kérdésre kerestünk választ, hogy 3 év megfelelő vagy nem megfelelő antihypertensív terápia a fizikai terhelés hatására bekövetkező hemodinamikai paraméterek változását befolyásolja-e, és ebből lehet-e következtetni az arteriolák rugalmasságának változására?

3. Az emelkedett serum lipid értékek szerepe a carotis stenosis kialakulásában az irodalmi adatok alapján ellentmondásos. Az erek ultrahanggal mért intima-media vastagságának (IMT) növekedése az atherosclerosis korai jelzője. Az volt a kérdésünk, hogy van-e szerepe a lipideknek az arteria carotis communis IMT-nek növekedésében? Az életkor IMT-re gyakorolt progresszív hatása ismert. Az életkor additív hatásának csökkentése céljából fiatal, 55 év alatti hyperlipidaemiás betegeket vizsgáltunk. Elsődleges célunk a lipidek szerepének meghatározása volt az IMT növekedésében, ezért olyan betegeket is vizsgáltunk, akiknek extrém magas serum lipidértékeik voltak.

4. Fiatal, 55 év alatti, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő betegeken a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorokon kívül a fiataalkori atherosclerosis lehetséges egyéb rizikótényezőit is kerestük. Olyan faktorokat kerestünk, amelyek jelen vannak a fiataalkori carotis atherosclerosisban, és annak potenciális kiváltói lehetnek.

- Feltételeztük, hogy fiataalkori atherosclerosisban a gyulladásos reakciónak szerepe lehet és a gyulladásos faktorok szintje emelkedett.
- Felvetettük, hogy a korai carotis atherosclerosisnak az LDL (low density lipoprotein) csökkent oxidatív rezisztenciája független rizikófaktor.
- Vizsgáltuk a plasma homocystein szint és a carotis atherosclerosis összefüggését.
- Az arteria carotis communis IMT növekedése a generalizált atherosclerosis korai jelzője (Davis és mtsai 1999, 2001). Azt is vizsgáltuk, hogy az arteria carotis communis IMT-je emelkedett-e azokban a fiatal betegeken, akik az arteria carotis interna occlusiv megbetegedésében szenvednek.

2. Irodalmi áttekintés

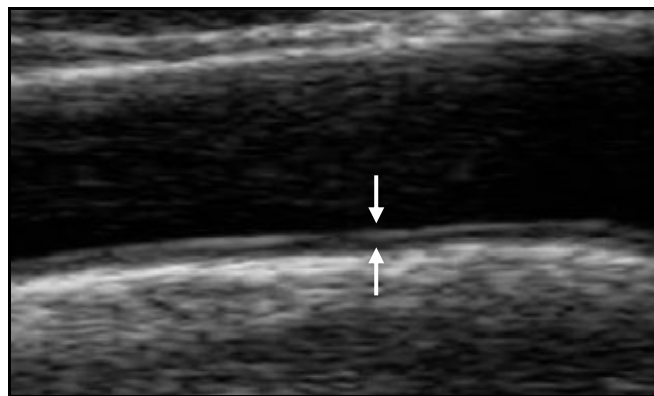
2.1. A vizsgálatainkhoz kapcsolódó neurosonológiai módszerek áttekintése

2.1.1. A nyaki nagyerek ultrahang vizsgálata

2.1.1.1. B-mód technika

Echoimpulzus módszeren alapul: 7,5 és 10 MHz-es transducereket alkalmazva a nyaki nagyerekről kétdimenziós fekete-fehér felvétel készíthető. Segítségével az arteria carotisok nyaki szakaszának anatómiai sajátosságait vizsgálhatjuk, valamint az erek átmérőjének (hypoplasia, dilatatio) és lefutásának (kinking, coiling) rendellenességeit is. Adatot nyerünk a stenosis helyéről, súlyosságáról, ill. a stenosist okozó elváltozás jellegéről, a plaque tulajdonságairól (Widder 1999, Bartels 1999, Csiba 1990).

Jó felbontású nagyított és kimerevített képeken a nyaki nagyerek *intima-media vastagsága* is mérhető, ami a lumentől nézve az első (lumen-intima határ) és a második echogén réteg (az adventitia felső rétege) közötti távolságot jelenti (Howard és mtsai 1993, Kanters és mtsai 1997, Rosfors és mtsai 1998, Simon és mtsai 2002) (1. ábra). Az ultrahanggal mért IMT növekedése az atherosclerosis korai jelzője (Zuriek és mtsai 2000).



1. ábra Nagyított és kimerevített B-mód ultrahang kép. A lumen-intima határ és az adventitia felső rétege közötti távolság az intima-media vastagság. A nyíl vége az IMT-t jelöli.

2.1.1.2. Duplex módszer

Egyesíti a B-mód és a pulzáló-Doppler vizsgálati technikákat: a transducer mindkét vizsgálathoz szükséges egységet tartalmazza, így a B-mód kép alapján választott érszakaszon áramlási paraméterek mérhetők a Doppler technika alkalmazásával. A B-mód vizsgálattal

nyert adatok mellett az áramlás regisztrálásával információt kapunk az áramlás irányáról, a spektrum alakjáról, a hullámforma megváltozásáról (turbulens áramlás). A numerikusan meghatározható áramlási paraméterek (systolés csúcssebesség, végdiastolés sebesség, átlagsebesség) segítségével a stenosis súlyosságát határozzuk meg (Bray és mtsa 1995, Widder 1999, Bartels 1999).

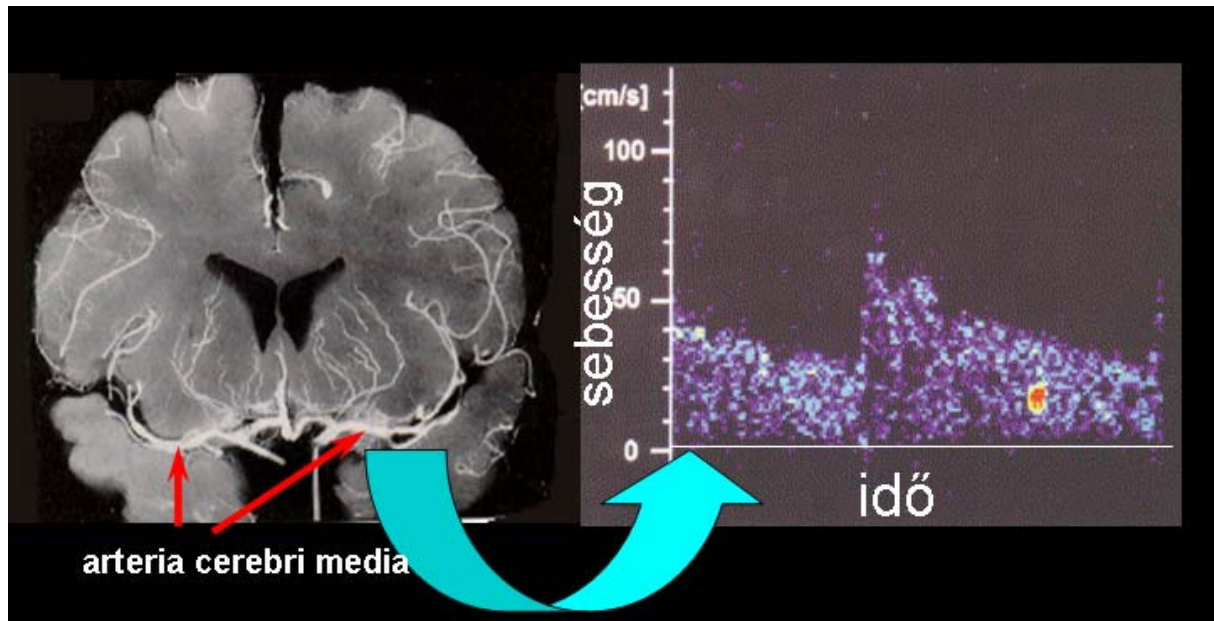
2.1.1.3. Színkódolt (color-coded) duplex technika

A színkódolás az áramló vörösvértestekről visszaverődő ultrahang hullámok sebességétől függ. A nemzetközi alkalmazás szerint a szondához közeledő áramlás vörös, az attól távolodó áramlás kék színben tűnik fel. A módszer előnye, hogy a kisebb erek is könnyebben észrevehetők, és egyszerre hosszabb érszakasz vizsgálható. A színváltozás alapján a kóros irányú áramlás, a turbulencia, a stenosis előtti és mögötti áramlási viszonyok pontosabban megítélhetők (Widder 1999, Bartels 1999).

2.1.2. Az intracranialis erek vizsgálata

2.1.2.1. Transcranialis Doppler (TCD)

Az elmúlt évtizedben a cerebrális erek diagnosztikájában széles körben elterjedt a transcranialis Doppler használata, melynek révén lehetővé vált a nagy basalis intracranialis arteriákban áramló vér áramlási sebességének nem invazív úton történő mérése (Aaslid és mtsai 1982, Ackerstaff és mtsai 1990, Ringelstein és mtsai 1990) (2. ábra). A módszer pulzációs Doppler elven működik, 1 és 2 MHz-es transducer segítségével például az os temporale elvékonyodott területein át („temporalis ablak”) az adott intracranialis ér véráramlási paraméterei mérhetők, bizonyos esetekben stenosisa, illetve occlusiója diagnosztizálható. Az egyes erek identifikálásában a szonda pozíciója, a véráramlás iránya és a vizsgálati mélység ad támpontot.



2. ábra Transcranialis Doppler

2.1.2.2. Funkcionális transcranialis Doppler (fTCD)

A TCD-vel nemcsak az agyi erek nyugalmi véráramlási paramétereit regisztrálhatjuk, de az agyi vérkeringést befolyásoló ún. provokációs tesztek hatására létrejövő véráramlási sebességváltozásokat is tanulmányozhatjuk. A leggyakrabban alkalmazott kémiai provokációs tesztek, amelyek a vér partialis CO_2 nyomásának növelésével a cerebrális arteriolák dilatációját okozzák, a CO_2 inhalatio, az acetazolamid terhelés és az apnoe teszt (Widder és mtsai 1986, Piepgras és mtsai 1990, Markus és mtsai 1992, Fülesdi és mtsai 1997, Pánczél és mtsai 1999, Oláh és mtsai 2000). Hatásukra az arteriolák dilatálódnak, a rezisztencia csökken, az agyi nagyerekben - így az arteria cerebri mediában is - nő a véráramlási sebesség. A hyperventilatio a vér partialis CO_2 nyomásának csökkenését okozza, ami a rezisztenciaerek vasoconstrictióját, következményesen az arteria cerebri mediában a véráramlási sebesség csökkenését eredményezi (Malatino és mtsai 1992). A sebességváltozás TCD-vel könnyen, egyszerűen monitorozható. A maximális véráramlási sebességnövekedésnek a nyugalmi sebesség %-ában való kifejezése a *cerebrovascularis rezervkapacitás (CRC)*, ami a cerebrális arteriolák tágulékonyágát jellemzi (Dahl és mtsai 1992, Kleiser és mtsai 1994, Gur és mtsai 1996).

$$CRC = ((v_{\text{maximális}}/v_{\text{nyugalmi}}) - v_{\text{nyugalmi}}) * 100$$

CRC: cerebrovascularis rezervkapacitás

$v_{\text{maximális}}$: a provokációs teszt közben mért maximális véráramlási átlagsebesség

v_{nyugalmi} : nyugalmi átlagsebesség

Az arteriolák rugalmasságát jellemző másik index a CO_2 -reaktivitás, ami a provokációs teszt közben mért egységnyi kilégzésvégi (end-tidal) térfogatszázalék CO_2 (et CO_2) növekedésre eső átlagsebesség-növekedést jelent (az et CO_2 változást lehet Hgmm-ben, vagy KPa-ban is kifejezni) (Widder és mtsai 1986, Kleiser és mtsai 1994). Fontos a fentieket vizsgálnunk, mert ismert tény, hogy az agyi arteriolák dilatációképességének csökkenésével a stroke kialakulásának rizikója nő (Yonas és mtsai 1993, Gur és mtsai 1996).

$$CO_2\text{-reaktivitás} = \Delta v_{\text{átlag}} / \Delta \text{et}CO_2$$

$\Delta v_{\text{átlag}}$: a provokációs teszt közben mért átlagsebesség-változás

$\Delta \text{et}CO_2$: a provokációs teszt közben mért et CO_2 -változás

2.2. A nyaki nagyerek fölötti auscultatio és a carotis duplex ultrahang

Az arteria carotisok occlusiv megbetegedése az ischaemiás stroke egyik fő rizikótényezője (Gorelick és mtsai 1999, Goldstein és mtsai 1999). Carotis endarterectomiával, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, symptomás arteria carotis stenosisban a recurrens stroke megelőzhető (NASCET 1991, ECST 1991, Farrell és mtsai 1998).

Ha a beteg fizikális vizsgálatkor auscultatióval a nyaki nagyerek fölött zörejt hallunk, akkor az arteria carotisok stenosisára kell gondolnunk. Keagy és mtsai vizsgálata szerint 50%-nál súlyosabb carotis stenosisok esetében 79%-ban volt zörejt a carotisok fölött, és a vizsgálat specificitása 65% volt (1983). Egy másik tanulmányban, súlyos carotis interna stenosisban az auscultatio szenzitivitását 63%-nak, specificitását 61%-nak írták le (Sauve és mtsai 1994). Lusiani és mtsai szerint az 50%-nál súlyosabb carotis stenosisok esetében csak a betegek 16%-ának volt zöreje a nyaki nagyerek fölött (1985). A fenti eredmények alapján feltétlenül szükséges látszott a módszer megbízhatóságának ellenőrzése.

Nem invazív, viszonylag egyszerű és gyors módszerrel, a színekódolt carotis duplex ultrahanggal a nyaki nagyerek atheroscleroticus megbetegedései nagy biztonsággal diagnosztizálhatók és a nemzetközi kritériumoknak megfelelően a stenosis mértéke megállapítható (Bray és mtsai 1995, Widder 1999, Bartels 1999). A carotis ultrahang ma már a legtöbb centrumban hozzáférhető diagnosztikai módszer.

2.3. A hypertonia és a fTCD

A hypertonia a cardiovascularis és a cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb kockázati tényezője. Epidemiológiai tanulmányok bizonyítják a stroke és a hypertonia incidenciája között az összefüggést (Wolf 1999). A hypertonia korai felismerése és kezelése fontos feladat, mert ezzel a stroke incidenciája csökkenthető (SHEP 1991, Fujii és mtsai 1992, Psaty és mtsai 1997). Az évek óta fennálló hypertonia a kiserek falának átépülését (remodeling) eredményezi (Mayhan és mtsai 1987), ennek következtében azok rugalmassága csökken, ami a cerebralis autoregulatio károsodását okozza (Fujii és mtsai 1990, Nobili és mtsai 1993, Cho és mtsai 1997). A hypertonia korai fázisában az agyi vérátáramlás és az azzal arányos véráramlási sebesség közel azonos a hasonló korú egészséges csoportéval (Strandgaard és mtsai 1973, Rodrigues és mtsai 1987, Settakis és mtsai 2003). Ezért hypertóniában is különböző provokációs tesztek alkalmaznak a cerebralis arteriolák dilatációs vagy vasoconstrictiós képességének mérésére. A provokációs tesztek által kiváltott véráramlási sebességváltozás a basalis agyi arteriákban TCD-vel mérhető.

A cerebralis arteriolák tágulékonyságának meghatározására korábban kémiai ingereket alkalmaztak. Acetazolamid terheléses vizsgálat alapján megállapítható, hogy a cerebrovascularis rezervkapacitás hypertóniában csökkent (Ficzere és mtsai 1997). Más vizsgálatok szerint hypertóniában a CO₂-reaktivitás is csökkent (Maeda és mtsai 1994, Lipsitz és mtsai 2000). Troisi és mtsai kezeletlen hypertóniásokon a légzésvisszatartás során alacsonyabb BHI-t (breath holding index: a légzésvisszatartás során bekövetkező százalékos átlagsebesség-növekedés osztva az idővel, ameddig a beteg képes visszatartani a lélegzetét) írtak le, mint az egészséges kontroll csoportban (1998). A tesztek fontosságát az adja, hogy az agyi arteriolák rugalmasságának csökkenésével a stroke kialakulásának rizikója nő (Yonas és mtsai 1993, Gur és mtsai 1996). Más tanulmányok arra utalnak, hogy a hypertonia korai

stádiumában a megfelelő antihypertensiv therápia normalizálhatja a korábban károsodott cerebrális autoregulációt (Kuriyama és mtsai 1989, Troisi és mtsai 1998), tehát a korai kockázati állapot felismerése, és a hypertonia megfelelő kezelése fontos.

2.4. A hyperlipidaemia és az IMT

A cardiovascularis betegségek megelőzésére a serum lipidszintek mérése és csökkentése a rutin klinikai gyakorlat része (ATP III, 2001). A cholesterinszint és a coronariabetegségek morbiditása közötti összefüggés elfogadott tény, és az is ismert, hogy akut myocardium infarctust követően a serum cholesterinszint csökkentésével az ischaemiás stroke kialakulásának valószínűsége csökkenthető (Plehn és mtsai 1999). Az emelkedett serum lipidszintek szerepe a cerebrovascularis betegségek rizikójában viszont kevésbé tisztázott, egymásnak ellentmondó irodalmi adatok jelentek meg (Prospective Studies Collaboration 1995, Iso és mtsai 1989, Mihálka és mtsai 2000).

A carotis stenosis súlyosságának növekedésével az ischaemiás stroke kialakulásának rizikója is nő (Autret és mtsai 1987). Angiographiával végzett vizsgálatok alapján a carotis stenosis és a serum lipidértékek összefüggése kérdéses volt (Terrence és mtsai 1983, Ford és mtsai 1985). Egy másik, carotis ultrahanggal végzett vizsgálatban, Gronholdt a lipidek közül az emelkedett LDL-C-t (low density lipoprotein-cholesterol) tartotta leginkább a carotis stenosis rizikótényezőjének (1999).

Az arteria carotis communis IMT növekedése az atherosclerosis korai jelzője (Zuriek és mtsai 2000). Az IMT könnyen mérhető carotis duplex ultrahanggal a B-mód kép alapján (Howard és mtsai 1993, Kanters és mtsai 1997, Rosfors és mtsai 1998, Simon és mtsai 2002). Az IMT és a cardiovascularis rizikófaktorok közötti kapcsolatot számos tanulmányban vizsgálták, ismert az életkor, a hypertonia, a dohányzás, az akut cardiovascularis események és az emelkedett IMT közötti pozitív korreláció (Howard és mtsai 1993, Zanchetti és mtsai 1998, Salonen és mtsai 1991, Baldassarre és mtsai 2000, Csányi és mtsai 2001, Páll és mtsai 2003). 12 éves prospektív vizsgálatban igazolták, hogy a cardiovascularis rizikófaktorok az arteria carotis communis IMT-nek növekedését okozzák (Chambless és mtsai 2002). Az IMT és a lipidszintek közötti összefüggés azonban kérdéses. Az egyik vizsgálatban az IMT szignifikánsan korrelált az LDL-C, és triglycerid szintekkel, és inverz módon a HDL-C (high

density lipoprotein-cholesterol) szinttel (Wang és mtsai 2002). Más tanulmányban nem volt összefüggés az éhgyomri LDL-C és az IMT között, ugyanakkor a triglycerid jó korrelációt mutatott az IMT-vel (Boquist és mtsai 1999). Zanchetti 500 hypertóniás betegen végzett vizsgálatban nem talált kapcsolatot az IMT és a lipidparaméterek között (Zanchetti és mtsai 2001). Enyhe – közepesen súlyos hypercholesterinaemiában Saba és mtsai sem találtak kapcsolatot a koleszterinszint és az arteria carotis communis IMT-nek növekedése között (1999). Weber 500 egészséges férfi 10 éves követéses vizsgálatában sem volt összefüggés az IMT és a koleszterinszint között (2002).

Populációs vizsgálatokban is ellentmondó eredmények születtek. A Muscatine vizsgálatban a koleszterinszint és a triglyceridszint is pozitív korrelációt mutatott az IMT-vel (Davis és mtsai 2001). A Tromso vizsgálatban a koleszterin független rizikótényezője volt az IMT növekedésének, míg a triglycerid csak a nőkben volt rizikófaktor (Stensland-Bugge és mtsai 2001). A Framingham vizsgálatban viszont nem volt összefüggés a koleszterinszint és az IMT között (Fox és mtsai 2003).

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

2.5. Az arteria carotisok occlusiv betegségei fiatalokban

Az arteria carotisok stenosisa az ischaemiás stroke rizikótényezője (Goldstein és mtsai 2001). A carotis atherosclerosis gyakorisága az életkor előrehaladásával nő (Zimarino és mtsai 2001). Ghilardi 16000, 55 év fölötti beteg vizsgálata alapján azt találta, hogy az esetek 90%-ában a carotisokon atheroscleroticus laesio van (1994). Felvetődik tehát, hogy idős betegeket vizsgálva az életkor elfedi az egyéb rizikófaktorok szerepét az atherogenesisben. Másrészről a klasszikus kockázati faktorokkal egyes irodalmi adatok szerint a cardiovascularis betegségeknek csak mintegy 50%-a hozható összefüggésbe (Braunwald 1997), tehát más tényezőknek is jelentős szerepe lehet.

A gyulladás szerepe az atherosclerosis pathogenesisében az 1960-as években került előtérbe, amikor fénymikroszkópos vizsgálatokkal az arteriák falában az atheromák környezetében lymphocytákat találtak (Schwartz és mtsa 1962). A systemás gyulladásos reakciót a

vérplasmában számos inflammatoricus marker (fehérvérsejtszám, fibrinogén, C-reaktív protein, serum amyloid A, interleukin-6) szintjének emelkedése jelzi. A CRP például kötődik a bakteriális polysaccharidhoz (Volanakis és mtsai 1971), fokozza a phagocytosist és complementet aktivál (Claus és mtsai 1977). Az aggregált CRP in vitro szelektíven kötődik az LDL-hez (de Beer és mtsai 1982). Valamennyi említett tényezőnek szerepe lehet az atherogenesisben. Egy korábbi vizsgálatban az emelkedett serum CRP és az arteria carotis communis IMT között pozitív korrelációt mutattak ki (Winbeck és mtsai 2002). A fiatalkori atherosclerosisban a gyulladásos reakciónak szerepe lehet, és a gyulladásos faktorok szintje emelkedik (Gorelick 2002).

A plaque nem celluláris komponense elsősorban az LDL. Az atherosclerosis kezdeti lépésekor az oxidált lipoproteinek az adhéziós molekulák és cytokinek expresszáldását fokozhatják (Libby 2000). Az oxidált LDL a monocyták és a T lymphocyták chemotaxinja lehet, indukálhatja az endothelsejtekben az adhéziós molekulák és a növekedési faktorok expresszióját, amelyek a nem differenciált simaizomsejtek migrációját és proliferációját fokozzák (Pentikainen és mtsai 2000). A korai carotis atherosclerosisnak az LDL csökkent oxidatív rezisztenciája rizikófaktor lehet (Berezki és mtsai 2001).

3. Módszerek és vizsgálati csoportok

3.1. Módszerek

3.1.1. Auscultatio a nyaki nagyerek fölött

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

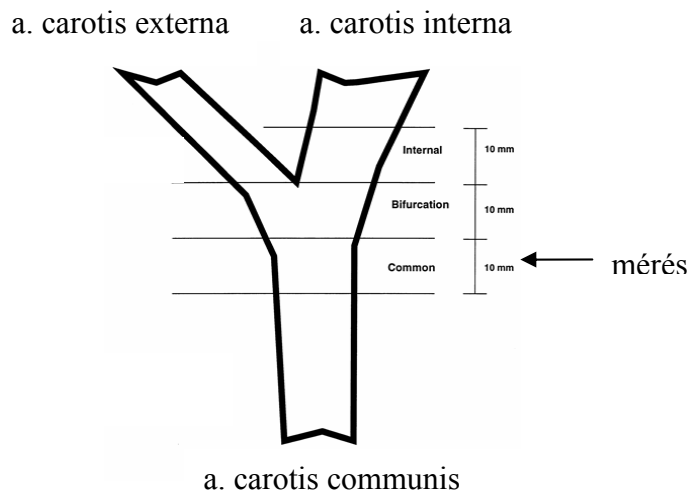
3.1.2. Színkódolt carotis duplex vizsgálat

A nyaki nagyereket 7,5 MHz-es lineáris szondával, Münsterben Sonos 2500 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA), Debrecenben Sonos 2000 (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) color duplex ultrahang készülékkel vizsgáltuk. A duplex ultrahang során a vizsgált erekről longitudinális és transzverzális B-mód felvételeket készítettünk, valamint az arteria carotis communisban, a maximális stenosis helyén és az arteria carotis internában systolés csúcssebességet és végdiastolés sebességet mértünk. A vizsgálatról minden esetben videofelvételt készítettünk. A stenosis mértékét 10%-os kategóriákban írtuk le a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján (Bray és mtsa 1995, Görtler és mtsai 1996, Carpenter és mtsai 1996). A kevesebb, mint 50%-os stenosist okozó szűkületek klasszifikálását a B-mód képen mért lumenredukció alapján végeztük. 50%-os stenosisnak a maximális stenosis helyén mért 120 cm/s-os systolés csúcssebességet tekintettük. Indirekt hemodinamikai jelek (a stenosis maximumán az áramlási spektrumban turbulens áramlás, poststenoticusan csökkent áramlási sebesség, a kétoldali arteria carotis communisban pulzációs indexében mért asymmetria) jelenléte esetén 80%-osnál súlyosabb stenosist írtunk le. Occlusiót akkor diagnosztizáltunk, amikor a vizsgált érben a stenosistól distalisan nem volt áramlás detektálható, és jelen voltak az occlusióra jellemző indirekt hemodinamikai kritériumok (fordított áramlás az arteria ophthalmicában) is. Ezen kívül a periorbitalis erek Doppler vizsgálatát 8 MHz-es, az intracranialis erek vizsgálatát - beleértve az arteria carotis interna intracranialis szakaszát is - Multidop X (DWL, Sipplingen, Germany) készülékkel, 2 MHz-es szonda segítségével végeztük.

3.1.3. Intima-media vastagság mérés

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

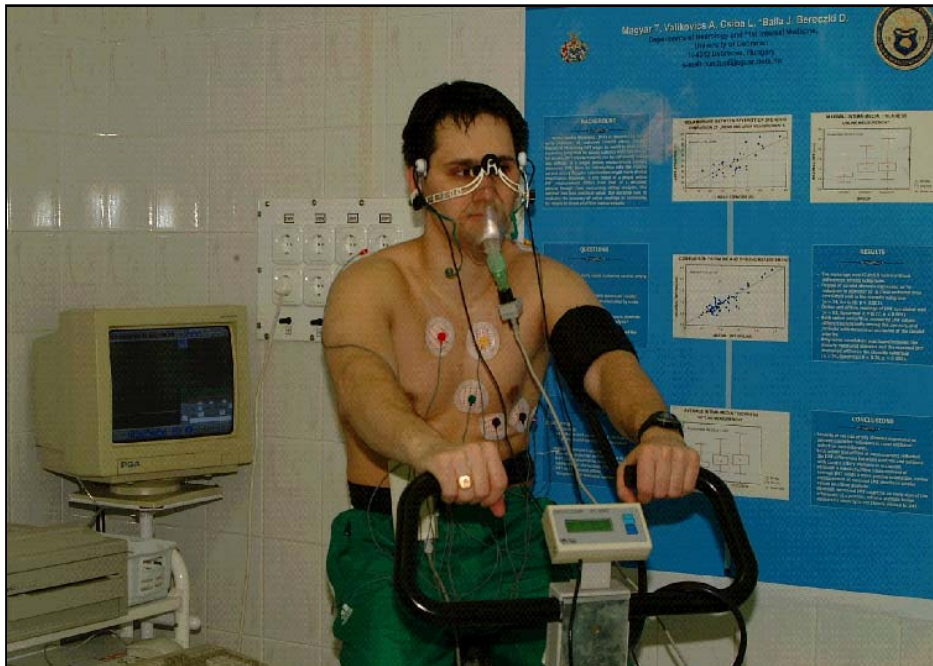
A carotis duplex vizsgálatról minden esetben videó felvételt készítettünk. Az arteria carotis communis intima-media vastagságának offline analízisét az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) protokoll alapján végeztük (Howard és mtsai 1993). A carotis bulbustól proximálisan 1 cm-s szakaszon milliméterenként 1-1 mérést végeztünk, azaz carotisonként 11, betegenként 22 értéket kaptunk (3. ábra). Minden beteg esetében a 22 érték átlagát (átlag offline IMT) használtuk a statisztikai elemzéshez. A hyperlipidaemiás vizsgálatunkban az offline IMT analízist egy független vizsgáló is elvégezte. A második offline analízis „vakon” történt, azaz a vizsgáló nem tudta, hogy a videofelvétel melyik betegcsoportba tartozó személyről készült.



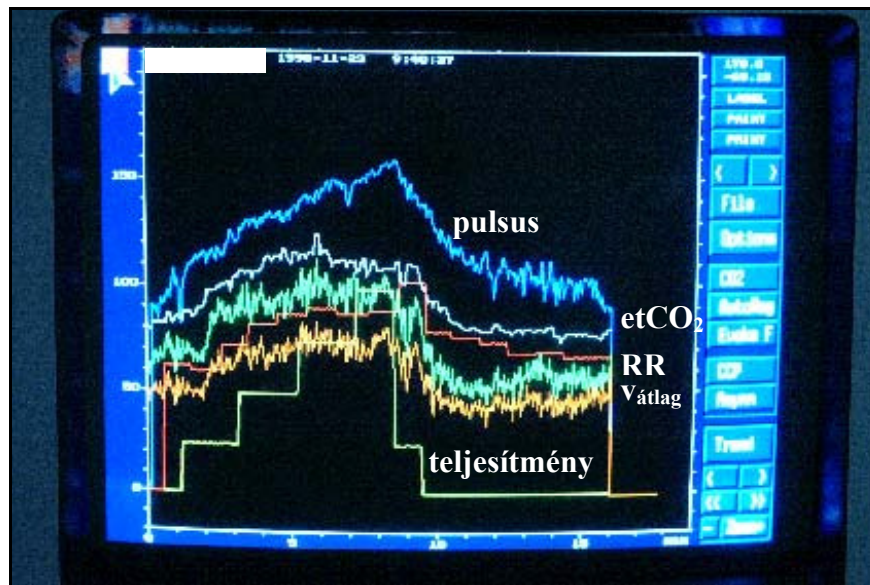
3. ábra A carotis bifurcatio sematikus ábrája. Az offline IMT mérés az arteria carotis communis distalis 10 mm-es szakaszán, mm-ként, azaz 11 ponton történt. (Stroke 1993;24:1297-1304).

3.1.4. Kerékpár ergometriával kombinált fTCD

A fizikai terhelést a WHO protokoll szerint (WHO 1971) kerékpár ergometriával végeztük (Ergocomp 2000, Labtech Kft. Magyarország). Ez azt jelenti, hogy 2 percenként 25 Wattal nő a teljesítmény az életkornak megfelelő szubmaximális szívfrekvenciáig. A terhelést megszakítottuk, ha a systolés vérnyomás több volt, mint 220 Hgmm, ha a betegnek mellkasi diszkomfort érzése volt, ha az ST depresszió az EKG-n meghaladta a 0,2 mV-ot, vagy ha arrhythmia, illetve szédülés jelentkezett. A terhelés során egyidejűleg monitoroztuk az EKG-t, a vérnyomást, a szívfrekvenciát, az etCO₂ nyomást, valamint a kétoldali arteria cerebri media véráramlási átlagsebességét (4. ábra). Az EKG, a vérnyomás, a pulsus monitorozása az Ergocomp 2000-es terheléses EKG rendszerrel történt. Az etCO₂ nyomást Capnogard kapnográfál (Novamatrix, USA), a száj és az orr elé helyezett maszk segítségével, az arteria cerebri media véráramlási sebességét Multidop X TCD-vel (DWL, Sipplingen, Germany), 2 MHz-es szondákkal, rögzíthető szondatartó alkalmazásával mértük. A mért paramétereket egyidejűleg, azonos időtengelyen regisztráltuk, és computeresen rögzítettük (5. ábra). Minden személy esetében kiszámítottuk a fizikai terhelés egyes lépcsőinél az egységnyi etCO₂ nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást ($\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$), amit CO₂-reaktivitásként kezeltünk.



4. ábra Kerékpár ergometriával kombinált transcranialis Doppler



5. ábra A kerékpár ergometriával kombinált fTCD computeres regisztrátuma

3.1.5. Laboratóriumi módszerek

A serum lipidek és a CRP meghatározása Cobas Integra analizátorral (Roche, Basel, Switzerland), a fibrinogén meghatározása ST-A Compact koagulométerrel, (Stago, Asnieres, France), a homocystein mérése Abbott AxSYM készülékkel (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) történt. A hematológiai vizsgálatokat Sysmex SF-3000 (TOA Medical Electronics Co, Ltd, Kobe, Japan) készülékkel végeztük. Az LDL oxidatív rezisztenciájának meghatározására az Ujhelyi módszert alkalmaztuk (Ujhelyi és mtsai 1998).

3.2. Vizsgálati csoportok

3.2.1. Hallgatózás a nyaki nagyerek fölött

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

3.2.2. Vizsgálatok hypertóniában

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

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

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

b. Az első vizsgálatkor kezeletlen 30 hypertóniás beteg közül eddig 19 személy esetében (átlagéletkor $\pm$ SD: 45,8 $\pm$ 5,4 év, férfi/nő: 16/3) 3 év elteltével újra elvégeztük a kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálatot. A 19 személy közül 11 rendszeresen szedte a

beállított antihypertensívumot, és ellenőriztette a vérnyomását (az antihypertensívumok nem azonos gyógyszercsoportba tartoztak). A rossz compliance miatt 8 személy nem, vagy nem rendszeresen kezelte vérnyomását. Attól függően, hogy a beteg rendszeresen, vagy nem, illetve nem rendszeresen szedte az antihypertensívumot, két csoportot alkottunk (kezelt és kezeletlen). A kezelt betegek a vizsgálat napján nem vették be a szokásos antihypertensívumot.

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

3.2.3. Fiatalkori hyperlipidaemia

A Debreceni Egyetem I. Belklinika Lipid Szakrendelésének és a Neurológiai Klinika Doppler Laboratóriumának együttműködésével 86, 55 év alatti (átlagéletkor: $44,1 \pm 8$ év) hyperlipidaemiás beteget vizsgáltunk. A klinika 1993-ig visszanyúló adatbázisában (MedSolution) szereplő legmagasabb éhgyomri serum koleszterin (chol) és triglycerid (tg) értékek alapján a betegeket 4 csoportra osztottuk (Ginsberg és mtsa 2001):

- izolált hypercholesterinaemia (iz-chol, N=20): ahol a $chol > 6,5$ mmol/l, és a $tg \leq 2,8$ mmol/l;
- izolált hypertriglyceridaemia (iz-tg, N=12): ahol a $tg > 2,8$ mmol/l, és a $chol \leq 6,5$ mmol/l;
- kombinált hyperlipidaemia (N=28), ahol a $chol > 6,5$ és a $tg > 2,8$ mmol/l;
- és borderline, vagy határ hyperlipidaemia (N=26), ahol a $5,2 < chol \leq 6,5$ mmol/l és/vagy a $1,7 < tg \leq 2,8$ mmol/l volt.

Kontrollként olyan hasonló korú és nemű személyeket vizsgáltunk (N=30), akiknek anamnesisében nem volt hyperlipidaemiára utaló adat, és a Doppler vizsgálat napján az éhgyomri $chol \leq 5,2$ és a $tg \leq 1,7$ mmol/l volt.

A vizsgált személyekkel kérdőívet töltöttünk ki a cardiovascularis rizikófaktorokra vonatkozóan, majd éhgyomri vérvétel történt laboratóriumi vizsgálatok (lipidek, fibrinogén, glucose, homocystein) céljából. A vérvétel napján minden beteg esetében carotis duplex vizsgálat történt online és offline IMT méréssel.

3.2.4. Vizsgálatok fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban

1999. szeptember és 2001. november között 12 ezer beteget vizsgáltunk a Neurológiai Klinika Neurosonológiai Laboratóriumában. A vizsgálatunkra behívható, 55 évnél fiatalabb, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő beteg közül arteria carotis interna occlusiója 20 betegnek (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,8$ év, férfi/nő: 18/2), 30%-nál súlyosabb arteria carotis interna stenosisa 45 betegnek volt (átlagéletkor: $48,2 \pm 4,2$ év, férfi/nő: 23/22). Kontrollként 35 olyan hasonló korú és nemű személy (átlagéletkor: $47,5 \pm 5,6$ év, férfi/nő: 17/18) szerepelt, akiknek a nyaki nagyereken carotis duplex ultrahanggal nem volt sem szűkületük, sem plaque-juk.

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

3.3. Statisztikai elemzés

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

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

A fiatalkori hyperlipidaemiában és a fiatalkori carotis stenosisban és occlusióban végzett vizsgálatok értékelésekor a normalitás vizsgálatot Saphiro-Wilk tesztel végeztük. Normál eloszlás esetén ANOVA és post hoc tesztek alkalmaztunk. Nem normál eloszlású változók

esetében Mann-Whitney U-tesztet és Kruskal-Wallis ANOVA-t, valamint Spearman korrelációs teszteket használtunk. A frekvenciaelemzést Pearson χ^2 teszttel végeztük. Az egyes paraméterek IMT-vel való korrelációjának elemzéséhez általános regressziós modellt használtunk.

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

4. Eredmények

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

273 ér esetében volt összehasonlítható az auscultatio és a carotis duplex vizsgálat eredménye. A vizsgált személyek közül 3 esetben a carotisok fölött hallható zörej a szív felől vezetődött. Az eredményeket részletesen az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat A vizsgált carotisok jellegzetességei az auscultatio és a carotis duplex ultrahang vizsgálat alapján

<i>Carotis duplex vizsgálat eredménye</i>	<i>Van zörej</i>	<i>Nincs zörej</i>	<i>Összes</i>
Distalis ACC vagy extracranialis 70-99%-os ACI stenosis	9	7	16
Distalis ACC vagy extracranialis 50-69%-os ACI stenosis	10	14	24
Extracranialis ACI occlusio	6	8	14
50-99%-os ACE stenosis	1	3	4
Nincs stenosis	7	208	215
<i>Összes</i>	33	240	273

Értékek: erek száma

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

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

tekintetében 56%, specificitása 91%, pozitív prediktivitása 27%, negatív prediktivitása pedig 97% volt (2. táblázat), (Magyar és mtsai, 2002).

2. táblázat A szignifikáns carotis stenosis és az auscultatio eredményének összehasonlítása

Auscultatio\Duplex	70-99%-os stenosis	Nincs szignifikáns stenosis	Összes
Zörej	9 (A)	24 (B)	33
Nincs zörej	7 (C)	233 (D)	240
Összes	16	257	273

Értékek: erek száma

Szenzitivitás = $A/(A+C) = 56\%$

Specificitás = $D/(D+B) = 91\%$

Pozitív prediktivitás = $A/(A+B) = 27\%$

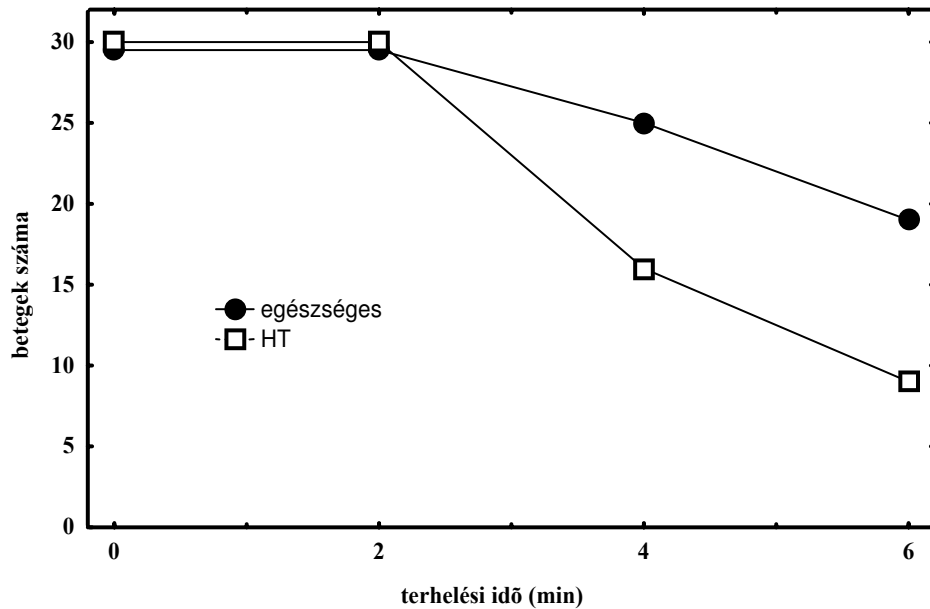
Negatív prediktivitás = $D/(C+D) = 97\%$

4.2. A hypertóniás vizsgálat eredményei

a. Vizsgálatunkat megelőzően diagnosztizált, még kezeletlen, 30 hypertóniás és 30 egészséges személyt vizsgáltunk kerékpár ergometriával kombinált TCD-vel. A terhelési idő a hypertóniás csoportban rövidebb volt az egészségesekhez képest (4 és 7 perc, $p<0,001$) (6. ábra).

A fizikai terhelés során monitorozott hemodinamikai paraméterek nyugalmi és 6. perces értékeit, illetve azok százalékos változásait a nyugalmi értékekhez viszonyítva, a 3. táblázatban tüntettük fel. A terhelés előtt a systolés és diastolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt a hypertóniás csoportban, mint az egészségesekben (systolés: $174,2\pm 11,1$ és $138,9\pm 15,4$ Hgmm; diastolés: $94,1\pm 18,1$ és $77,8\pm 3,8$ Hgmm; $p<0,001$). Nem volt különbség a két csoport között a nyugalmi $etCO_2$ -nyomás, pulsus és kétoldali arteria cerebri media véráramlási átlagsebességeinek ($v_{\text{átlag}}$) értékei között. A táblázat alapján megállapítható, hogy mindkét csoportban a fizikai teljesítmény növekedésével a monitorozott paraméterek abszolút értékei nőttek. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az átlagsebesség, az $etCO_2$ -nyomás és a pulsus maximális értékeiben. A fizikai terhelés során kialakult relatív

sebesség-, etCO_2 -nyomás és pulzusváltozások sem különböztek az egészséges és a hypertóniás csoportban (3. táblázat).



6. ábra A terhelési idő növekedésével a különböző terhelhetőség miatt a betegek száma csökkent. A hypertóniások (HT) kevésbé voltak terhelhetőek, mint az egészséges személyek.

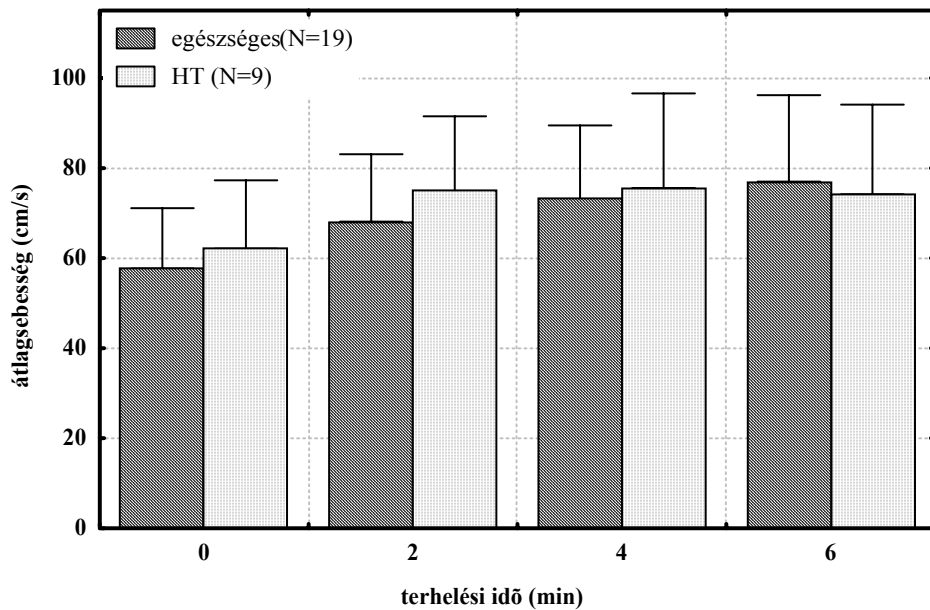
3. táblázat Az egészséges és a hypertóniás csoport fiziológiai paramétereit nyugalomban és a terhelés 6. percében

Monitorozott paraméterek	Nyugalmi értékek		Abszolút értékek a terhelés 6. percében		Relatív változás a terhelés 6. percéig (%)	
	Egészséges	HT	Egészséges	HT	Egészséges	HT
systolés RR (Hgmm)	138,9±15,4*	174,2±11,1*	184,4±10,4*	203,7±22,9*	32,2±11,5*	19,9±13,3*
pulsus (min ⁻¹)	78,8±14,5	86,2±14,8	128,2±15,4	121,6±19,3	67,8±27,8	37,4±16,5
Vátlag (cm/s)	59,4±13,4	62,5±16,5	77,0±19,2	74,2±19,9	34,3±21,7	20,2±18,1
etCO ₂ (Hgmm)	39,0±3,4	38,8±3,3	50,6±4,2	47,9±2,1	28,1±9,8	25,1±11,8

Értékek: átlag±SD. *p<0,05 az egészséges és a hypertóniás csoport között.

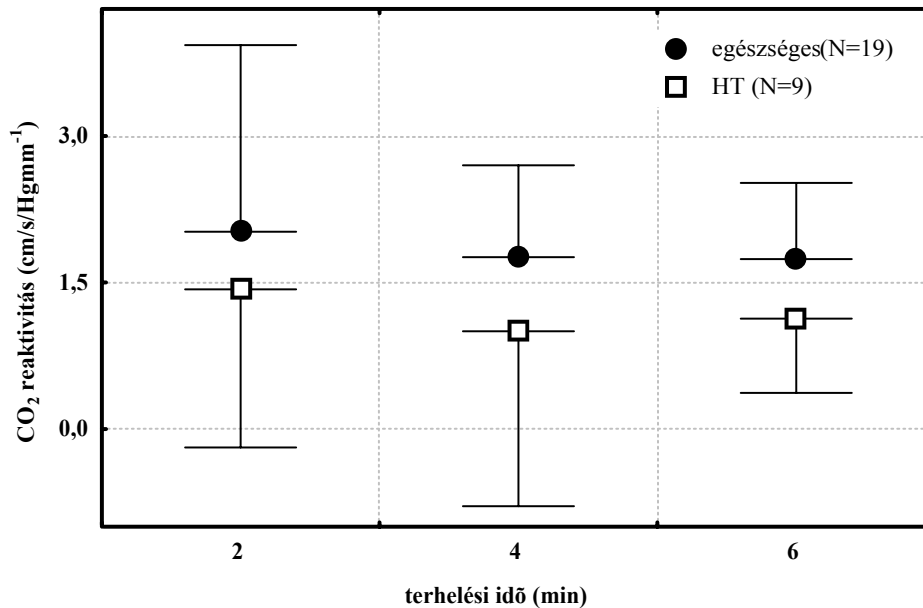
A pulzációs index nyugalmi értéke és a terhelés során bekövetkezett százalékos emelkedése nem különbözött az egészséges és a hypertóniás csoportban ($0,81 \pm 0,13$ és $0,77 \pm 0,13$; $24 \pm 18,1\%$ és $25,4 \pm 26,4\%$).

A kerékpár ergometria 0., 2., 4. és 6. percében mért véráramlási átlagsebességeket a 7. ábrán tüntettük fel. Az egészséges csoportban az átlagsebesség folyamatosan emelkedett a fizikai terhelés során, míg a hypertóniás csoportban a 2. perc körül egy plateau alakult ki.



7. ábra Az arteria cerebri media véráramlási átlagsebességének értékei az egészségesekben és a hypertóniásokban (HT) az ergometria egyes lépcsőinél. A hypertóniás személyekben az átlagsebesség nem emelkedik a terhelés 2. perce után. Értékek: átlag $\pm$ SD. Ismételt mérések ANOVA teszttel a hypertóniás és az egészséges csoport között szignifikáns különbség van ($p=0,03$).

Feltételezve, hogy az arteria cerebri media átlagsebesség-változásának legfőbb stimulusa a vér $p\text{CO}_2$ változása, amit jól jellemez az etCO_2 változása, a kettő arányából, vagyis az etCO_2 nyomás egységnyi változására létrejövő átlagsebesség-változásból következtettünk a cerebrális rezisztenciaerek dilatációképességére. Minden egyes vizsgált személy esetében kiszámítottuk a terhelés egyes lépcsőinél az 1 Hgmm etCO_2 nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást. Így kaptuk a $\Delta v_{\text{átlag}} / \Delta \text{etCO}_2$ hányadost, ami a CO_2 -reaktivitásnak felel meg. A két csoportban mért átlagértékeket a 8. ábrán tüntettük fel.



8. ábra A CO₂-reaktivitás a fizikai terhelés egyes lépcsőinél. Értékek: átlag±SD. Ismételt mérések ANOVA teszttel a hypertoniás és az egészséges csoport között szignifikáns különbség van ($p=0,02$).

Összefoglalva eredményeinket megállapítható, hogy a 6 perces fizikai terhelés során a $\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ arány és az arteria cerebri media átlagsebességének időbeli változása szignifikánsan különbözött a hypertoniás és az egészséges csoportban ($p=0,02$ és $p=0,03$), (Magyar és mtsai, 2001).

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

A kezelt ($N=11$) és kezeletlen ($N=8$) személyek átlagéletkora nem különbözött egymástól (átlagéletkor±SD: $46,3\pm5,8$ és $45,3\pm5,3$ év). Nem volt különbség a kezelt és a kezeletlen csoport átlagos terhelhetőségében sem (terhelési idő±SD: $4,1\pm1,8$ és $4,9\pm1,9$ perc).

A kezelt és a kezeletlen csoport között nem volt különbség a nyugalomban mért systolés vérnyomás, pulzus, etCO₂-nyomás és az arteria cerebri media véráramlási átlagsebességének értékeiben ($p=0,652$; $p=0,442$; $p=0,967$; $p=0,778$). A pulzációs index értékei sem különböztek a kezelt és a kezeletlen csoportban ($p=0,96$). A nyugalmi diastolés vérnyomás alacsonyabb volt a kezelt, mint a kezeletlen csoportban (átlag±SD: 80 ± 3 és 89 ± 6 Hgmm, $p=0,005$).

Valamennyi, a kerékpár ergometria során monitorozott hemodinamikai paraméter abszolút értéke nőtt a fizikai terhelés során. A terhelés 2. percéig a mért paraméterek abszolút értékeinek növekedését az egyes csoportokban a kezelés előtti 1. vizsgálat, és a 3 évvel későbbi 2. vizsgálat alkalmával a 4. táblázatban írtuk le.

4. táblázat A kerékpár ergometriával kombinált fTCD során mért paraméterek abszolút emelkedése a terhelés 2. percéig

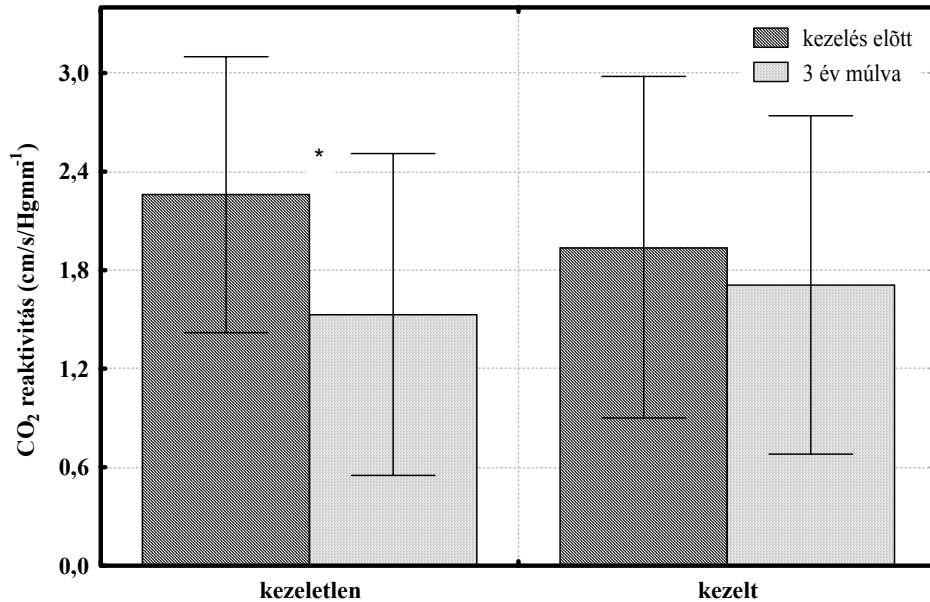
Paraméter	1. vizsgálat kezelt (N=11)	2. vizsgálat kezelt (N=11)	P1	1. vizsgálat kezeletlen (N=8)	2. vizsgálat kezeletlen (N=8)	P2	P3
Systolés RR (Hgmm)	24,2±19,9	30,4±15,6	0,507	21,1±13,3	16,5±24,5	0,4	0,041
Pulsus (min ⁻¹)	23,1±9,4	11,4±9,5	0,018*	22,6±6,4	16,9±12,5	0,362	0,395
V _{átlag} (cm/s)	11,7±7,4	10±7,1	0,449	12,8±3,3	11,4±5,6	0,207	0,59
etCO ₂ (Hgmm)	6,2±2,4	5,6±1,3	1,00	5,9±1	8,3±3,2	0,068	0,091
CO ₂ -reaktivitás (cm/s/Hgmm ⁻¹)	1,94±1,04	1,71±1,03	0,38	2,26±0,84	1,53±0,98	0,04*	0,44

Értékek: átlag±SD. P1: A kezelt csoport 1. és 2. vizsgálati eredményeinek Wilcoxon teszttel való összehasonlítása. P2: A kezeletlen csoport 1. és 2. vizsgálati eredményeinek Wilcoxon teszttel való összehasonlítása. P3: A kezelt és a kezeletlen csoport 2. vizsgálat során kapott eredményeinek összehasonlítása Mann-Whitney teszttel. *p<0,05

A kezelt csoportban a kerékpár ergometria 2. percéig bekövetkezett pulsus emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés után, mint az 1. vizsgálat alkalmával, míg a többi vizsgált paraméter változásában nem volt különbség sem a kezelt, sem az elégtelenül kezelt csoportban (4. táblázat).

Valamennyi vizsgált személy esetében az 1. és a 2. vizsgálat alkalmával is kiszámítottuk az 1 Hgmm etCO₂ nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást ($\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ hányados), amit CO₂-reaktivitásnak nevezünk. Ennek értékeit a 4. táblázatban és a 9. ábrán tüntettük fel. A kezelt csoportban az agyi arteriolák rugalmasságát jellemző CO₂-reaktivitás érték gyakorlatilag nem változott az 1. vizsgálatához képest a 3 éves kezelés után, míg a kezeletlen,

vagy elégtelenül kezelt csoportban a 2. vizsgálat során mért CO₂-reaktivitás érték szignifikánsan alacsonyabb volt a 3 évvel korábbi értékhez képest (9. ábra).



9. ábra A CO₂-reaktivitás a kezelt és a kezeletlen csoportban a kezelés előtti 1. vizsgálat, és a 3 évvel későbbi 2. vizsgálat során. Értékek: átlag±SD. A CO₂-reaktivitás a kezeletlen csoportban a 2. terhelés folyamán szignifikánsan alacsonyabb volt a 3 évvel korábbi értékhez képest (*p=0,04).

Előzetes eredményeink tehát arra utalnak, hogy a hypertonia elégtelen kezelésével tovább csökken a CO₂-reaktivitás (Magyar és mtsai, közlésre elküldve).

4.3. Fiatalkori hyperlipidaemiában végzett vizsgálataink eredményei

Az egyes csoportok demográfiai adatait, a laboratóriumi és az ultrahang vizsgálatok eredményeit az 5. táblázatban tüntettük fel. A vizsgált személyek átlagéletkora 44,1±8,0 év volt, és nem volt különbség az egyes csoportok életkora között (p=0,218). A 116 személy közül 27 dohányzott, 39 volt hypertoniás, és 8-nak volt diabetes mellitusa. Három betegnek volt korábban cerebrovasculáris betegsége, és egynek perifériás érbetegsége. A dohányzókban magasabb koleszterinértéket mértünk, mint a nem dohányzókban (8,1±3,3 és 6,7±3,0 mmol/l, p=0,013), az IMT viszont nem különbözött a két csoportban. A hypertoniás személyekben szignifikánsan magasabb triglycerid és koleszterinszintet mértünk, és átlagban 0,05-0,07 mm-

rel nagyobb IMT-t, mint a normotenziósokon. A diabetes mellitusban szenvedő betegeknek magasabb volt a triglycerid és a koleszterinszintje, és valamivel nagyobb volt az IMT-jük, mint a nem diabeteses személyeknek.

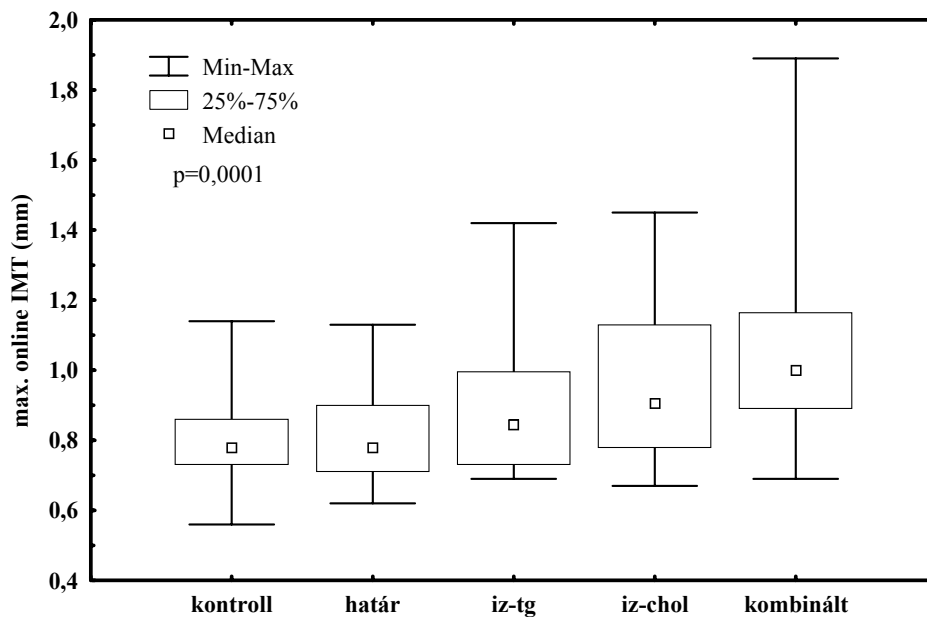
5. táblázat A vizsgált csoportok demográfiai jellemzői, és a mért laboratóriumi paraméterek átlagértékei

Paraméterek	Kontroll	Határ	Iz-tg	Iz-chol	Kombinált	P
N	30	26	12	20	28	
Férfi/nő	18:12	8:18	8:4	9:11	22:6	0,007
Kor (év) (átlag ± SD)	41,5±8,7	45,3±6,4	42,7±8,4	44,8±9,9	45,9±6,4	0,218
BMI (kg/m ²)	25,8±5,6	27,2±4,7	28,7±5,6	26,7±5,4	28,7±3,6	0,093
Maximális triglycerid az anamnesisben	0,96±0,40	1,38±0,57	7,93±6,24	1,52±0,73	20,14±18,49	<0,0001
Maximális koleszterin az anamnesisben	4,5±0,29	5,71±0,42	5,81±0,85	9,50±1,86	10,95±3,93	<0,0001
Triglycerid (mmol/l)	0,96±0,4	1,38±0,57	5,79±5,3	1,52±0,7	16,5±18,6	<0,0001
Koleszterin (mmol/l)	4,5±0,3	5,7±0,42	5,64±0,9	8,76±1,9	10,32±4,0	<0,0001
HDL-C (mmol/l)	1,41±0,28	1,43±0,35	1,05±0,21	1,56±0,3	1,22±0,31	0,0002
LDL-C (mmol/l)	2,65±0,29	3,67±0,45	2,56±1,21	6,51±1,90	5,09±2,69	<0,0001
Homocystein (umol/l)	11,3±3,42	10,33±3,32	10,75±3,14	9,86±2,41	14,4±9,04	0,1674
Online max. IMT (mm)	0,81±0,14	0,82±0,13	0,9±0,21	0,96±0,23	1,05±0,25	0,0001
Online átlag IMT (mm)	0,75±0,13	0,76±0,11	0,81±0,14	0,90±0,19	0,97±0,18	<0,0001
Offline átlag IMT (mm)	0,74±0,12	0,76±0,13	0,81±0,12	0,92±0,24	0,95±0,16	<0,0001
Offline átlag IMT (mm) ismételt „vak” mérés	0,79±0,10	0,82±0,12	0,83±0,12	0,91±0,21	0,95±0,21	0,0099

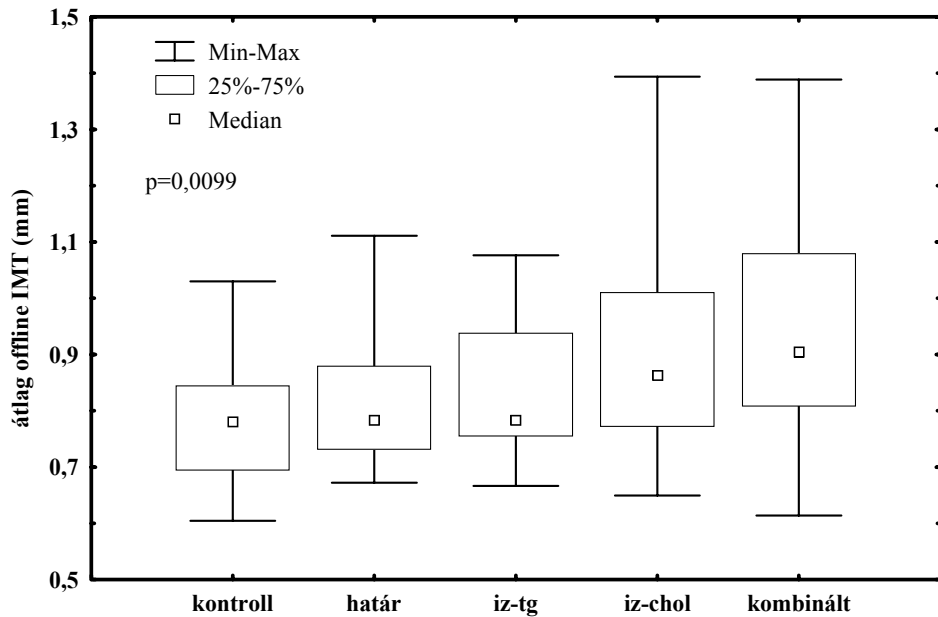
Értékek: átlag±SD. P: statisztikai szignifikancia Pearson χ^2 teszttel a nemek megoszlását, és Kruskal-Wallis ANOVA teszttel a többi vizsgált paramétert tekintve.

A hypertriglyceridaemiás csoportban az átlag triglyceridérték háromszor volt magasabb, mint a normális érték felső határa, míg a hypercholesterinaemiás és a kombinált hyperlipidaemiás csoportban az átlag koleszterinérték közel volt a normális érték felső határának kétszereséhez. A kombinált hyperlipidaemiás csoportban a triglyceridérték átlaga közel tízszerese volt a normális felső határának. A triglycerid értékek ferde eloszlása miatt az értékek logaritmikus transzformációját használtuk a további analízishez. A plasma homocystein kissé magasabb volt a kombinált hyperlipidaemiásokban, mint a többi csoportban, de nem volt szignifikáns különbség az 5 csoport között (5. táblázat).

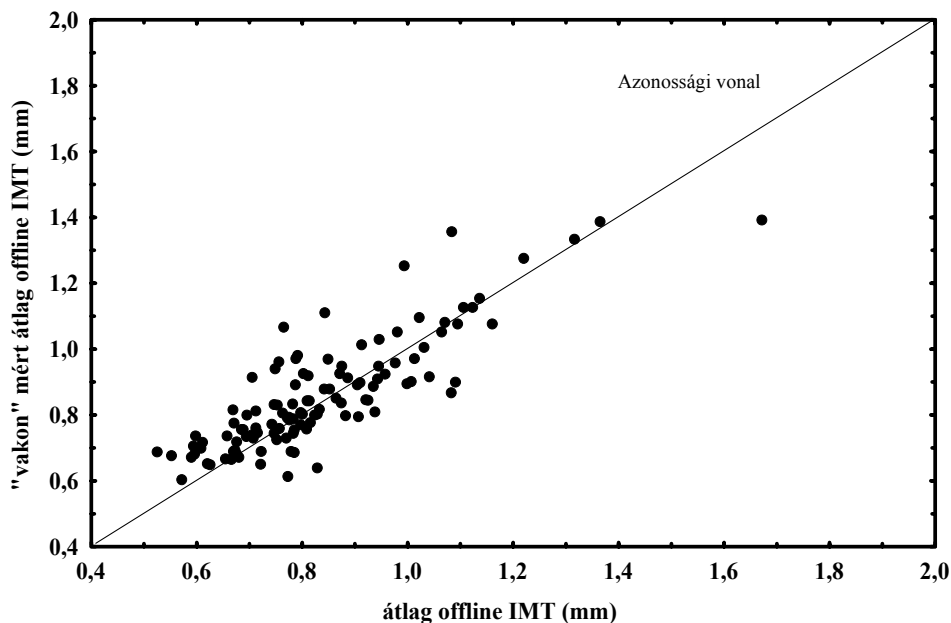
Az arteria carotis communis IMT szignifikánsan különbözött a vizsgált csoportokban. Szignifikáns volt a különbség, amikor az átlag vagy a maximális online mért IMT értéket (10. ábra, $p=0,001$), illetve az átlagos offline mért IMT értéket használtuk az elemzéshez (11. ábra, $p=0,0099$).



10. ábra Az online mért maximális IMT értékek a vizsgált betegcsoportokban. A maximális online érték a carotis duplex vizsgálat alkalmával, a kétoldali arteria carotis communison mért 1-1 IMT érték közül a nagyobb.



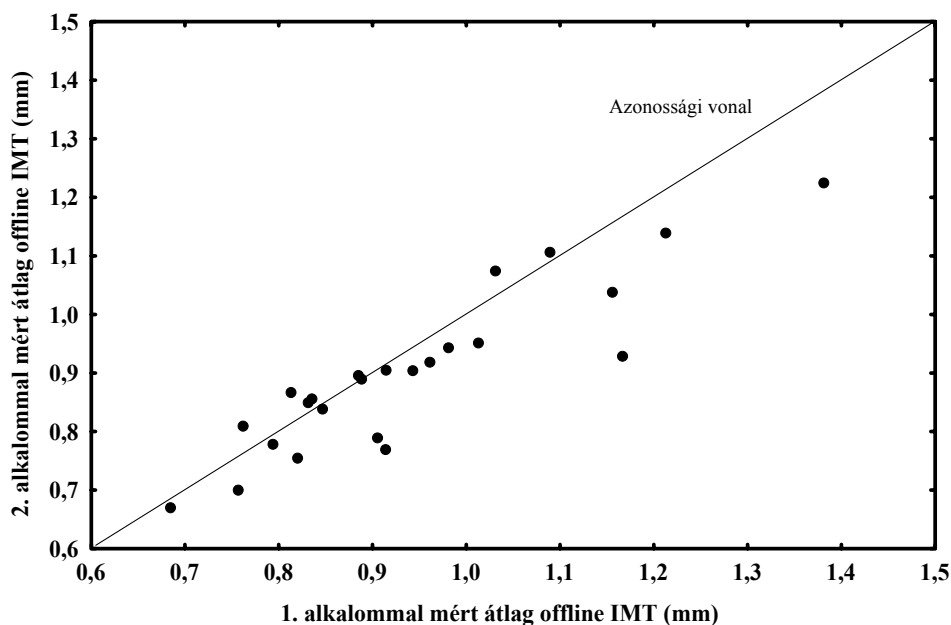
11. ábra A neurosonológus nem tudta, hogy a videofelvétel melyik csoportba tartozó betegről készült. Az ilyen módon „vakon” mért átlagos offline IMT értékek a vizsgált betegcsoportokban. Minden beteg esetében az átlagos offline IMT érték a videofelvételről készült 22 mérés eredményének az átlaga (11 mérés/arteria carotis communis).



12. ábra A két neurosonológus által mért átlagos offline IMT értékek összehasonlítása. Mindkét vizsgáló 232 arteria carotis communis offline IMT mérését végezte el. Az ábrán szereplő pontok az egy arterián mért 11 mérés átlagértékeit jelentik. Az azonossági vonal jelenti azon pontok összességét, ahol a két mérés átlagértékei megegyeznek.

Az IMT mérésének megbízhatóságát is vizsgáltuk. Az offline IMT analízist két független vizsgáló is elvégezte. Mindkét neurosonológus a 232 ér 11 pontján végzett mérést. A két neurosonológus által mért offline IMT értékek jól korreláltak (12. ábra, $R=0,822$, $p<0,0001$).

Az IMT mérés megbízhatóságának másik szempontból történő megítélésére 12 beteg esetében az egyik neurosonológus ismételt elvégezte az offline IMT analízist. Az 1. és a 2. offline analízis eredményei jól korreláltak (13. ábra, $R=0,903$, $p<0,0001$).



13. ábra Ugyanazon neurosonológus által 2 alkalommal elvégzett offline analízis eredményei. Az ábrán szereplő pontok az egy arterián mért 11 mérés átlagértékeit jelentik.

A cardiovascularis rizikófaktorok és a laboratóriumi paraméterek IMT-vel való korrelációját két lépésben vizsgáltuk. Az 6. táblázatban foglaltuk össze az egyszerű Spearman korreláció eredményeit a lehetséges rizikófaktorok és az arteria carotis communis IMT között.

6. táblázat Az intima-media vastagsággal való egyszerű Spearman korreláció

Lehetséges rizikófaktor	Online max. IMT	Online átlag IMT	Offline átlag IMT	Offline átlag IMT, ismételt, „vak” mérés
Kor	0,33	0,37	0,39	0,34
BMI	0,34	0,34	0,39	0,30
Triglycerid	0,38	0,41	0,41	0,26
Cholesterin	0,36	0,41	0,45	0,29
HDL-C	-0,26	-0,25	-0,23	-0,18 (P=0,08)
LDL-C	0,31	0,33	0,35	0,24

Az átlagos, online mért IMT a betegenként mért 2 érték átlaga (1 mérés/oldal). A maximális online mért IMT a betegenként mért 2 érték közül a nagyobbat jelenti. Az offline mért átlagos IMT a betegenként mért 22 érték átlaga (11 mérés/oldal). Az offline analízist megismételte egy olyan neurosonológus is, aki nem tudta, hogy a beteg melyik csoportba tartozik (ismételt offline mérés „vakon”). A P érték zárójelben, ha $p > 0,05$.

Az egyszerű korrelációs analízis eredménye az egyéb faktorok hatásának figyelembevétele nélkül azt mutatta, hogy a kor, a testtömeg-index (body mass index-BMI), a triglycerid, a cholesterin, a HDL-C és az LDL-C értékek szignifikánsan korrelálnak az arteria carotis communis IMT-vel (6. táblázat). Az összefüggés kevésbé szoros, de szignifikáns maradt, amikor azt az átlagos offline mért IMT értéket használtuk az elemzéshez, amit az a neurosonológus mért, aki nem tudta, hogy a vizsgált beteg melyik csoportba tartozott.

A következő lépésben általános regressziós modellt használtunk, és a többváltozós analízissel kapott eredményeket a 7. táblázatban foglaltuk össze. A kort, az aktuálisan mért triglycerid, cholesterin és HDL-C értékeket folyamatos, a dohányzást, a hypertóniát és diabetes mellitust pedig kategórikus változókként kezeltük. A táblázatban az offline mért átlagos IMT értékeket tüntettük fel. Hasonló volt a többváltozós elemzés eredménye, ha az online mért IMT-t használtuk az analízishez.

7. táblázat A többváltozós analízis eredményei a lehetséges rizikótényezők hatását vizsgálva az offline mért átlagos IMT-re

Potenciális rizikófaktor az IMT-t tekintve	Első vizsgáló		Második vizsgáló (nem tudta, hogy a beteg melyik csoportba tartozik)	
	Regressziós koefficiens (béta) és 95%-os konfidencia intervallum	P	Regressziós koefficiens (béta) és 95%-os konfidencia intervallum	P
Kor	0,333 (0,152 – 0,514)	0,0004	0,282 (0,085 – 0,479)	0,0055
Ln triglycerid	-0,179 (-0,415 – 0,057)	0,1345	-0,141 (-0,398 – 0,116)	0,2800
Cholesterin	0,479 (0,282 – 0,675)	<0,0001	0,349 (0,134 – 0,563)	0,0017
HDL-C	-0,275 (-0,484 – -0,066)	0,0106	-0,234 (-0,462 – -0,006)	0,0440
Dohányzás	-0,031 (-0,220 – 0,159)	0,7490	-0,017 (-0,224 – 0,189)	0,8671
Hypertonia	-0,080 (-0,654 – 0,493)	0,7813	-0,334 (-0,958 – 0,291)	0,2912
Diabetes mellitus	0,036 (-0,136 – 0,208)	0,6772	-0,023 (-0,210 – 0,164)	0,8049
Dohányzás*hypertonia	0,107 (-0,118 – 0,331)	0,3473	0,120 (-0,124 – 0,365)	0,3306
Hypertonia*diabetes	-0,075 (-0,630 – 0,480)	0,7890	0,172 (-0,433 – 0,776)	0,5736

A többváltozós analízis eredménye szerint, ahol a dohányzás, a hypertonia és a diabetes mellitus hatását is figyelembe vettük, a kor és a koleszterin összefüggése szoros volt az IMT növekedésével, míg a HDL-C-nek inverz hatása volt az IMT-re. A vizsgálat szerint a triglyceridnek nem volt hatása az IMT növekedésére (7. táblázat), (Magyar és mtsai, közlésre elküldve).

4.4. Eredmények fiatalok carotis stenosisban és occlusióban

A vizsgált személyek demográfiai adatait és néhány hagyományos rizikófaktorát a 8. táblázatban foglaltuk össze. Az átlagéletkor 48 év volt, és nem volt különbség az egyes csoportok átlagéletkora között. A kontroll és a stenosisos csoportban a férfiak és a nők aránya

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

8. táblázat A vizsgált csoportok demográfiai adatai és rizikófaktorai

Paraméterek	<i>Kontroll</i>	<i>Stenosis</i>	<i>Occlusio</i>	P
N	35	45	20	
Férfi/nő	17/18	23/22	18/2	0,005
Kor (év)	$47,5 \pm 5,6$	$48,2 \pm 4,2$	$48,2 \pm 4,8$	0,95
BMI (kg/m ²)	29 ± 4	26 ± 5	27 ± 5	0,007
Hypertonia (I/N)	13/22	31/14	10/10	0,017
Diabetes (I/N)	2/33	5/40	1/19	0,58
Dohányzás (I/N)	6/29	38/7	14/6	0,0001
Szívbetegség (I/N)	6/29	15/29	5/15	0,39
Ischaemiás stroke vagy TIA az anamnesisben (I/N)	2/33	20/25	15/5	0,001
Stroke a családi anamnesisben (I/N)	12/23	12/33	6/14	0,76

P: statisztikai szignifikancia Kruskal-Wallis tesztel a kor és a BMI, és Pearson χ^2 tesztel a frekvenciák tekintetében.

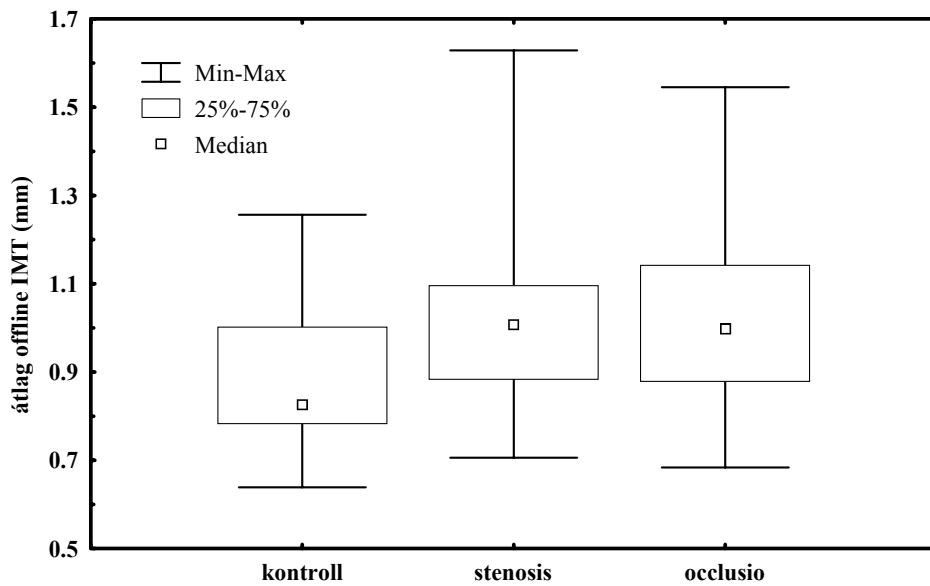
A 9. táblázatban az egyes csoportok laboratóriumi paramétereit tüntettük fel. A fehérvérsejtszám, a CRP és fibrinogén nagyobb volt a stenosisos és az occlusiós csoportban, mint a kontrollokban. A homocystein értékek ferde eloszlása miatt az értékek természetes

alapú logaritmusát használtuk a további elemzéshez: az occlusiós csoportban magasabb értéket találtunk, mint a kontroll és stenosisos csoportban ($p=0,028$). A lipoprotein(a) szint magasabb volt mindkét betegcsoportban, mint a kontrollokban, de nem volt különbség az egyes csoportok triglycerid, koleszterin, HDL-C, LDL-C, apolipoprotein A1 (apoA1) és apolipoprotein B (apoB) szintje között. Az online és az offline (14. ábra) mért átlagos ACC IMT szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportokban, mint a kontrollcsoportban ($p<0,0001$ és $p=0,0007$).

9. táblázat Laboratóriumi paraméterek a vizsgált csoportokban

Laboratóriumi paraméterek	<i>Kontroll</i>	<i>Stenosis</i>	<i>Occlusio</i>	P (Kruskal-Wallis ANOVA)
Fvs (G/l)	6,7±1,4	8,5±2,3	8,9±1,8	0,0001
Vvt (T/l)	4,7±0,4	4,7±0,4	4,9±0,4	0,23
Htc	0,43±0,04	0,44±0,03	0,45±0,03	0,097
Fibrinogén (g/l)	3,4±0,8	4,1±0,9	4,1±1,2	0,0009
CRP (mg/l)	3,7±2,1	7,3±6,4	10,1±17,1	0,0012
Homocystein (μmol/l)	10,4±2,9	11,7±5,7	15,3±8,4	0,078
Triglycerid (mmol/l)	1,8±0,9	1,8±1,1	1,9±1,4	0,93
Koleszterin (mmol/l)	5,7±1,0	5,9±0,9	6,0±1,4	0,36
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,5±0,5	1,4±0,5	0,071
LDL-C (mmol/l)	3,6±0,9	3,6±0,9	3,8±1,1	0,70
Apo-A1 (g/l)	1,4±0,2	1,6±0,3	1,5±0,3	0,18
Apo-B (g/l)	1,1±0,2	1,2±0,6	1,2±0,3	0,55
Lp (a) (mg/l)	240±345	401±436	478±693	0,017
ΔT a V _{max} -nál (min)	54±9	56±13	54±11	0,972

Értékek: átlag±SD



14. ábra Az offline mért átlagos IMT a vizsgált csoportokban. Az átlagos offline mért IMT egy beteg esetében a két arteria carotis communison mért 22 mérés átlaga.

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

A dohányzókban magasabb volt a fehérvérsejtszám ($8,7 \pm 2,1$ és $6,9 \pm 1,8$ G/l), a fibrinogén ($4,2 \pm 1$ és $3,4 \pm 0,8$ g/l), a CRP ($8,1 \pm 11,4$ és $4,5 \pm 3,1$ mg/l), a lipoprotein(a) érték (410 ± 486 és 297 ± 469 mg/l), és az online mért átlagos IMT ($1,3 \pm 0,33$ és $1,05 \pm 0,26$ mm), mint a nem dohányzókban. Mivel a betegcsoportokban nagyobb volt a dohányzók aránya, és a fenti paraméterek is szignifikánsan nagyobbak voltak a betegekben, mint a kontrollokban, a dohányzás hatásának figyelembevétele céljából 2 szempontos ANOVA tesztet használtunk, ahol független változóként a csoportok és a dohányzás szerepeltek. A dohányzás figyelembevétele után a három csoport közötti különbség szignifikáns maradt a fehérvérsejtszámot, a homocystein természetes alapú logaritmusát és az online mért átlagos IMT-t tekintve ($p = 0,01$, $p = 0,03$ és $p = 0,016$). A dohányzás hatással volt a fehérvérsejtszámmra ($p = 0,04$). A dohányzás

figyelembe vétele után a 3 csoport között nem volt különbség a CRP értékekben. A fibrinogén értékekben tapasztalt különbség az egyes csoportok között a dohányzásnak volt tulajdonítható (csoport hatás $p=0,441$; a dohányzás hatása $p=0,0098$). A dohányzás hatását az IMT-re az ANCOVA modell segítségével is elemeztük, ahol kategórikus változóként a dohányzás, folyamatos változóként pedig a kor, a fehérvérsejtszám, a lipoprotein(a), a CRP és a homocystein szerepeltek. Ilyen módon a dohányzást ($p=0,03$) és a fibrinogént ($p=0,006$) találtuk az IMT rizikófaktorainak az egész vizsgált csoportot tekintve.

A további elemzéshez az összes vizsgált személy adatait felhasználva quartiliseket alkottunk az IMT, a CRP és a homocystein értékekből. Az online mért IMT quartilisekben az egyes laboratóriumi paraméterek értékeit a 10. táblázatban tüntettük fel. A gyulladásos markerek, mint a fehérvérsejtszám, fibrinogén és a CRP, alacsonyabbak voltak a kisebb, és magasabbak voltak a nagyobb IMT quartilisekben. Hasonló volt a tendencia, amikor az elemzéshez az offline mért átlagos IMT-t használtuk, de a különbség a szignifikancia határán volt (fehérvérsejtszám, $p=0,07$; fibrinogén, $p=0,058$; CRP, $p=0,091$).

10. táblázat Az egyes paraméterek összehasonlítása az online mért IMT quartilisek között

Paraméterek	1. IMT quartilis	2. IMT quartilis	3. IMT quartilis	4. IMT quartilis	P (Kruskal-Wallis ANOVA)
Fvs (G/l)	7,1±1,7	7,9±2,4	7,8±1,9	9,0±2,2	0,012
Fibrinogén (g/l)	3,4±0,7	4,0±1,0	3,8±0,9	4,4±1,1	0,007
CRP (mg/l)	4,3±3,3	8,4±7,5	4,4±1,7	9,1±15,6	0,036
Triglycerid (mmol/l)	1,9±1,1	1,8±0,8	1,9±1,3	1,7±1,0	0,77
Cholesterin (mmol/l)	5,8±1,0	5,7±0,8	5,8±1,0	6,2±1,3	0,53
HDL-C (mmol/l)	1,33±0,4	1,34±0,37	1,44±0,42	1,51±0,62	0,63
Homocystein (μmol/l)	13,1±6,0	10,8±4,3	12,8±7,6	11,2±4,7	0,43

Értékek: átlag±SD

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

A CRP quartilisek között a fehérvérsejtszám, a fibrinogén, a koleszterin, a HDL-C, a lipoprotein(a), az LDL oxidatív stressz elleni rezisztenciája és az online mért IMT értékekben volt szignifikáns különbség (11. táblázat), (Magyar és mtsai, 2003).

11. táblázat A különböző változók összehasonlítása a CRP quartilisek között

Paraméterek	1. CRP quartilis	2. CRP quartilis	3. CRP quartilis	4. CRP quartilis	P (Kruskal-Wallis ANOVA)
Fvs (G/l)	6,7±1,8	7,4±1,7	8,9±1,4	8,9±2,8	0,0001
Fibrinogén (g/l)	3,4±0,7	3,8±1,0	3,7±0,8	4,7±1,1	0,0001
Triglycerid (mmol/l)	1,6±0,9	1,9±1,1	1,7±1,0	2,0±1,2	0,49
Koleszterin (mmol/l)	5,4±0,9	5,9±1,0	6,3±1,0	5,7±1,1	0,0096
HDL-C (mmol/l)	1,3±0,3	1,4±0,6	1,6±0,4	1,3±0,3	0,0315
Lp (a) (mg/l)	162±229	330±558	503±502	462±539	0,0001
Homocystein (μmol/l)	10,2±2,8	11,2±3,9	13,7±7,9	12,7±7,0	0,63
ΔT a Vmax-nál (min)	48±8	56±10	58±15	55±11	0,012
Online IMT (mm)	1,08±0,33	1,24±0,39	1,27±0,31	1,19±0,28	0,046

Értékek: átlag±SD

5. Megbeszélés

5.1. A nyaki nagyerek fölötti auscultatio eredményének értékelése

Az ECST és a NASCET vizsgálatok alapján a symptomás, 70-99%-os arteria carotis interna stenosisokban endarterectomia javasolt (ECST 1991, NASCET 1991). A carotis Dopplerrel vizsgált arteria carotis stenosisok közül tehát a 70-99%-os stenosis az a tartomány, ahol további invazív vizsgálat, és esetleges sebészi beavatkozás indokolt lehet. Jelen vizsgálatunkban a 70-99%-os arteria carotis stenosis tekintve a carotisok fölötti auscultatio szenzitivitása csak 56% volt, míg specificitása 91% (2. táblázat). A 7 beteg közül, akiknek súlyos carotis stenosisa volt, és nem volt hallható zöreje, 3-nak volt 90%-nál súlyosabb arteria carotis interna stenosisa, egynek 70%-nál súlyosabb stenosisa az arteria carotis communis distalis szakaszán, és 3-nak volt 70-80%-os arteria carotis interna stenosisa. Más vizsgálatokban a súlyos carotis stenosisos betegek egyharmadában nem volt zöreje a nyaki szakaszon (Sauve és mtsai 1994, Davies és mtsai 1994). A carotis zöreje 25%-os stenosis fölött válik hallhatóvá (Toole és mtsai 1972). Sauve és mtsai szerint a carotis zöreje gyakorisága nő a stenosis súlyosságával a 70-89%-os szűkületig, majd egyre ritkább a 90%-os szűkületi határ fölött (1994).

A carotisok fölötti hallgatás negatív prediktivitása jelen vizsgálatunkban 97%-os volt a 70-99%-os stenosis tekintetében (2. táblázat). Egy másik vizsgálatban csak a carotis zörejek kis hányadában nem volt kóros a carotis duplex eredménye (Barnett és mtsai 1986). Véleményünk szerint a betegek fizikális vizsgálatakor a carotisok auscultatiója továbbra is jó szűrővizsgálatnak látszik: carotis zöreje esetén a beteget érdemes Doppler vizsgálatra küldeni.

A carotisok fölött hallható zörejeknek néha nem találjuk meg az okát. Jelen vizsgálatunkban a zörejek 2,6%-ában nem találtuk meg a magyarázatot (1. táblázat). Más vizsgálatokban is hasonló (4% körül van) ez az arány (Wolf és mtsai 1981, Heyman és mtsai 1980). A carotis interna stenosison kívül a zörejek mintegy 10%-ának magyarázata az arteria carotis externa stenosisa (Easton 1996). Mi a 33 betegből egy személy esetében magyaráztuk a carotisok fölött hallható zörejt az arteria carotis externa stenosisával (1. táblázat). Egyéb oka is lehet a carotisok fölött hallható zörejeknek, mint például az erek kinkingje, vagy fiatalokban a relative nagy cardialis output (Easton 1996).

14 beteg esetében találtunk carotis duplex vizsgálattal arteria carotis interna occlusiót. Habár az erek elzáródtak, és nem volt turbulens áramlás, a 14 személy közül 6 esetében mégis volt hallható zöreje a carotisok fölött. Más vizsgálatokban 21-24%-ra teszik ennek arányát (Ingall és mtsai 1989, Pessin és mtsai 1983). A hallható zöreje oka ezekben az esetekben nagy valószínűséggel a carotis bulbában lévő alternáló áramlás, és az arteria carotis externa felé irányuló kompenzatórikusan megnövekedett collateralis áramlás lehetett.

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

5.2. Kerékpár ergometriával kombinált fTCD vizsgálat hypertóniás személyeken

A hypertonia a cardiovascularis és a cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb rizikófaktor (Wolf 1999, Goldstein és mtsai 2001). Számos klinikai vizsgálat felhívja a figyelmet a hypertonia kezelésének fontosságára: a hypertonia kezelésével a stroke kialakulásának esélye csökkenthető (SHEP 1991, Staessen és mtsai 1997). A stroke primer és secundaer prevenciójában a hypertonia megfelelő kezelése fontos feladat (Straus és mtsai 2002). Staessen és mtsai 8 klinikai vizsgálat elemzésekor azt találták, hogy a hypertonia gyógyszeres kezelése az összmortalitást 13%-kal, a cardiovascularis mortalitást 18%-kal, a stroke-ot 30%-kal, és az akut cardiális eseményeket pedig 33%-kal csökkenti (2000).

A hypertonia és stroke gyakoriságának összefüggését a rezisztenciaerek adaptív változásával magyarázzák (Johansson 1999). Az évek óta fennálló hypertonia többek között az agyi arteriolák falának átépülését okozza (Mayhan és mtsai 1987), ennek következtében azok rugalmassága csökken, az autoregulatio károsodik. A rugalmasság csökkenésével a stroke kialakulásának rizikója nő (Gur és mtsai 1996). Megfelelő antihypertensív terápia a hypertonia korai fázisában normalizálhatja a cerebrális arteriolák autoregulációs képességét

(Troisi és mtsai 1998, Kuriyama és mtsai 1989). A korai kockázati állapot felismerése fontos feladat.

A vérátáramlás- illetve metabolizmusváltozás különböző módszerekkel mérhető: SPECT-tel, PET-tel, és TCD-vel, különböző provokációs tesztek alkalmazásával (Fujii és mtsai 1990, Kreisig és mtsai 1987, Markus és mtsai 1992, Piepgras és mtsai 1990). A TCD előnye, hogy nem jelent izotópterhelést a betegnek, egyszerű, nem invazív, rövid ideig tart és többször ismételhető. Irodalmi adatok szerint a nagy cerebrális arteriák átmérője állandó marad a középvérnyomás és az etCO_2 mérsékelt változtatásakor (Giller és mtsai 1993), tehát a TCD-vel mért véráramlási sebességváltozás a vérátáramlást (Demolis és mtsai 1996) és annak változását tükrözi. Korábbi hypertoniás személyeken, fTCD-vel végzett vizsgálatokban nagyobb cerebrovascularis rezisztenciát (Gur és mtsai 1996), hypercapnia során csökkent vasodilatációs képességet találtak hypertóniában (Ameriso és mtsai 1993).

Vizsgálatunkban a kerékpár ergometria közben monitoroztuk az arteria cerebri media véráramlási sebességét TCD-vel. Korábbi egészséges személyeken végzett vizsgálatokban TCD segítségével már monitorozták a fizikai terhelés során létrejövő véráramlási átlagsebességet és annak változásait (Jorgensen és mtsai 1992, Jorgensen 1995, Linkis és mtsai 1995, Moraine és mtsai 1993), de hypertóniában még nem végeztek hasonló vizsgálatokat. Nem találtunk különbséget a hypertoniás és egészséges személyek TCD-vel mért nyugalmi véráramlási sebességértékei között (3. táblázat), és a mért értékek a nagy nemzetközi tanulmányokban leírtaknak megfelelőek voltak (Ackerstaff és mtsai 1990, Ringelstein és mtsai 1990). Ugyanakkor szignifikáns különbséget találtunk a hypertoniás és az egészséges csoportok között a terhelhetőségben, a fizikai terhelés során bekövetkező átlagsebesség-változásban és a CO_2 -reaktivitásban (6-8. ábra).

Hypertóniában az arteriolák csökkent és rövidebb ideig tartó reaktivitása következtében az egészséges személyek a maximális átlagsebesség-értéket a terhelés végére érték el, a hypertóniások már a 2. percben, és ezt követően a sebességérték nem változott (7. ábra). Habár a hypertóniások terhelhetősége kisebb volt az egészségesekhez képest (6. ábra), mégsem magyarázható a csökkent sebességváltozás a kisebb fizikai aktivitással. Egyrésről azoknak a személyeknek a paramétereit használtuk a statisztikai elemzéshez, akik legalább 6 percig bírták a kerékpárterhelést, másrésről a 6 perces ergometria során bekövetkező systolés

vérnyomás-, pulsus- és etCO_2 -változás időbeli lefutása nem különbözött a két csoportban (ismételt méréses ANOVA, $p=0,24$; $p=0,4$; $p=0,67$).

Az etCO_2 nyomás változása arányos a vér pCO_2 változásával (Markwalder és mtsai 1984), ezért Malatino hyperventilatio után a vasodilatációs képesség jellemzésére a $\Delta v_{\text{átlag}}/\Delta \text{etCO}_2$ indexet használta (Malatino és mtsai 1992). Az etCO_2 mérés előnye, hogy nem invazív, nem jelent megterhelést a beteg számára. Vizsgálatunkban minden beteg esetében kiszámítottuk az egységnyi etCO_2 nyomásváltozásra eső átlagsebesség-változást a terhelés valamennyi lépcsőjénél. Az ergometria valamennyi lépcsőjénél az egységnyi etCO_2 -nyomás változásra eső sebességváltozás a hypertóniás csoportban alacsonyabb volt az egészségesekhez viszonyítva.

A fizikai terhelés során a hemodinamikai paraméterek változásaira a metabolikus faktorokon kívül a myogen és a neurogen autoregulatio is hatással van. Nemcsak az általunk is monitorozott átlagsebesség, etCO_2 -nyomás, vérnyomás, és pulsus változik, hanem például a cardialis output és a plasmában lévő különböző metabolitok (catecholaminok, glucose, laktát stb.) szintje is. A fizikai terhelés hatására bekövetkező vérnyomás emelkedés kisebb volt a hypertóniás csoportban, mint az egészségesekben (3. táblázat). A vérnyomásemelkedés mértéke viszont az autoregulatio határon belül volt, és ilyen módon, egészséges személyek esetében, a vérnyomás emelkedés lényegesen nem befolyásolja az agyi vérátáramlást, ugyanis a nagy cerebriális arteriák átmérője állandó marad a középvérnyomás mérsékelt változtatásakor (Giller és mtsai 1993). A fentiek alapján úgy gondoljuk, hogy elsősorban a metabolikus autoregulatio és annak kimerülése az oka a hypertóniásokban mért csökkent vasoreaktivitásnak.

3 év elteltével a hypertóniás személyek egy részén a kerékpár ergometriát megismételtük. Tudomásunk szerint hasonló módszerrel, fiziológiai stimulust alkalmazva, még nem vizsgálták az antihypertensív terápia hatását. A vizsgálatot standard körülmények között végeztük. A betegek különböző mértékű terhelhetősége és a kis esetszám miatt az ergometria 2 perces értékeit használtuk a statisztikai elemzéshez. Két percig mind a kezelés előtti 1. vizsgálat, mind a 3 évvel későbbi 2. vizsgálat alkalmával mindenki bírta a fizikai terhelést. Bár a betegszám az egyes csoportokban alacsony volt, a kezeletlen csoportban a 3 év elteltével csökkent CO_2 reaktivitást találtunk az 1. vizsgálatához képest, míg a kezelt csoportban a reaktivitás a nem változott.

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

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

5.3. Vizsgálatok fiatalkori hyperlipidaemiában

Az arteria carotis communis intima-media vastagságának növekedése a korai atherosclerosis jelzője (de Groot és mtsai 1994, Bonithon-Kopp és mtsai 1996, Chambless és mtsai 2002). Olyan fiatal betegeken végzett vizsgálatban, akiknek cardiovascularis rizikófaktorai voltak, elsősorban az életkort és az LDL-C-t találták az IMT rizikótényezőjének (Davis és mtsai 2001). Számos tanulmányban vizsgálták a cardiovascularis rizikófaktorok, mint az életkor, a dohányzás, a hypertonia, és az IMT közötti kapcsolatot (Howard és mtsai 1993, Zanchetti és mtsai 1998, Salonen és mtsai 1991, Csányi és mtsai 2001). Az irodalomból az is ismert, hogy az IMT arányosan nő a cardiovascularis rizikófaktorok számával (Davis és mtsai 2001).

Számos, ultrahanggal végzett tanulmányban vizsgálták az arteria carotis communis IMT és a lipidszintek a kapcsolatát (Wang és mtsai 2002, Chambless és mtsai 2002). Lavrencic és munkatársai familiáris hyperlipidaemiában magasabb IMT-t találtak, mint az egészségesekben

(1996), míg Ylitalo-ék vizsgálatában hasonló betegcsoportokban nem volt különbség az IMT-ben (2002). Populációs vizsgálatokban is ellentmondó eredmények születtek: a Muscatine és a Tromso vizsgálatban a koleszterin IMT növekedésére gyakorolt hatása kifejezett volt, míg a Framingham vizsgálatban nem volt kimutatható ilyen jellegű hatás (Davis és mtsai 2001, Stensland-Bugge és mtsai 2001, Fox és mtsai 2003).

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

A vizsgálatához tartozik még néhány, korlátozó értékű megjegyzés. Az extrém magas triglycerid értékek lehettek secundaerek (pl. pancreatitis, veseelégtelenség, intoxicatio következményei) is, célzott vizsgálatok ezirányban nem történtek. A teljes betegcsoportot tekintve azonban csak 7 betegnek volt 20 mmol/l-nél magasabb triglycerid szintje. Az extrém magas értékek hatásának csökkentésére, a ferde eloszlás miatt a triglyceridérték természetes alapú logaritmusát használtuk a statisztikai elemzéshez.

A vizsgálat idején 28 beteg szedett lipidcsökkentő gyógyszert, és 16 kapott antihypertensívumot. Ismert az antihypertensívumok és a lipidcsökkentő szerek IMT-re gyakorolt jótékony hatása (van Wissen és mtsai 2002, Boutouyrie és mtsai 2000). A kontrollcsoportban viszont csak egy személy szedett antihypertensívumot. Ilyen módon, ha a gyógyszerek csökkentik az IMT-t, akkor vizsgálatunkban nem növelték, hanem csökkentették a beteg és a kontrollcsoport között az IMT-beli különbséget.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy vizsgálatunkban pozitív összefüggést találtunk az IMT és a koleszterinszint között, míg negatív volt a korreláció az IMT és a HDL-C között. Nem

tudtuk megerősíteni a triglycerid szerepét a fiatalok IMT növekedésében. Az eredmények megegyeztek két független neurosonológus által mért IMT eredményeinek elemzésekor, ami tovább erősíti a következtetéseink megbízhatóságát.

5.4. Fiatalok carotis stenosisban és occlusióban kapott eredményeink értékelése

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

A triglycerid és a koleszterin szerepe a carotis atherosclerosisban kérdéses (Terrence és mtsai 1983, Ford és mtsai 1985). Egy vizsgálat szerint a lipoprotein(a) is a carotis atherosclerosis rizikófaktor (Bostom és mtsai 1992). Jelen munkánkban a lipidparaméterek közül csak a lipoprotein(a) szintje különbözött a beteg és a kontroll csoportokban.

Már több mint 30 éve felmerült a lehetősége annak, hogy a homocystein szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában, és számos tanulmányban vizsgálták a homocystein szint és a carotis atherosclerosis összefüggését (McCully 1969, Seliub és mtsai 1995). Fiatal betegeken végzett vizsgálat szerint magas homocystein szint mellett az arteria carotisok falvastagsága is nagyobb (Willinek és mtsai 2000). A homocystein oxidatív mechanizmusokon potenciózza az atherogenezist, ideértve az LDL oxidatív modifikációját is (McCully 1996). Korábbi vizsgálatok szerint a közepes fokú hyperhomocysteinaemia fokozza a cerebrális

atherosclerosist, és szoros összefüggést találtak a plasma homocysteinszint és az ischaemiás stroke előfordulása között (Yoo és mtsai 1998, Eikelboom és mtsai 2000). Jelen vizsgálatunkban mi is emelkedett homocystein szintet találtunk a betegcsoportokban, de a különbség a kontrollhoz képest a statisztikai szignifikancia határán volt.

Eredményeinkkel nem zárhatjuk ki az oxidált LDL atherosclerosisban betöltött szerepét. A subendotheliális térben az LDL oxidatív modifikációja az atherogenesis egyik kezdeti lépése (Balla és mtsai 1991). Az atherosclerosis kezdeti lépésekor az oxidált lipoproteinek az adhéziós molekulák és cytokinek expresszáldását fokozhatják a subendotheliális térben (Libby 2000). Az LDL oxidatív modifikációja tehát lokálisan zajló, komplex folyamat; vizsgálatunk alapján csak annyit mondhatunk, hogy a perifériás vérből nem tudtuk kimutatni az LDL csökkent oxidatív rezisztenciáját fiatalkori atherosclerosisban.

A gyulladás és az infekció szerepe az atherosclerosisban vitatott (Gorelick és mtsai 2002, Ross 1999). Mint gyulladásos marker, az emelkedett CRP szint az arteria carotis communis IMT-nek a növekedésével jár (Winbeck és mtsai 2002). Jelen vizsgálatunkban a legfontosabb eredménynek azt tartjuk, hogy fiatal, az arteria carotisok occlusiv betegségében szenvedő személyeken a gyulladásos markerek (fehérvérsejtszám, CRP, fibrinogén) szintje emelkedett volt. A fibrinogén szint emelkedését a dohányzással magyaráztuk, míg más gyulladásos marker szintjének emelkedése a dohányzás hatásának figyelembevétele után is szignifikáns maradt. Tehát önmagában a dohányzás nem magyarázta a gyulladásos markerek szintjének emelkedését.

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

6. Összefoglalás

Vizsgálatainkat *fiatalkori hypertoniában, hyperlipidaemiában és az arteria carotisok occlusiv megbetegedésében* végeztük. Neurosonológiai vizsgálómódszerekkel a kockázati állapot korai felismerése volt a célunk.

► Az arteria carotisok fölötti auscultatio és a carotis duplex ultrahang eredményének összehasonlításával arra a következtetésre jutottunk, hogy *ma is van jelentősége a carotisok fölötti hallgatózásnak. Az auscultatio továbbra is az általános orvosi vizsgálat része kell, hogy maradjon, de fokozott rizikójú betegekben a carotis duplex vizsgálat elvégzése javasolt.*

► Kezeletlen, fiatal hypertoniás betegeken mi alkalmaztuk először a kerékpár ergometriával kombinált TCD vizsgálatot. *Fiziológiás stimulust (fizikai terhelés) alkalmazva nem invazív módon monitoroztuk a hemodinamikai paraméterek változását.* A hypertoniás csoport terhelhetősége, a fizikai terhelés során bekövetkező átlagsebesség-változása és CO₂-reaktivitása szignifikánsan kisebb volt az egészségesekéhez képest. A korábban kezeletlen hypertoniás személyek egy részén 3 év múlva újra elvégeztük a vizsgálatot. Nem tudtuk megerősíteni azt a feltevést, hogy a megfelelő antihypertensiv therápia normalizálhatja a cerebralis arteriolák dilatációképességét. A kezeletlen csoportban a CO₂ reaktivitás értéke viszont csökkent a 3 évvel korábbi vizsgálathoz képest, tehát *a megfelelő antihypertensiv therápia csökkentheti a rezisztenciaerek átalakulásának progresszióját.*

► Fiatalkori hyperlipidaemiában a lipidértékek széles intervallumában az *atherosclerosis korai jelzőjeként* ismert IMT-t mértünk az arteria carotis communisokon. Vizsgálatunkban *pozitív összefüggést találtunk az IMT és a cholesterinszint között, míg negatív volt a korreláció az IMT és a HDL-C között.* A triglyceridnek nem volt szerepe a fiatalkori IMT növekedésében. Az eredmények megegyeztek két független neurosonológus által mért IMT eredményeinek elemzésekor.

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

6. Summary

We investigated *young subjects* with major stroke risk factors, such as *hypertension*, *hyperlipidemia* and *occlusive carotid artery disease*. Using the relatively simple, non-invasive *neurosonological methods* we could detect the early stage of atherosclerosis. We could found *some factors* that differentiate young patients with carotid atherosclerosis from those without early atherosclerotic changes.

► Our data showed, that the presence of a carotid bruit is an adequate clinical predictor of extracranial carotid artery occlusive disease. The absence of a bruit on carotid auscultation can rule out stenosis in a large percentage of patients, but in patients who are suspected to have carotid stenosis, it seems inappropriate to restrict the investigation to auscultation of the neck. *Carotid auscultation is a useful, fast screening procedure, and it should remain part of the general physical examination.*

► Recently *ergometer cycling combined with continuous TCD monitoring* proved to be useful for the evaluation of cerebral hemodynamics in normal subjects. As far as our knowledge, this was the first study investigating *non treated hypertensive patients*, and the *effect of 3-year antihypertensive therapy* on cerebral hemodynamics using the the same method. We conclude that TCD registration combined with physical loading is a sensitive tool for detecting early impairment of cerebral hemodynamics in hypertensive patients. Antihypertensive therapy may have a beneficial effect on cerebral hemodynamics, slowing down the vessel wall elasticity changes.

► Increased common carotid artery IMT is an early marker of the atherosclerotic process. To examine young subjects with a *wide range of lipid values* we found a *positive association between IMT and total cholesterol* and a *negative relationship between HDL-C and IMT*, whereas we *could not confirm the role of triglyceride in early onset intima-media changes*. Our results were consistent when an independent sonographer repeated the measurements.

► We investigated patients with *carotid artery occlusive disease below 55 years of age*. We could not detect any change in oxidative resistance of LDL isolated from peripheral blood. Therefore, *measurement of the oxidative resistance of LDL can not be recommended as a routine screening tool* to identify subjects prone to early atherosclerosis. The higher levels of *inflammatory markers suggest that in younger age inflammation might have a more important role in the development of early atherosclerosis* than other factors including serum lipids and homocysteine.

7. Irodalom

7.1. Hivatkozások

- Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurgery* 1982;57:769-774.
- Ackerstaff RG, Keunen RW, van Pelt W, Montauban van Swijndregt AD, Stijnen T. Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: a transcranial Doppler study. *Neurol Res* 1990;12:187-91.
- Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1167-74.
- Adult Treatment Panel III. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Ameriso SF, Suarez M, Barndt R, Mohler J, Kumar D, Fisher M. Age, hypertension and cerebral vasoreactivity. *Ann Neurol* 1993;34:254.
- Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand D, de Boissvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987;8538:888-890.
- Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
- Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial cell injury. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1700-1711.
- Barnett HJM, Mohr JP, Yatsu FM. Asymptomatic carotid bruit or stenosis. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM et al. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1986:1207-1219.
- Bartels E. *Color-coded duplex ultrasonography of the cerebral vessels*. Atlas and manual. Schattauer 1999, Stuttgart, Germany.

- Beer de FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982;156:230-42.
- Bereczki D, Balla G, Csiba L, Jeney V, Valikovics A, Magyar T, Balla J. A possible role of decreased oxidative resistance of low-density lipoproteins in the early formation of carotid atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2001;56:694-696.
- Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990;21:989-92.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-4.
- Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetiere P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-316.
- Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond G, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle aged men. *Circulation* 1999;100:723-728.
- Bostom AG, Easton JD. Serum lipoprotein (a) as a risk factor for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1992;67:303-304.
- Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, Brunner H, Laurent S. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000;101:2601-2606.
- Braunwald E. Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Eng J Med* 1997;337:1360-1369.
- Bray JM, Glatt B. Quantification of atheromatous stenosis in the extracranial internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:414-426.
- Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of duplex Doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1996;27:695-699.
- CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-9.
- Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47.

- Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci* 1997;150:77-80.
- Claus DR, Siegel J, Petras K, Osmand AP, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the first component of human complement. *J Immunol* 1977;119:187-192.
- Csányi A, Egervári A, Nagy Z. Influence of hypertension and smoking as the single vascular risk factors on the intima-media thickness. *Eur J Epidemiol* 2001;17:855-61.
- Csiba L. [Ultrasonic methods used in the diagnosis of changes in the carotid artery system] *Orv Hetil* 1990;131:1455-60.
- Dahl A, Lindegaard KF, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992;23:15-19.
- Davies KN, Humphrey PRD. Do carotid bruits predict disease of internal carotid artery? *Postgrad Med J* 1994;70:433-435.
- Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999;100:838-842.
- Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine study. *Circulation* 2001;104:2815-2819.
- Demolis P, Tran Dinh YR, Giudicelli JF. Relationship between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke* 1996;27:1835-1839.
- Easton JD. Carotid bruits without symptoms. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:168-174.
- Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiological subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1069-1075.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
- Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J, Warlow CP. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.

- Ficzere A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound* 1997;25:383-389.
- Ford CS, Crouse JR, Howard G, Toole JF, Ball MR, Frye J. The role of plasma lipids in carotid bifurcation atherosclerosis. *Ann Neurol* 1985;17:301-303.
- Fox CF, Polak JF, Chazaro I, Cupples A, Wolf PA, D'Agostino R, O'Donnel CJ. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women. Heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003;34:397-401.
- Fujii K, Sadoshima S, Okada Y, Yao H, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Cerebral blood flow and metabolism in normotensive and hypertensive patients with transient neurologic deficit. *Stroke* 1990;21:283-290.
- Fujii K, Weno BL, Baumbach GL, Heistad DD. Effects of antihypertensive treatment on focal cerebral infarction. *Hypertension* 1992;19:713-16.
- Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-5.
- Ghilardi G. Carotid stenotic-obliterative lesions. Distribution in 16,379 subjects 45-75 years of age. *Minerva Cardioangiol* 1994;42:345-350.
- Giller CA, Bowmann G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993;32:737-741.
- Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001:2245-2257.
- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:163-82.
- Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, Malone ME, Goldberg S, Booss J, Hanley DF, Toole JF, Greengold NL, Rhew DC. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a

- multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
- Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implication for therapy. *Stroke* 2002;33:862-875.
- Görtler M, Widder B, Schuetz U. Quantifying medium- and high-grade carotid artery stenosis by ultrasound. *J E M U* 1996;17:235-239.
- Gronholdt ML. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2-13.
- Groot de MR, Banga JD. Non invasive ultrasound measurement of intima-media thickness. A tool to measure early atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:257-263.
- Gur AZ, Bova I, Bornstein NM. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? *Stroke* 1996;27:2188-2190.
- Heyman A, Wilkinson WE, Heyden S, Helms MJ, Bartel AG, Karp HR, Tyroler HA, Hames CG. Risk of stroke in asymptomatic persons with cervical arterial bruits. *N Engl J Med* 1980;302:838-841.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993;24:1297-1304.
- Ingall TJ, Homer D, Whisnant JP, Baker HL, O'Fallon WM. Predictive value of carotid bruit for carotid atherosclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:418-422.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST). A randomised trial of aspirine, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
- Johansson BB. Hypertension mechanisms causing stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:563-5.
- Jorgensen LG, Perko G, Secher NH. Regional cerebral artery mean flow velocity and blood flow during dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol* 1992;73:1825-1830.
- Jorgensen LG. Transcranial Doppler ultrasound for cerebral perfusion. *Acta Physiol Scand Suppl* 1995;625:1-44.
- Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke* 1997;28:665-671.

- Keagy BA, Battaglini JW, Lucas CL, Thomas DD, Wilcox BR. Identification of internal carotid artery stenosis in coronary artery bypass candidates. *South Med J* 1983;76:996-999.
- Kleiser B, Scholl D, Widder B. Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO₂ and diamox testing: which is the appropriate method? *Cerebrovasc Dis* 1994;4:134-138.
- Kreisig T, Schmiedek P, Leinsinger G, Einhaupl K, Moser E. ¹³³Xe SPECT: normal values of resting cerebral blood flow and reserve capacity. *Nuklearmedizin* 1987;26:192.
- Kuriyama Y, Sawada T, Omae T. Antihypertensive drugs and cerebral circulation. In: Omae T, Zanchetti A, editors. *How should elderly hypertensive patients be treated?* Tokyo: Springer-Verlag, 1989:69-81.
- Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 1996;76:321-325.
- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349-358.
- Linkis P, Jorgensen LG, Olesen HL, Madsen PL, Lassen NA, Secher NH. Dynamic exercise enhances regional cerebral artery mean flow velocity. *J Appl Physiol* 1995;78:12-16.
- Lipsitz LA, Mukai S, Hamner J, Gagnon M, Babikian V. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in ageing and hypertension. *Stroke* 2000;31:1897.
- Lusiani L, Visona' A, Castellani V, Ronsisvalle G, Bonanome A, Pagnan A. Prevalence of atherosclerotic lesions at the carotid bifurcation in patients with asymptomatic bruits: an echo-Doppler (duplex) study. *Angiology* 1985;36:235-239.
- Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamada T. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens* 1994;12:191-197.
- Malatino LS, Bellofiore S, Costa MP, Lo Manto G, Finocchiaro F, Di Maria GU. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation - induced vasoconstriction in hypertensive patients. *Stroke* 1992;23:1728-1732.
- Markus HS, Harrison MJG. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.
- Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure - a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow* 1984;4:368-372.
- Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonaa KH. Prevalence and risk factors associated with carotid

- artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44-51.
- Mayhan WG, Faraci FM, Heistad DD. Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol* 1987;253:1435-1440.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-389.
- McCully KS. Vascular pathology of homocyst(e)inemia: implications for the development of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
- Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Fülesdi B, Csiba L, Bereczki D. Serum lipids, stroke outcome and degree of carotid stenosis in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 2):8.
- Moraine JJ, Lamotte M, Berre J, Niset G, Leduc A, Naeije R. Relationship of middle cerebral artery blood flow velocity to intensity during dynamic exercise in normal subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;67:35-38.
- Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, De Carli F, Gambaro M, Castello C, Pontremoli R, Rosadini G. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke* 1993;24:1148-1153.
- 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.
- Oláh L, Valikovics A, Bereczki D, Fülesdi B, Munkácsy C, Csiba L. Gender-related differences in acetazolamide-induced cerebral vasodilatory response: a transcranial Doppler study. *J Neuroimaging* 2000;10:151-6.
- Páll D, Settakis G, Katona É, Csiba L, Kakuk G, Limburg M, Bereczki D, Fülesdi B. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:167-172.
- Pánczél G, Bönöczk P, Voko Z, Spiegel D, Nagy Z. Impaired vasoreactivity of the basilar artery system in patients with brainstem lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:218-23.
- Pentikainen MO, Oorni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med* 2000;247:359-370.
- Pessin MS, Panis W, Prager RJ, Millan VG, Scott RM. Auscultation of cervical and ocular bruits in extracranial carotid occlusive disease: A clinical and angiographic study. *Stroke* 1983;14:246-249.
- Piegras 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.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moye LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:216-23.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
- Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:745-761.
- Rodrigues G, Arvigo F, Marengo S, Nobili F, Romano P, Sandini G, Rosadini G. Regional cerebral blood flow in essential hypertension: data evaluation by a mapping system. *Stroke* 1987;18:13-20.
- Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlström C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-1382.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Saba PS, Roman MJ, Longhini C, Scorzoni D, Pini R, Devereux RB, Ganau A. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2788-2794.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-9.
- Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, Taylor W, Barnett HJ, Haynes RB, Fox AJ. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Ann Intern Med* 1994;120:633-637.

- Schwartz CJ, Mitchell JRA. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaque. *Circulation* 1962;26:73-78.
- Seliub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Eng J Med* 1995;332:286-291.
- Settakris G, Páll D, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescent: TCD with vasodilatory challenge. *J Neuroimaging* 2003;13:106-112.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-169.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-872.
- Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromso study. *Atherosclerosis* 2001;154:437-448.
- Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1973;1:507-510.
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.

- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-9.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000197.
- Terrence CF, Rao GR. Triglycerides as a risk factor in extracranial atherosclerotic cerebrovascular disease. *Angiology* 1983;34:452-460.
- The National Institute of Neurological Diseases and Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995;333:1580-7.
- Toole JF, Janeway R. Diagnostic tests in cerebrovascular disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1972: pp. 208-266.
- Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagiore C, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci* 1998;159:115-119.
- Ujhelyi L, Balla J, Muszbek L, Kakuk G, Belcher J, Jacob HS, Vercellotti GM, Balla G. A microassay to assess the oxidative resistance of low-density lipoproteins. *Clin Chem* 1998;44:1762-1764.
- Virchow R. Der atheromatose Prozess der Arterien. *Wien Med Wochenschr* 1856;6: 825-828.
- Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971;136:612-614.
- Wang PW, Liou CW, Wang ST, Eng HL, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Chen CH, Chen JF, Chu JW, Reaven GM. Relative impact of low-density lipoprotein-cholesterol concentration and insulin resistance on carotid wall thickening in nondiabetic, normotensive volunteers. *Metabolism* 2002;51:255-259.
- Weber F. Risk factors for subclinical carotid atherosclerosis in healthy men. *Neurology* 2002;59:524-528.
- Widder B, Paulat K, Hackspacher J, Mayr E. Transcranial Doppler CO₂ test for the detection of hemodynamically critical carotid stenoses and occlusions. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1986;236:162-168.
- Widder B. *Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. 5. aktualisierte und erweiterte Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999
- Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Holler T, Stumpe KO. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early

- atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens* 2000;18:425-430.
- Winbeck K, Kukla C, Poppert H, Klingelhofer J, Conrad B, Sander D. Elevated C-reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:57-63.
- Wissen van S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002;165:361-366.
- Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981;245:1442-1445.
- Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JL Jr, Black HR, Goodfriend TL et al. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- World Health Organization. Fundamentals of exercise testing. Geneva 1971.
- World Health Organization. The European health report 2002. WHO regional publications. European series: No. 97. www.who.dk E:76907
- Ylitalo K, Syvanne M, Salonen R, Nuotio I, Taskinen MR, Salonen JT. Carotid artery intima-media thickness in Finnish families with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002;162:171-178.
- Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurgery* 1993;79:483-489.
- Yoo J-H, Chung C-S, Kang S-S. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29:2478-2483.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Ravinetto R. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16:949-61.
- Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, Mancia G, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Collatina S, Serrotti E. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001;19:79-88.
- Zimarino M, Cappelletti L, Venarucci V, Gallina S, Scarpignato M, Acciai N, Calafiore AM,

- Barsotti A, De Caterina R. Age-dependence of risk factors for carotid stenosis: an observational study among candidates for coronary arteriography. *Atherosclerosis* 2001;159:165-173.
- Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622-1629.

7.2. Az értekezés alapját képező teljes terjedelmű közlemények

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

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Csiba László Professor Úrnak, hogy elindított a kutatómunka sokszor nehéz, de szép útján. Munkámat mindig önzetlenül támogatta, hasznos tanácsokkal ellátta, lehetővé tette és megszervezte, hogy a vizsgálatokat elvégezhessem, és a szükséges anyagi feltételeket is megteremtette.

Hálás vagyok Bereczki Dániel Professor Úrnak, aki mindvégig figyelemmel kísérte tevékenységemet, ötleteivel és értékes szakmai tanácsaival segítette munkáimat. Megtanított a pontos és körültekintő adatgyűjtésre és feldolgozásra. A kutatómunkában szerzett tapasztalatainak nagy szerepe volt a szemléletem formálásában. Külön köszönettel tartozom az adatok statisztikai feldolgozásában és az eredmények értékelésében nyújtott segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Valikovics Attila Főorvos Urat, aki először a kezembe adta az ultrahang szondát, és bevezetett a Neurosonológia rejtelseibe.

Köszönöm Fekete István és Fülesdi Béla Tanár Urak hasznos tanácsait.

A társintézetekből Balla József Tanár Úrnak, Czuriga István Főorvos Úrnak, Paragh György Professor Úrnak és Münsterből Dr. Dirk Droste-nak tartozom köszönettel.

Borók Józsefnét, Virág Jánosnét és Molnár Andrásnét a technikai segítségükért illeti köszönet.

És végül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak, hogy mindig, minden körülmények között mellettem álltak és támogattak.

9. Függelék