

**Egyetemi Doktori (Ph.D.) értekezés**

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

**Írta: Dr. Ficzere Andrea**

**Neurológiai Klinika**

**Témavezető: Prof. Dr. Csiba László**

**DEOEC Neurológiai Klinika**

**DEOEC Neurológiai Klinika**

**2002**

## TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4. oldal
1. Bevezetés	5. oldal
1.1 A hypertonia prevalenciája	6. oldal
1.2. A hypertonia okozta érelváltozások	8. oldal
1.3. A hypertonia és az agyi vérkeringési zavarok	11. oldal
1.4. Az agyi autoregulatio	11. oldal
1. Vizsgálataink során alkalmazott módszerek	13. oldal
2.1. Ultrahangos módszerek	13. oldal
2.1.1. Echoimpulsus módszer	13. oldal
2.1.2. Doppler módszer	13. oldal
2.1.3. Duplex módszer	14. oldal
2.1.4. Színkódolt duplex sonographia	14. oldal
2.1.5. Power Doppler	14. oldal
2.1.5. Transcranialis Doppler (TCD)	15. oldal
2.1.6. Cerebrovascularis rezervkapacitás vizsgálata TCD-vel	16. oldal
2.2. Single photon emission tomography (SPECT)	17. oldal
2.3. Az acetazolamide szerepe a cerebralis haemodynamika vizsgálatában	22. oldal
2.4. Az agyi vazoreaktivitás vizsgálata	23. oldal
3. Vizsgálataink ismertetése	25. oldal
3.1. TCD – acetazolamide vizsgálat hipertóniásokban	25. oldal
3.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hipertóniásokban	33. oldal
3.3. TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hipertóniás betegekben	41. oldal
3.4. Vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben	46. oldal
3.4.1. A hypertonia és a vasospasmus közötti összefüggés	46. oldal

3.4.2. TCD – acetazolamide vizsgálat évekkkel a subarachnoidalis vérzés után	42. oldal
3.5. Hypertoniás migrén betegek vizsgálata transcraniális Dopplerrel	54. oldal
4. Megbeszélés	56. oldal
4.1. TCD – acetazolamide vizsgálat hipertóniásokban	56. oldal
4.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hipertóniásokban	57. oldal
4.3. TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hipertóniás betegekben	60. oldal
4.4. Vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben	61. oldal
4.4.1. A hipertonia és a vasopasmus közötti összefüggés	61. oldal
4.4.2. TCD-acetazolamide vizsgálatok évekkkel a SAV után	63. oldal
4.5. Hypertoniás migrén betegek vizsgálata transcranialis Dopplerrel	65. oldal
5. Összefoglalás, eredményeink klinikai alkalmazhatóságának lehetőségei	68. oldal
Irodalomjegyzék	70. oldal
Köszönetnyilvánítás	84. oldal
Közlemények jegyzéke	85. oldal
Absztraktok	88. oldal

**Rövidítések jegyzéke:**

AR: autoregulatio

BP: vérnyomás

BFV: véráramlási sebesség

CBF: agyi vérátáramlás

CPP: cerebralis perfusió nyomás

CVR: cerebrovascularis reaktivitás

CVRC: cerebrovascularis rezerv kapacitás

HT: hypertonia

MCA: a. cerebri media

PI: pulsatiós index

RI: resistentia index

SD: standard deviatio

SE: standard error

TCD: transcranialis Doppler

PET: pozitron emissió tomographia

SPECT: single photon emission computed tomography

## 1. BEVEZETÉS

A hypertonia az egyik legfontosabb cardio- és cerebrovascularis rizikófaktor. A hypertonia okozta célszervi károsodások általában jól korrelálnak a hypertonia súlyosságával, ill. fennállásának idejével. Ez utóbbi azonban nem állapítható meg mindig pontosan, mivel a klinikai tünetek hiánya miatt a hypertonia gyakran csak véletlenül derül ki.

A magasvérnyomásban szenvedő betegek közül nem mindenki fog stroke –ot szenvedni. Fontos kérdés, hogyan lehet azokat a hypertoniás betegeket diagnosztizálni, akiknek agyi érrendszere súlyosabban károsodott, mint a többi hypertoniásé?

Különböző módszerek állnak rendelkezésünkre a magas vérnyomás okozta agyi károsodás vizsgálatára. Ha hypertoniás szemfenéki érelváltozásokat találunk, valószínű az agyi erek károsodása, de a módszer nem alkalmas pontos mérésre, ill. a betegek követésére.

A klasszikus képalkotó módszerek (computer tomographia /CT/, mágneses rezonancián alapuló technika /MRI/) a már kialakult kisebb-nagyobb *parenchyma* károsodást (pl. lacunaris infarctus, körülírt atrophia) jelzik, a funkcionális módszerek (transcranialis Doppler /TCD/, pozitron emissziós tomographia /PET/, single photon emission tomography /SPECT/) pedig a *korai funkcionális károsodás* detektálására alkalmasak.

Szükséges lenne egy olyan érzékeny módszert találni, mely a veszélyeztetett hypertoniás betegeket már akkor kiszűri, amikor neurológiai szempontból még tünetmentesek, viszont a későbbi stroke-ot előrejelző finom morfológiai vagy funkcionális eltérések már kimutathatók. Az is fontos elvárás a szűrővizsgálattal szemben, hogy optimális esetben tükrözze az antihypertensív kezelés hatásait, ill. információt adjon az autoregulatio esetleges változásáról (javulásáról).

Munkánkban arra kerestünk választ, hogy a különböző hypertoniás betegcsoportban (chronicus, kezelt; frissen felfedezett, még nem kezelt; chronicus, az

irodalom szerint autoregulatiót javító gyógyszerrel kezelt), ill. hypertoniával társuló egyéb neurológiai betegségekben (subarachnoidalis vérzésen átesett; migrénes hypertoniás) van-e különböző módszerekkel kimutatható haemodynamikai deficit. Ha van, mely módszerrel lehet azt legkönnyebben, ill. legmegbízhatóbban kimutatni.

### **1.1 A hypertonia prevalenciája**

A hypertonia (HT) világszerte az egyik leggyakoribb betegség. A gazdaságilag fejlett országokban a népesség mintegy 20 százaléka hypertoniás. Ez az érték nagymértékben függ a genetikai adottságoktól (például afrikai-amerikaiaknál lényegesen gyakoribb a betegség), a táplálkozási szokásoktól (tengerek közelében sós táplálék miatt magasabb a vérnyomás), a stressztől (nagyvárosokban és bizonyos rétegekben megnő az előfordulás gyakorisága) vagy a kortól. A kor előrehaladtával a hypertonia előfordulása fokozatosan nő; míg a harmincas éveikben levők között 11 %-ban mérhető magasvérnyomás, addig a hetvenes korosztályban már 64 % a gyakorisága. A nők vérnyomása fiatal korban valamivel alacsonyabb a férfiakénál, de időskorban ez az arány megfordul.

Csak az érintettek kb. 80 százaléka tud arról, hogy magasvérnyomásban szenved (valamivel több nő, mint férfi). Körülbelül a betegek kétharmada részesül kezelésben és a kezeltnek csak kb. egyharmada kap optimális orvosi ellátást, azaz állítják be olyan értékre a vérnyomást, mely a mai tudásunk szerint a lehető legkisebb esélyt jelenti a kóros cardio- és cerebrovascularis következmények kialakulására (<140/90 Hgmm).

Hazánkban a felnőtt lakosság mintegy 30 százaléka - azaz közel kétmillió ember hypertoniás. Valószínűsíthető, hogy a betegek alig több mint 25 százaléka részesül optimális kezelésben. A betegség tehát alapvetően hozzájárul a magas hazai cardio- és

cerebrovascularis halálához, illetve a közismerten és feltűnően rövid várható élettartamhoz.

Az egyik legutóbbi közlemény szerint a vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonysága egész Európában meglehetősen alacsony; 6 hónappal az infarctus, ill. az anginás roham után a betegek felénél még mindig kóros tensio értékeket mértek <sup>1</sup>.

A HT diagnózisának felállításához a VI. Amerikai Nemzeti Hypertonia Bizottság (VI. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of Hypertension 1997) a következő, a gyakorlatban közvetlenül használható számszerű javaslatot tette (1. táblázat):

### **1. táblázat**

Elnevezés	Systolés érték (Hgmm)	Diastolés érték (Hgmm)
Normális	< 130	<85
Magas normális	130-139	85-89
Hypertonia		
1. fokozat	140-159	90-99
2. fokozat	160-179	100-109
3. fokozat	> 180	> 110

Az essentialis hypertonia általában 20-50 éves kor között jelentkezik. Az öröklődés és a környezeti hatások következtében létrejövő betegség általános folyamatát az alábbi szakaszokra bonthatjuk:

*Hypertoniát megelőző időszak:*

0-30 éves korig fordul elő, amikor a szervezet a stresszre és a fizikai aktivitásra fokozott, a szokásos vérnyomás-emelkedést meghaladó vérnyomással válaszol. Jellemző a felső testfél elhízása és a tachycardia. A vérnyomásértékek nyugalomban normálisak.

*Korai hypertonia*

20-40 éves kor között jelentkezik. A vérnyomás már a hypertoniás tartományba esik, az esetek egy részében azonban a vérnyomás visszatér a normális értékre.

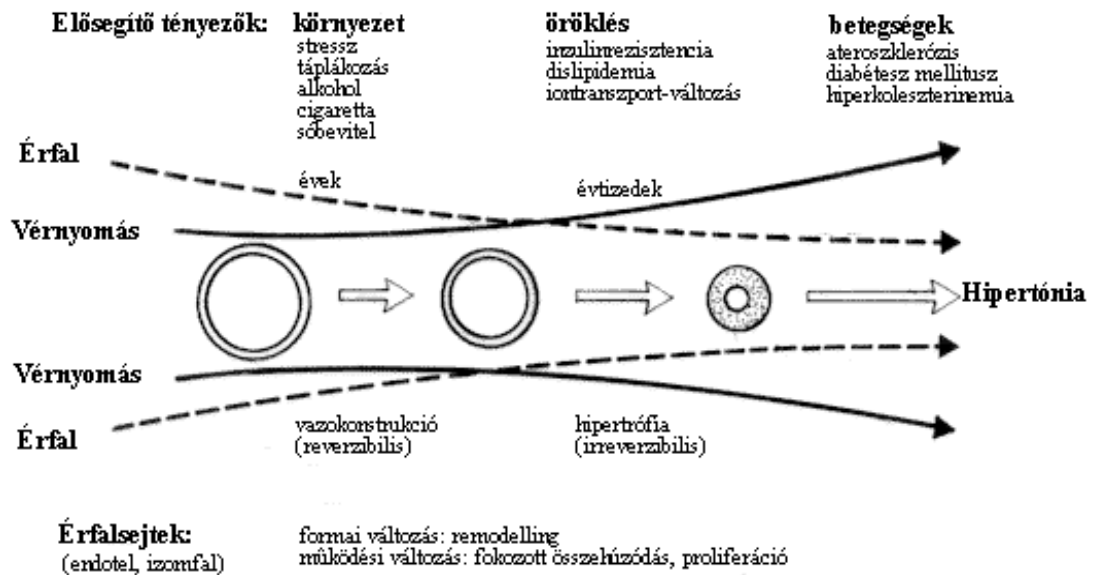
*Kialakult hypertonia*

30-50 év között lép fel. Érkomplikációk, célszerv-károsodások jelennek meg, fokozott a cardio- és cerebrovascularis veszélyeztetettség, illetve nő a halálozás

**1.2. A hypertonia okozta érelváltozások**

A magasvérnyomás bármilyen eredetű is, hosszú távon károsítja az ereket és rontja az életfontosságú szervek működését. Az állandó és pulzáló fokozott nyomás növeli az érben a vér áramlásakor kialakuló nyíró feszültséget, amely károsítja az endotheliumot, elősegítve ezzel az érfal károsodását, beszűkülését és rugalmasságának elvesztését, az atherosclerosis folyamatát (1. ábra).





1. ábra. A folyamat ábra sematikusan és időben ábrázolja a hipertónia hatására létrejövő érfal változásokat és a legfontosabb hajlamosító tényezőket.

A tartósan magas nyomás hatására az érfal különböző rétegeiben lévő valamennyi sejt formája és működése megváltozik. Nő az érfal permeabilitása, illetve a keringő leukocyták aktiválódása és adhesiója az érfalra. A folyamatot nagymértékben elősegíti a kóros lipidek felhalmozódása. A felszabaduló különböző növekedési faktorok fokozzák a sejtproliferációt. Hasonló hatású a növekedést gátló faktorok koncentrációjának csökkenése is (2. táblázat).

2. táblázat *A simaizomsejtek növekedését fokozó, illetve gátló faktorok*

Fokozó faktorok		Gátló faktorok	
Angiotenzin		II	
Endothelin			
Vasopressin			
Epidermalis	növekedési	faktor	Heparin
Fibroblast	növekedési	faktor	Nitrogén-monoxid
Thrombin			Prostacyclin
Inzulinszerű	növekedési	faktor	Atrialis natriureticus peptid
Thrombocyta	eredetű növekedési	faktor	Chinin
Transzformáló	növekedési faktor (TGF-b)		
Serotonin			

A magasvérnyomás strukturális és functionális változásokat okoz az agyi erekben is. A *nagy arteriákban* atherosclerosis és saccularis aneurysmák alakulnak ki. A scleroticus plaque-ok általában az arteria carotis bifurcatiójában, a carotis syphonban, az arteria vertebralisok eredésénél, az arteria basilarisban és a Willis körben figyelhetők meg<sup>2</sup>.

Az agyi vérátáramlás (CBF) szabályozásában főszerepet játszó *kis arteriák, ill. arteriolák* szintén módosulnak. A systemás hypertensióhoz alkalmazkodva nő a fal-lumen aránya, így a magasabb vérnyomásértékeknél az erek kontrahálódó képessége biztosított<sup>3,4</sup>. A kiserek rugalmassága a simaizom proliferatio miatt növekszik, a nagyerek rugalmassága pedig a collagen-proliferatio miatt csökken<sup>5</sup>.

Az *endothel funkció* szintén sérül hypertóniában. A vér-agy gát károsodása focalis oedemát, necrosist, ill. a CBF körülírt csökkenését okozza<sup>6</sup>. Az endothelium függő relaxatio csökken, melyet a pulzus nyomás növekedése idézi elő<sup>7</sup>. A chronicus hypertonia bizonyos formáiban „endothelium-derived contracting factor-t (endothelfüggő contractiós faktor, EDCF) szabadul fel, mely anyagot a normálisan működő endothelium nem termeli<sup>8</sup>.

### 1.3. A hypertonia és az agyi vérkeringési zavarok

Az agyi vérkeringési zavarok egyik legfontosabb rizikófaktora a hypertonia <sup>9</sup>. Isolált systolés hypertensio a stroke előfordulási gyakoriságát 2-4 %-kal növeli, ill. a stroke-betegek közel fele a stroke-ot megelőző években hypertoniás volt <sup>10</sup>. Egy angliai tanulmány szerint azokban a betegekben, akik kezelésben részesültek 1.3-szor volt gyakoribb a stroke előfordulása azokhoz képest, mint akiknek a vérnyomása (BP) < 140 mmHg. 1.6-szor volt gyakoribb az agyi keringési zavar, ha a systolés BP 140-149 mmHg volt, 2.2-szer ha 150-159 mmHg, ill. 3.2-szer ha 160 Hgmm, vagy magasabb volt a systolés tensio. Az eredmények hasonlóak voltak a diastolés tensio értékekre vonatkozóan is <sup>11</sup>.

Egy korábbi közlemény szerint az időben elindított hatékony kezelés 42%-kal csökkentette a cerebrovascularis megbetegedések incidenciáját <sup>12</sup>. Újabb adatok azt támasztják alá, hogy nemcsak a súlyos hypertoniás, hanem a mérsékelt, ill. enyhe hypertoniában szenvedő betegek is mindenképpen kezelendők, mivel kezelés után ezekben a betegekben is lényegesen csökken stroke előfordulási gyakorisága <sup>13</sup>.

### 1.4. Az agyi autoregulatio

Az agyi vérátáramlás (CBF), a cerebralis perfusiós nyomás (CPP) és a cerebrovascularis resistencia (CVR) között az alábbi összefüggés áll fent:

$$CBF = CPP / CVR$$

Ez azt jelenti, hogy a CPP emelkedésekor a CVR nő, csökkenésekor pedig a CVR is csökken, így biztosítva a CBF állandóságát. Az agyi autoregulatio (AR) eredményezi azt, hogy a

systemás vérnyomás (RR) ingadozásai ellenére a CBF változatlan marad. Ebben a nem teljesen tisztázott mechanizmusban myogen, neurogen, metabolikus és endothelialis faktorok is szerepet játszanak.

Az agyi autoregulatio legfontosabb tényezői a resistantia-erek, melyek vasoconstrictiója és dilatációja biztosítja a cerebrovascularis ellenállás változását. A vérnyomás emelkedésekor tehát ezek az erek kontrahálódnak, míg a vérnyomáscsökkenésre dilatatio a válasz. Egészséges körülmények között az AR 60 - 150 Hgmm-es középvérnyomás értékek között hatékony. A CBF értéke befolyásolja az autoregulatiót; az autoregulációs plateau nagyobb CBF értéknél megrövidül, kis CBF értéknél pedig szélesebbé válik.

Hypertóniában a megnövekedett vascularis resistantia miatt az autoregulációs görbe jobbra, azaz a nagyobb vérnyomásértékek felé tolódik. Ez azt jelenti, hogy a hypertóniás betegek rosszabbul tűrik az alacsonyabb vérnyomás értékeket, azonban a magasabb tensio értékeket, mely egészséges egyéneknél hypertóniás krízist váltana ki, jobban tolerálják. A gyógyszeres vérnyomáscsökkentés komoly hatással van a CBF-re. Ha az akut tensio csökkentés csak enyhe, az AR állandó szinten tudja tartani a CBF-t, ha kimerül az autoregulatio, a CBF is csökken. Megfelelő antihypertensiv kezelés hatására a betegek autoregulációs görbéje módosul és a nem kezelt hypertóniás betegek, ill. az egészséges személyek görbéje között helyezkedik el<sup>14</sup>.

## **2. VIZSGÁLATAINK SORÁN ALKALMAZOTT MÓDSZEREK**

### **2.1. Ultrahangos módszerek**

#### **2.1.1. Echoimpulsus módszer:**

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

- stenosis, ill. dilatatio,
- alakbeli változások (kinking, coiling, dissectio),
- plaque-ok helye, mérete, szerkezeti jellemzői (homogen, heterogen, hyperdens, hypodens, echodens, bevérzett, exulceralt, thrombussal fedett, stb.).

#### **2.1.2. Doppler módszer:**

Az UH- jelek a stacioner felszínről változatlan frekvenciával verődnek vissza, de a mozgó elemekről, mint pl. vörösvértestek, a tárgy sebességével arányos mértékben változik a visszaverődő hullámok frekvenciája. A készülék a visszaverődő jeleket hallható hanggá is átalakítja. Két típusa van: a folyamatos hullámú (CW- continuous wave), ill. a pulzatiós Doppler (PW- pulsed wave).

### 2.1.3. Duplex módszer:

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

- áramlás iránya (orthograd, retrograd),
- spektrum alakja,
- jellemző hullámformák megváltozása,
- numerikus paraméterek (átlagos sebesség, systolés és diastolés sebesség), melyek pl. a stenosis mértékére is utalnak.

### 2.1.4. Színkódolt duplex sonographia:

A visszavert ultrahang legfontosabb fizikai jellemzőit (amplitúdó, fázis, frekvencia) a készülék szimultán regisztrálja. Az amplitúdó változásai alapján fekete-fehér B-mode kép jön létre, a fázis, ill. a frekvencia változásai pedig a véráramlás jellemzőinek ábrázolását teszi lehetővé. Színkódolás során a szondához közeledő, ill. az attól távolodó áramlás más színnel jelenik meg (az artériák általában piros, a vénák kék színnel). Az áramlási sebességet egy sárga-piros színskála mutatja. A különböző kóros érterületeken (pl. stenosis, kinking, coiling) a megváltozott áramlási viszonyokat (megnövekedett, ill. csökkent áramlás, turbulencia, stb.) megváltozott szín jelzi. A módszer előnye, hogy a fent részletezett módszerekkel nehezen visualisálható stenosisok, plaque-ok, ill. a nehezen hozzáférhető ereke (pl. a. vertebralis) jól ábrázolhatók.

### 2.1.5. Power Doppler módszer:

A készülék az áramló részecskékről reflektálódó ultrahang nyaláb energiájával arányos intenzitással minden áramlást azonos színnel jelenít meg. Előnye, hogy a jel

független a szögkorrekciótól, az alacsony sebességű áramlások is jól visualisálhatók. Hátránya, hogy a különböző irányú áramlások is azonos színben jelennek meg, így pl. az artériákat nem lehet elkülöníteni a vénáktól.

#### 2.1.5. Transcranialis Doppler (TCD)

A Doppler technika első alkalmazása óta <sup>15</sup> igen sokat fejlődött. A 2-2,5 MHz-es szonda segítségével a koponyacsont egyéb területeihez képest vékonyabb os temporale keresztül vizsgálhatók a Willis kört alkotó nagyerek. Így különböző szonda pozíciókban és mélységekben jól mérhető a véráramlás sebessége (cm/s) és iránya az a. ophthalmicában, az a. cerebri anteriorban, mediában, posteriorban, az a. vertebralisokban és az a. basilarisban. A módszer jól alkalmazható az intracranialis erek stenosisainak, ill. occlusiójának kimutatására <sup>16,17</sup>. A kétoldali, ill. rögzített szondák elterjedése módot ad az intraoperatív monitorozásra (a sebesség értékek folyamatos regisztrálása, az agyi keringésbe jutó microembolusok detektálása, stb.) is. Különböző vasodilatatív ingerek (légzésvisszatartás, CO<sub>2</sub> inhalatio, kognitív tesztek, acetazolamide provokáció) alkalmazása mellette lehetőség van az agyi haemodynamikai változások folyamatos követésére is. Néhány éve elterjedt a színekódolt transcranialis duplex készülék, ill. a 3 és 4 dimenziós készülékek is egyre könnyebben hozzáférhetők.

A TCD módszer hátránya, hogy a betegek 15-20 %-ban túl vastag az os temporale, az ultrahang nem jut át a koponyacsonton, így a TCD nem használható, ill. megbízhatósága nagymértékben függ a vizsgáló tapasztalatától.

A véráramlási sebesség abszolút értéke (cm/sec) mellett számos index segít a cerebrovascularis physiologia és pathophysiologia megértésében.

- A TCD vizsgálat során kapott *pulsatiós index (PI)* indirekt módon szolgáltat adatot a HT-ban is gyakori carotis interna szűkület súlyosságáról <sup>18</sup>. A PI a peripheriás vascularis

resistentia paramétere; az alacsony ellenállású erekben a PI érték alacsony (pl. arteriovenosus malformatio), a nagy ellenállású erekben magas<sup>19</sup>. Cerebrális microangiopathiában (pl. diabetes) is megnövekszik a PI.

Kiszámítására a következő képlet alkalmas:  $PI = (v_{\text{ syst}} - v_{\text{ dist}}) / v_{\text{ átl.}}$

- A *resistentia index (RI)* szintén a vascularis ellenállást jelzi, kiszámítása azonban eltér PI-től. Klinikai jelentősége elsősorban az intracranialis nyomásfokozódás monitorozásában nyilvánul meg.

Kiszámítása:  $RI = (v_{\text{ syst}} - v_{\text{ dist}}) / v_{\text{ syst}}$

- A *féltekei indexet* a vasospasmus / systemás áramlási hyperkinesis megkülönböztetésére használjuk. Kiszámítása: a. cerebri mediában mért áramlási sebesség / a. nyaki carotis internában mért áramlási sebesség:  $v_{\text{ (MCA)}} / v_{\text{ (ICA)}}$

3 feletti érték vasospasmusra utal.

#### 2.1.6. Cerebrovascularis rezervkapacitás (CVRC) vizsgálata TCD-vel

A módszer lényege, hogy vasodilatációs stimulust alkalmazva (acetazolamide, szén-dioxid, levegő visszatartás) a véráramlási sebességet (BFV) vizsgáljuk TCD-vel az agyalapi erekben<sup>20 21</sup>. Bár a BFV nem tükrözi kvantitatív módon a CBF-et, a BFV változásai jól korrelálnak a CBF változásaival, ha a vizsgált ér átmérője állandó marad<sup>22</sup>. Azokban az erekben, melyek valamilyen pathológiai folyamat következtében már eleve dilatáltak, az exogen vasodilatációs ingerek nem hatékonyak<sup>23</sup>.

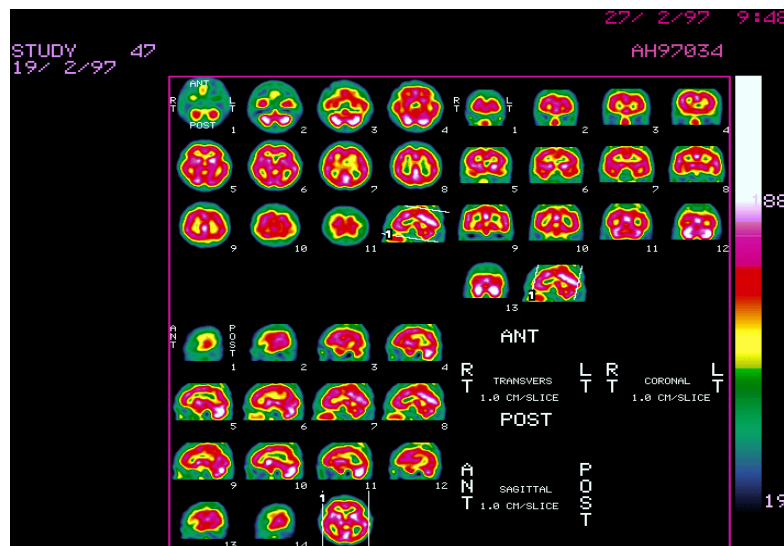


## 2.2. Single photon emission computed tomography (SPECT)

SPECT technikával lehetőség van arra, hogy az élő szervezetben végbemenő folyamatokat nyomon kövessük úgy, hogy iv. injectióval, vagy inhalatióval a testbe juttatott radioaktív izotópok eloszlását külső detektálással leképezzük. Az egyensúlyi eloszlás kialakulásának kivárása után egy vagy több (2, 3, 4) gammakamera-detektor körbefordul a vizsgálandó szerv körül, számos (általában 60-120) vetületi képet készítve. Egy ilyen kép valójában számtáblázat, amelynek minden eleme a vetület megfelelő részére beeső sugárzással arányos. A kapott digitalizált képekből - a sugárzás testbeli elnyelődését is korrigálva - számítógépes úton kiszámolható a forgástengelyre merőleges metszetek radioizotóp-eloszlása. Mivel a gammakamerával egyszerre a test egy kb. 20-40 cm-e sávját képezzük le, a kapott metszetsor együttesen a sáv háromdimenziós eloszlását adja meg, amelyből újraszeteleléssel („reorientáció”) tetszőleges állású metszetek eloszlása állítható elő. A kb. 8 mm-es felbontóképességű SPECT-tel jól vizsgálható az agyi vérátfolyás (CBF), az agyi vértartalom (CBV), ill. az agyi neurotransmitter receptorok eloszlása is. A leggyakrabban alkalmazott gammasugárzó tracerek a Xenon-133 és a technetium-99m- HMPAO <sup>24</sup>, melyek használata a helyi vérellátással arányos diffúzió, ill. a sejtbe való bejutáson alapul. A Xenon-133 előnyeiket legjobban ismételt vizsgálatokkal használhatjuk ki, mivel alacsony a dózisa és már 15-20 perc alatt kiürül a tüdőn keresztül. A Tc-99m HMPAO egyensúlyi eloszlása néhány perc alatt kialakul, utána órákon át alig változik, így órákkal a beadás után is detektálhatjuk az injectió beadásakor fennálló körülményeknek megfelelő eloszlást. Ez lehetőséget teremt arra, hogy epilepsziás és TIA-ban szenvedő betegeknek a rosszullét során adjuk be az izotópot, de csak állapotuk javulása után történjen a mérés.

### Agyi regionális vérátfolyás SPECT

A beteg fekvő testhelyzetben, néhány ingerszegény, nyugalomban eltöltött perc után kb. 600 MBq Tc-99m-val jelzett HM-PAO vagy ECD injectiót kap vénásan. 15-45 perc kivárása után agyi SPECT vizsgálatot végzünk, melynek végeredményeként három metszeti képsort állítunk elő: a *transversalis* metszeti síkok a frontális és occipitális lebeny alsó határát összekötő vonallal, míg az erre merőleges *sagittalis* metszetek a bal és jobb agyféltekét elválasztó szimmetria-síkkal lesznek párhuzamosak, a *coronalis* metszetek pedig mindkettőre merőlegesek (2. ábra).



2. ábra A vizsgálat során az orbito-meatalis síkkal párhuzamos (*transversalis*), valamint erre merőleges *coronalis* és *sagittalis* síkmetszetek készülnek

A fenti radiofarmakonok az agy regionális vérellátásától függően - bár nem pontosan azzal arányosan - elsősorban a szürkeállományba épülnek be. A kapott metszeti képek így a különböző agyterületek vérátfolyásának összehasonlítására adnak lehetőséget; önmagukban a SPECT metszetekből a vérátfolyás *abszolút* értékére (ml/min/100 g-ban) nem tudunk következtetni.

### Lassen-korrekción

Elvileg a vérátfolyás pontos mérésére a jelzett millimicrospherák a legalkalmasabbak; a gyakorlatban a különböző szervek vérellátásának leképezésére használt radiofarmakonok eloszlása ettől több-kevesebb mértékben eltérhet <sup>25</sup>. A HM-PAO agyi eloszlása nem pontosan arányos a vérátfolyással, mert a visszaáramlás is függ a beáramlás mértékétől <sup>26</sup>. A HM-PAO kezdeti kiválasztási sebessége és a tényleges vérátfolyás közötti nem lineáris összefüggés leírására tapasztalati képlet állítható fel <sup>27</sup>.

### Az agyi térkép kvantitatív vá tétele

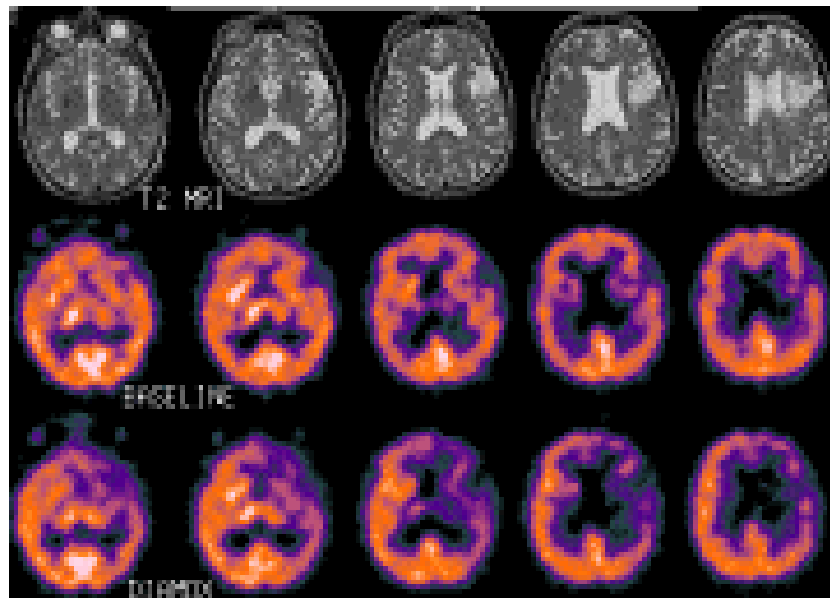
Amennyiben ismerjük valamely referencia-terület agyi vérátáramlását, a HM-PAO eloszlást rCBF eloszlássá konvertálhatjuk <sup>28</sup> (3.ábra). Referencia-területként ( $C^{15}O_2$  inhalációs PET vizsgálattal történt összehasonlítás alapján) a kisagy és a teljes nagyagy egyenértékűen használható <sup>29</sup>. Ehhez referenciaként használhatjuk a radiofarmakon beadása utáni első percben felvett dinamikus vizsgálatból számolt féltekei rCBF értékeket <sup>30</sup>.



3. ábra A számítógépes feldolgozás részeként a [Tc-99m] HM PAO agyi vérátfolyás-vizsgálat coronalis metszeteiből (jobbra lenn) az agykéreg kb 1.5 cm vastag részének vérátfolyás-eloszlását az agyat körülvevő hengerpalástra vetítjük, majd kiterítjük (középen lenn). Így egyetlen képen áttekinthetjük az agykéreg részterületeinek vérátfolyás-eltéréseit.

(C=kisagy, O=occipitalis, P=parietalis, T=temporalis, F=frontalis lebeny)

A SPECT érzékenységét acetazolamide-teszt és szén-dioxid használatával növelhetjük <sup>31</sup>. Acetazolamide-dal érzékenyített SPECT segítségével vizsgálhatjuk a regionális vasoreaktivitást és a kollaterális keringés jellegzetességeit (4. ábra).



4. ábra A felső sorban MRI-vel igazolt bal oldali a. cerebri media területi infarctus látható. Acetazolamide (Diamox) beadása előtti felvétel sorozat a második, míg a Diamox beadása utáni sorozat a harmadik sorban figyelhető meg. Jól látszik a relatíve csökkent agyi átváramlás (és a csökkent rezervkapacitás) az infarctusnak megfelelő területen

### 2.3. Az acetazolamide szerepe a cerebralis haemodynamika vizsgálatában

#### 2.3.1. Az acetazolamide hatásmechanizmusa

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

Ma sem teljesen tisztázott, hogy milyen hatásmechanizmuson alapul az, hogy az acetazolamide az agyi arteriolák dilatációját idézi elő. Két tényezőt feltételeznek:

1. *az acetazolamide közvetlen hatása az agyi erekre:*

Értágító hatásában szerepet játszhat az erek falában kimutatott carboanhydrase enzim gátlása 32, ill. közvetlenül az erek simaizmára kifejtett hatás 33.

2. *metabolikus változások:*

Alkalmazása során az extracellularis  $\text{pCO}_2$  emelkedik, az extracellularis pH és a kilégzésvégi  $\text{pCO}_2$  csökken. Egyik magyarázat lehet, hogy az acetazolamide gátolja a glycolysis során keletkező  $\text{CO}_2$  és  $\text{H}_2\text{O}$   $\text{H}^+$ -á, ill.  $\text{HCO}_3^-$ -á történő átalakulását. Az így létrejövő szénsav a vörösvértestek membránján átdiffundálva megemeli az extracellularis szénsavszintet 34.

#### 2.3.2. Az acetazolamide dóziszfüggősége, kinetikája

Számos közlemény igazolta, hogy az acetazolamide hatása dóziszfüggő. 250 mg acetazolamide sem per os 35, sem pedig intravénásan 35 nem változtatta meg az a. carotisok, ill. vertebralesok véráramlását. 500 mg per os adva 36 szintén nem idézett elő lényeges sebesség növekedést, míg intravénásan alkalmazva 37 az a. carotisokban kb. 75%-os sebesség emelkedést váltott ki. 1000 mg adagban akár szájon keresztül, akár vénába adva biztosan fokozza az agyi vérátáramlást 38. Ettől nagyobb mennyiségben

hatékonysága már nem nő <sup>39</sup>. A jelenleg elfogadott álláspont szerint 0,15 mg/kg a megfelelő adag <sup>40</sup>.

Hatására kb. 2 perc múlva kezd el emelkedni az agyi vérátáramlás, maximumát pedig 10-12 perc múlva éri el <sup>37</sup>. Egyes vélemények szerint 15 perc elteltével a sebesség már csökken <sup>41</sup>, 48 óra múlva pedig egyáltalán nem lehet hatást kimutatni <sup>38</sup>. Mellékhatásai közt fáradékonyság, gyengeség, hányinger, arc- és végtagzsibbadás szerepel, ritkábban vesegörcs, nephrotoxicitás, kivételes esetben depressio. A fentieken kívül acidosis, aplasticus anaemia, agranulocytosis, leukopenia, sárgaság említendő meg.

#### 2.4 Az agyi vasoreaktivitás vizsgálata

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

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

$$CVRC = [ (MCA_{vmax} - MCA_{vnyug}) / MCA_{vnyug} ] \times 100$$

Az  $MCA_{vmax}$  az acetazolamide hatására kialakuló, a. cerebri mediában mért maximális áramlási sebesség; az  $MCA_{vnyug}$  pedig az a. cerebri mediában mért nyugalmi véráramlási sebesség.

Az elmúlt évtizedekben az alábbi módszereket használták az agyi vazoreaktivitás vizsgálatára:

- tensio csökkentése, ill. emelése <sup>42</sup>
- kognitív tesztek <sup>43</sup>

- CO<sub>2</sub> belélegzés<sup>44</sup>
- légzésvisszatartás
- acetazolamide adása<sup>21-23</sup>

Ezekben a vizsgálatokban tehát mindig a provokáló tényező hatására létrejövő sebesség változást figyelték. Az acetazolamide és a CO<sub>2</sub> módszert összehasonlítva az acetazolamide minimálisan jobbnak bizonyult<sup>45</sup>, míg más szerzők szerint a CO<sub>2</sub> vasodilatációs hatása kifejezettebb<sup>46</sup>. Mindezeket figyelembe véve, azoknál a betegeknél, akik jól kooperálnak bármelyik módszer használható, a rosszul kooperáló betegekben azonban acetazolamide javasolt.



### **3. VIZSGÁLATAINK ISMERTETÉSE**

Vizsgálatainkat a DE-OEC Neurológiai Klinikán, a DE-OEC Idegsebészeti Klinikán, ill. A DE-OEC Nukleáris Medicina Tanszékén végeztük. A később részletezendő vizsgálatokat foglalja össze az alábbi táblázat:

#### **3. táblázat**

Vizsgálat típusa	Esetszám
1. TCD – acetazolamide vizsgálat hipertóniásokban	25 + 25
2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hipertóniásokban	15 + 13
3. TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hipertóniás betegekben	12
4. Vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben	
4.1. A hipertonia és a vasopasmus közötti összefüggés	189 + 259
4.2. TCD – acetazolamide vizsgálat évekkkel a subarachnoidalis vérzés után	13 + 14
5. Hypertóniás migrén betegek vizsgálata transcranialis Dopplerrel	31

#### **2.1. TCD – acetazolamide vizsgálat hipertóniásokban**

*2.1.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:*

- Egészséges személyekhez viszonyítva van-e változás a hipertóniás betegek TCD-vel mért nyugalmi áramlási paramétereiben?
- Van-e különbség az acetazolamide hatására kialakuló sebesség változás (növekedés) szempontjából a hipertóniás és az egészséges csoport között?

- Van-e összefüggés a mért átlagos vérnyomás és az agyi cerebrovascularis rezervkapacitás (CVRC) között?
- Korrelál-e a hipertonia fennállásának időtartama és a CVRC?
- Megfigyelhető-e kapcsolat a CVRC és a szív bal pitvarának átmérője, ill. a CVRC és az aortagyök vastagsága között?

### 2.1.2. *Betegek és módszerek:*

A vizsgálatot 25, neurológiai szempontból tünetmentes chronicus hypertoniás betegen (32-60 év; átlagos életkor  $\pm$  SD, : 48,4  $\pm$  7,3 év) és 25 kontroll személyen (23-63 év; átlagos életkor 44,4  $\pm$  9,5 év) végeztük. A hipertonia fennállásának időtartama 2-30 év volt. A betegek különböző antihypertensív szereket szedtek, de a vizsgálat előtt két napig, ill. a vizsgálat napján gyógyszermentesek voltak. A vizsgálat előtt a résztvevők írásbeli beleegyezést adtak.

- Részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat történt.
- A TCD vizsgálat előtt minden betegen és kontroll személyen elvégeztük a carotis Doppler vizsgálatot (Ultramark 4, ATL, Bothell, WA). A vizsgálatba csak olyan hypertoniás betegeket és kontrollokat vontunk be, akiknél a duplex vizsgálat carotis stenosiszt nem igazolt.
- Minden résztvevőnél cardialis echographia történt (HP Sonos 1000, Hewlett-Packard, Andover, MA). Meghatároztuk a bal pitvar, aorta gyök, bal kamra átmérőjét, ill. a bal kamra vastagságát.
- Részletes laborvizsgálatot végeztünk /haematocrit, haemoglobin, erythrocyta, leukocyta, thrombocyta, cholesterin, triglycerid, HDL, LDL, fibrinogén, prothrombin idő (PI), aktivált partialis thromboplastin idő (APTI), vizelet/.

- A TCD vizsgálatot sötét, csendes szobában végeztük 22 Celsius fokban. A betegek háton feküdtek, 5 perces stabilizációs periódus után kezdtük el a vizsgálatot. Az áramlási sebességet mértük mindkét oldalon az a. cerebri mediában (ACM) 45,50,55 mm mélységben 2Mhz transcranialis Doppler készülékkel (EME TC-2 64B, Eden Medizinische Elektronik GmbH, Überlingen, Germany). A szonda az erek proximalis szakaszát detektálta a temporalis ablakon keresztül, melyet a vizsgálat alatt nem mozdítottunk el a kiválasztott mérési helyről. A kiindulási (alap) sebesség értékek rögzítése után 1g acetazolamide-ot (Diamox) adtunk iv. 5,10,15 és 20 perc múlva rögzítettük a systolés csúcsebességet, a diastole végi sebességet, az átlagos sebességet, ill. a pulsatiós indexet. A pulzust és a vérnyomást a vizsgálat ideje alatt folyamatosan monitoroztuk. A Diamox beadás előtt, ill. 5,10,15 és 20 perc múlva vérgáz analízist végeztünk. A CVRC-t a nyugalmi átlagsebesség acetazolamide hatására bekövetkező százalékos növekedéseként határoztuk meg. Összefüggést kerestünk a következők szerint:

  - CVRC – hypertonia fennállásának ideje
  - CVRC – átlagos vérnyomás (systolés + diastolés tensioérték / 2)
  - CVRC – különböző szívparaméterek (bal pitvar, aorta gyök, bal kamra átmérő, ill. a bal kamra vastagsága) között.
- A statisztikai feldolgozásnál variancia analízist és páratlan t-tesztet használtunk.

### 2.1.3. Eredmények:

- A laboratóriumi leletek mindkét csoportnál az élettani határon belül voltak (4. táblázat).

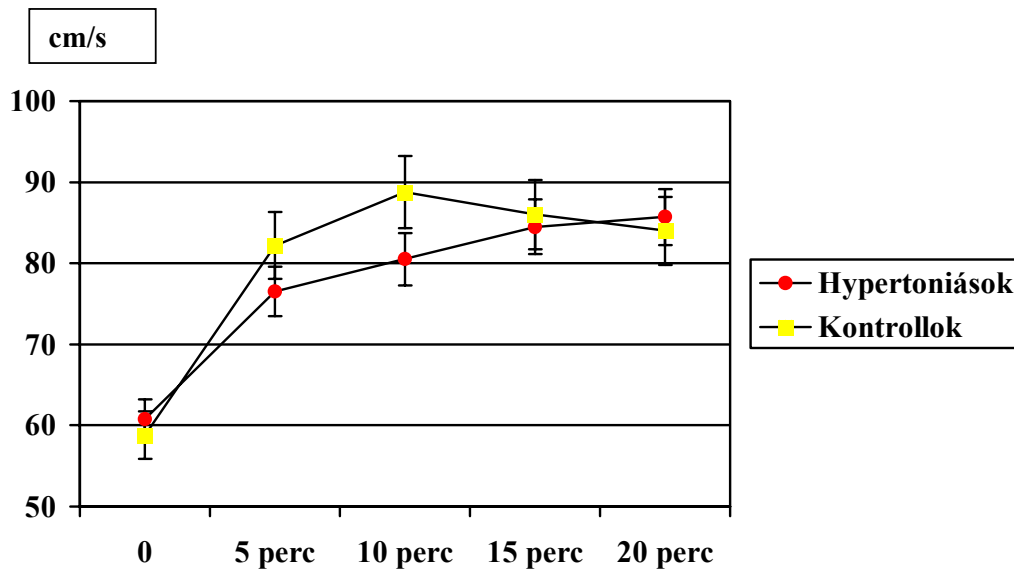
**4.táblázat Laboratóriumi paraméterek acetazolamide adása előtt**

Vizsgált paraméter	Hypertóniás betegek	Kontroll személyek
Haemoglobin (g/l)	42,4 ± 4,4	41,9 ± 3,9
Haematocrit (%)	138,6 ± 16,3	137,9 ± 3,9
Erythrocyta (T/l)	4,7 ± 1,8	4,2 ± 0,4
Leukocyta (G/l)	6,1 ± 0,1	5,6 ± 0,1
Thrombocyta (G/l)	277,0 ± 53,2	231,0 ± 38,7
Cholesterin (mmol/l)	5,9 ± 0,5	5,4 ± 0,2
Triglycerid (mmol/l)	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1
HDL (mmol/l)	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,2
LDL (mmol/l)	3,7 ± 0,1	3,8 ± 0,1
Fibrinogen (g/l)	3,5 ± 1,0	2,6 ± 0,9
PI (s)	12,6 ± 1,0	15,6 ± 1,4
APTI (s)	28,7 ± 3,9	28,7 ± 4,2

**Átlag érték ± SE**

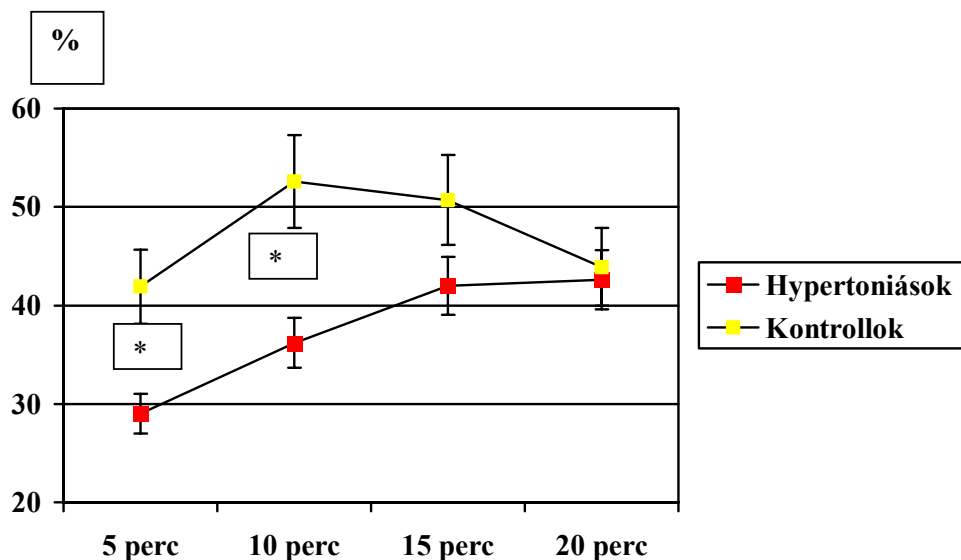
- A pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH értékek végig az élettani tartományban mozogtak, a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.
- Az átlagos vérnyomás szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) magasabb volt a hypertóniás csoportban acetazolamide adása előtt és után is. Acetazolamide nem okozott lényeges változást a tensio értékekben egyik csoportban sem.
- Az átlagos sebesség értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között sem Diamox előtt (hypertóniás csoport: 60,8 ± 2,6 cm/s; kontroll csoport: 58,8 ± 1,9 cm/s),

sem utána (hypertoniás csoport:  $85,5 \pm 4,4$  cm/s; kontroll csoport:  $84,4 \pm 3,2$  cm/s). A Diamox mindkét csoportban szignifikáns sebességnövekedést eredményezett már néhány perc elteltével. A kontroll csoportban a sebesség hamarabb emelkedett, maximumát 10 perc múlva érte el ( $88,8 \pm 2,8$  cm/s), majd fokozatosan csökkent. A hypertoniás csoportban a változás kevésbé volt intenzív, a görbe alakja eltérő lefutást mutatott, a maximális sebesség pedig csak 20 perc múlva jött létre ( $85,7 \pm 4,4$  cm/s). Az átlagos sebesség értékek különbsége a két csoport között a vizsgálat során egyszer sem érte el a szignifikancia szintet (4. ábra).



4. ábra Az átlagos sebesség értékek (cm/s) az ACM-ban Diamox adása előtt és után

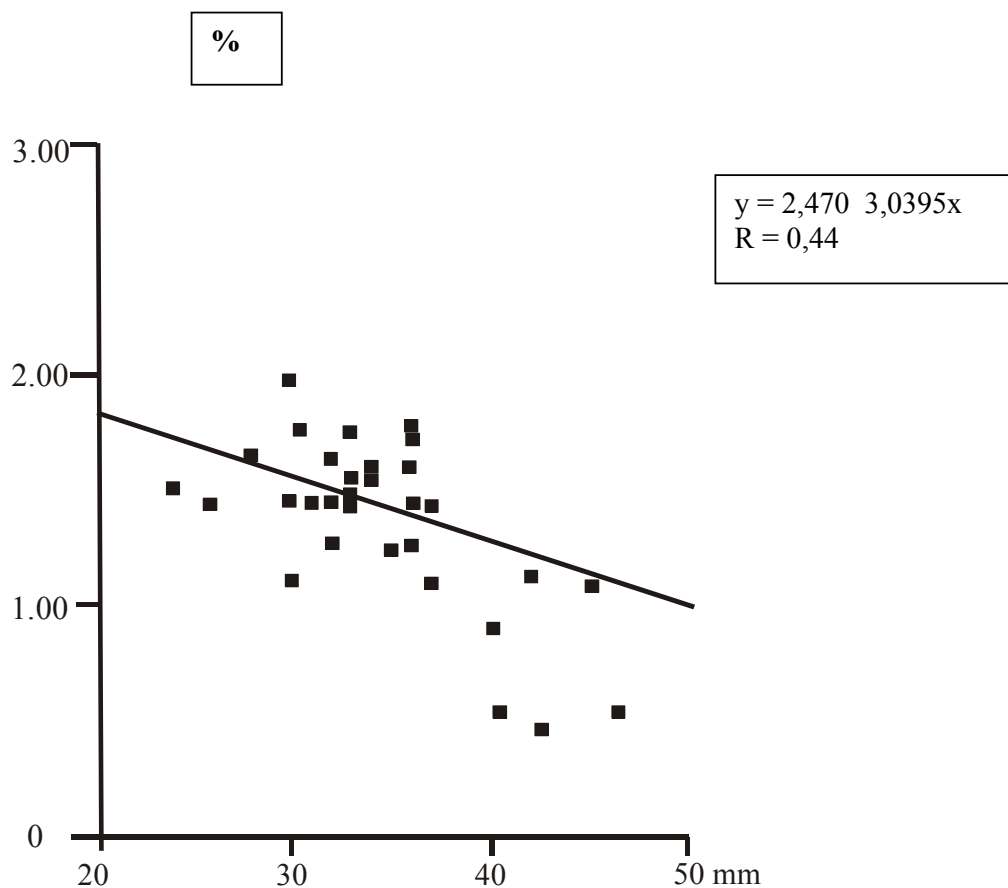
- A sebesség %-os maximális változását vizsgálva a következő eredményeket kaptuk: a kontroll csoportban gyorsabban -10 perc múlva jött létre a maximális sebességnövekedés ( $52,6 \pm 3,7$  %). A hypertóniásoknál a sebességnövekedés lassabban, 20 perc múlva következett be, értéke szignifikánsan alacsonyabb ( $42,6 \pm 4,5$  %) volt, mint a kontroll csoportban (5. ábra). Az adott időpillanatra vonatkoztatott százalékos változást figyelve látható, hogy 5, ill. 10 perc elteltével volt szignifikáns a különbség a két csoport között (5. ábra).



5. ábra CVRC (az átlagos sebesség Diamox hatására bekövetkező növekedése) az ACM-ban; szignifikáns eltérés / $P < 0,05$ / 5, ill. 10 perccel az acetazolamide beadása után volt a két csoport között

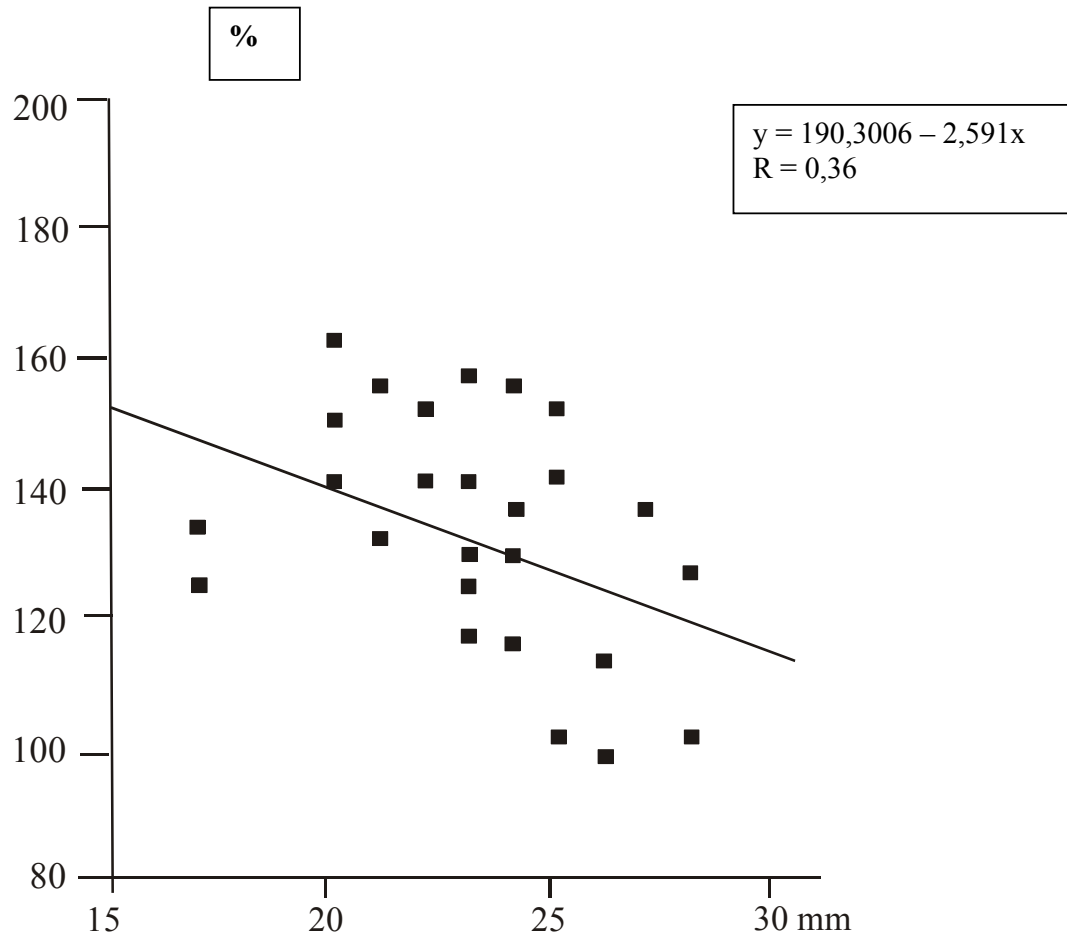
- A CVRC és az átlagos vérnyomás nem korrelált egymással egyik csoportban sem.

- A hypertonia fennállásának ideje és a CVRC közötti összefüggés nem volt szignifikáns ( $p = 0,059$ ).
- Nem volt összefüggés a CVRC és a bal kamra átmérője, ill. CVRC és a bal kamra falvastagsága között.
- A CVRC és a bal pitvar átmérője között negatív korrelációt találtunk, azaz minél nagyobb volt az átmérő, annál kisebb volt a CVRC (6. ábra).



6.ábra CVRC és a bal pitvar átmérője közötti összefüggés. Minél nagyobb a bal pitvar mérete, annál kisebb a CVRC

- Negatív korrelációt találtunk az aorta gyök átmérője és a CVRC között (7. ábra).



7. ábra CVRC és az aorta gyök átmérője közötti összefüggés. Minél dilatáltabb az aorta gyök, annál kisebb a CVRC



### **3.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hypertóniásokban**

#### *3.2.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:*

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

#### *3.2.2. Betegek és módszerek*

A vizsgálatot előzetes írásbeli beleegyezés után, 15 frissen felfedezett, még nem kezelt hypertóniás betegen ( $38,3 \pm 6,2$  év, 11 férfi, 4 nő) és 13 azonos korú kontroll személyen (11 férfi, 2 nő) végeztük. A hypertóniás csoportban a tensio értékek ismételten magasabbak voltak, mint 140/90 Hgmm, de nem érték el a 190/120 Hgmm-es értéket. Fontos kritérium volt, hogy a hypertóniás betegek rendszeres antitensív kezelését csak a vizsgálat után indítottuk el.

Az acetazolamide terhelés előtt mindkét csoportnál elvégeztük az előző két vizsgálatnál részletezett fizikális, laboratóriumi, carotis és transcranialis Doppler, ill. echocardiographia vizsgálatokat.

Ebben a vizsgálatban minden résztvevőnél koponya MRI is készült, melynek negativitása feltételként szolgált a vizsgálatba történő bevonáshoz.

### *TCD vizsgálat*

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

A vizsgálat kezdetekor i.v. branült helyzetünk el a cubitalis vénában.

### *SPECT vizsgálat*

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

#### *- Féltekei vérátáramlás:*

A Patlak analízist <sup>47</sup> is tartalmazó Matsuda módszert <sup>48</sup> alkalmazva az aortaívben és az agyféltekékben mért aktivitást felhasználva meghatároztuk az átlagos féltekei vérátáramlást (ml/min/100g). Az eredeti módszert némileg továbbfejlesztve speciális képeket készítettünk, melyek az egyes régiókat jobban szemléltették. Ezt követően egy félautomata módszert használva meghatároztuk a vér aorta – agy között megtett útjának idejét <sup>49</sup>. A

tomographiás metszetekből Ichise módszerét<sup>50</sup> alkalmazva elkészítettük az agy standardizált radiofarmakon-eloszlási térképét. Ezen a térképen az egyes agyterületeknek rögzített részterület felel meg.

- *Regionális agyi átáramlás (rCBF) térkép*

A referencia agyterület áramlási értékét ismerve a HMPAO aktivitási értékeket a Lassen korrekciót felhasználva rCBF értékekké transzformáltuk<sup>27</sup>. Referenciaként az egész agy vérátfolyását alkalmaztuk<sup>29</sup>, melyet úgy határoztunk meg, hogy a vizsgálat dinamikus szakaszában mérhető féltekei rCBF értékeket átlagoltuk<sup>30</sup>. Ennek eredményeként a HMPAO eloszlást ml/min/100g-os egységekben kaptuk meg<sup>49</sup>. Végül ebből a térképből kiszámoltuk a frontális, temporalis, parietalis, occipitalis területek, ill. a cerebellum vérátfolyását.

*Statisztikai feldolgozás*

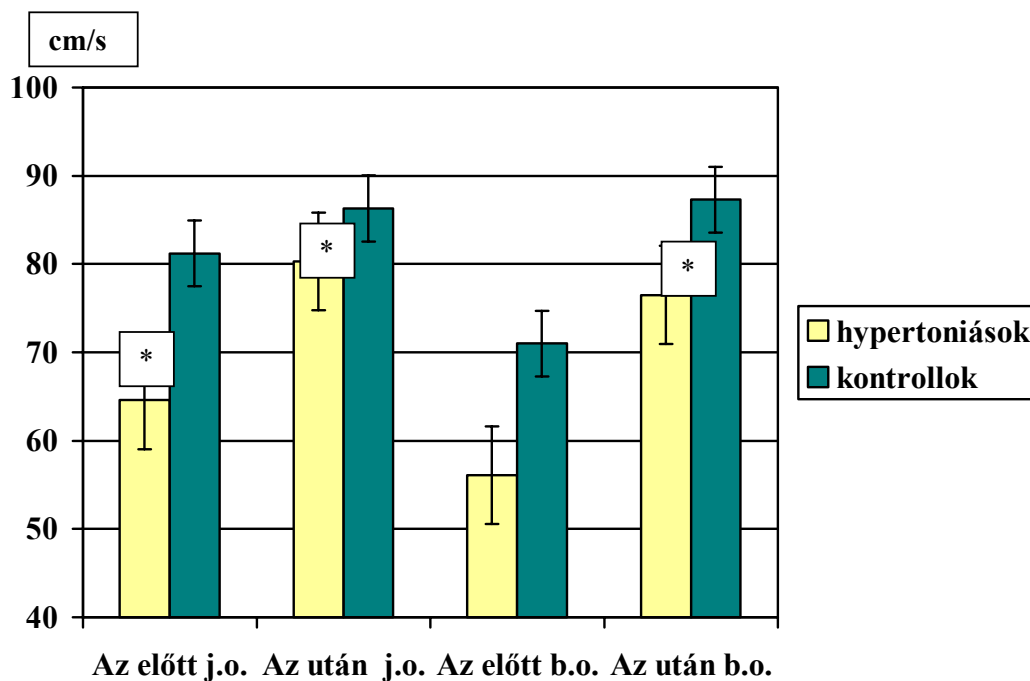
Az eredmények feldolgozásakor t-tesztet vagy a Welch féle d-tesztet alkalmaztunk. Az egyes paraméterek közötti korreláció vizsgálatára kiszámoltuk a korrelációs koefficiens, majd t-próbát használtunk a szignifikanciaszint meghatározására.

*3.2.3. Eredmények:*

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

### TCD vizsgálat

- Az áramlási sebesség érték Diamox beadása előtt a hipertóniás csoportban szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) alacsonyabb volt a jobb oldalon, mint a kontrollokban (8. ábra).
- 15 perccel az acetazolamide adása után a sebesség mindkét oldalon szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) alacsonyabb volt a hipertóniás csoportban, mint a kontrollokban (8. ábra).



Az: acetazolamide

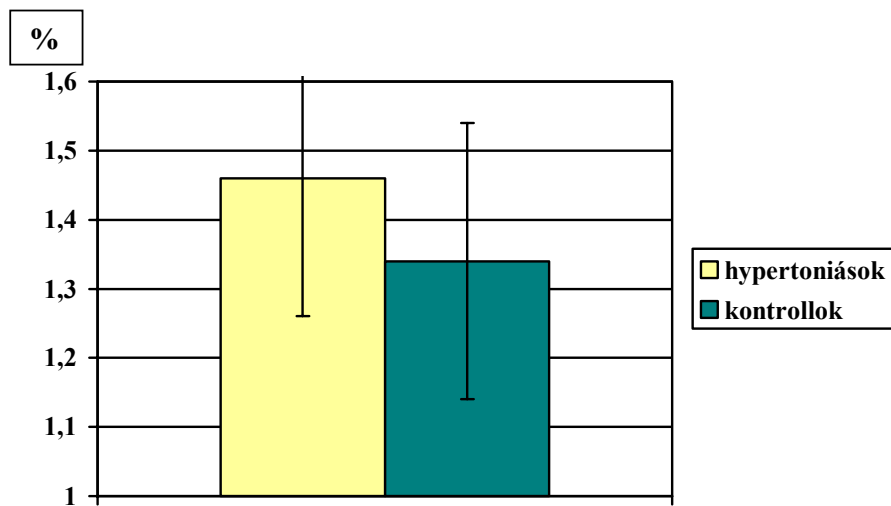
8. ábra Az ACM-ban mért áramlási sebesség értékek Diamox adása előtt és után 15 perccel.

- A sebesség értékek mindkét csoportban alacsonyabbak voltak bal oldalon, mint jobb oldalon (8. ábra). A különbség a hipertóniás csoportban szignifikáns ( $p \leq 0,05$ ) volt.
- A sebesség mindkét csoportban szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) emelkedett acetazolamide hatására.
- A CVRC nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között sem a bal

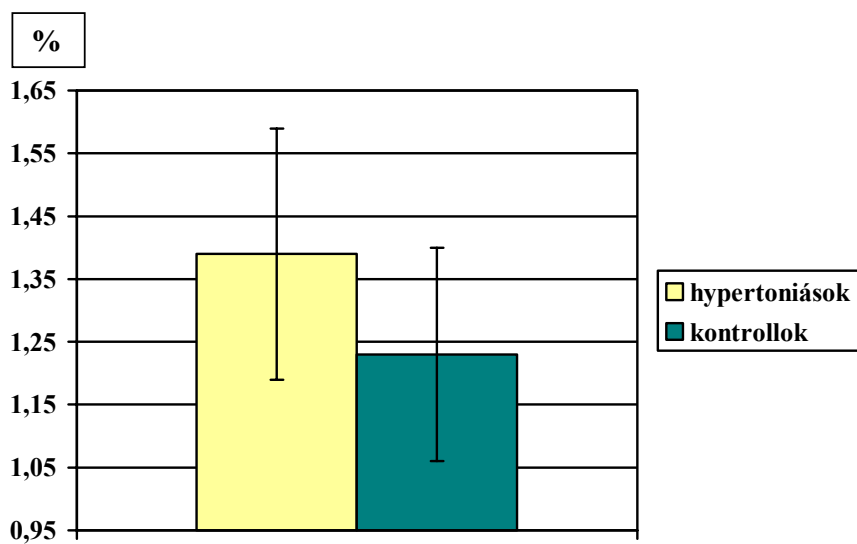
(hypertoniások:  $1,46 \pm 0,3$ , kontrollok:  $1,34 \pm 0,3$ ) (9. ábra), sem a jobb oldalon

(hypertoniások:  $1,39 \pm 0,2$ , kontrollok:  $1,23 \pm 0,3$ ) (10. ábra), sem a két oldal átlagában

(hypertoniások:  $1,41 \pm 0,2$ , kontrollok:  $1,27 \pm 0,3$ ).



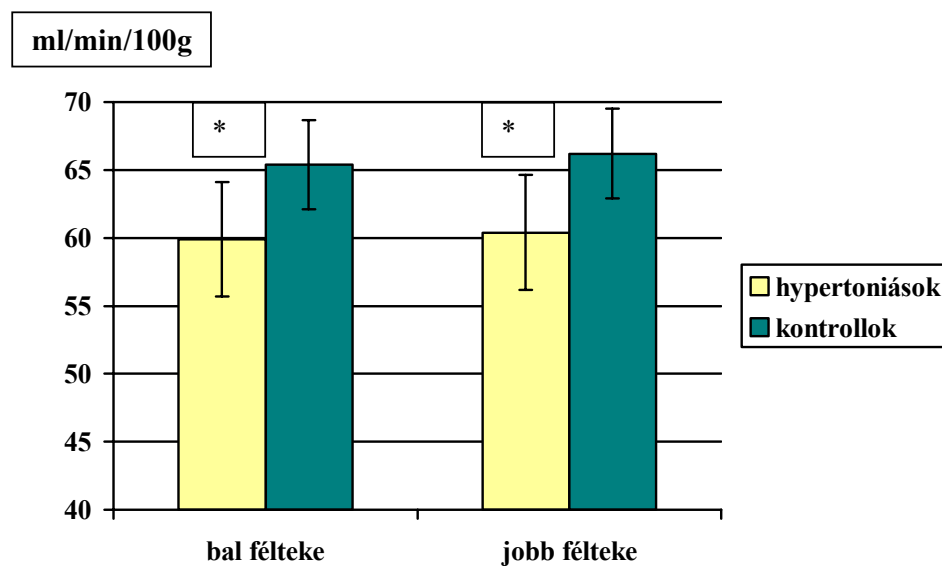
9. ábra A CVRC értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között a bal oldalon.



10. ábra A CVRC értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között a jobb oldalon sem.

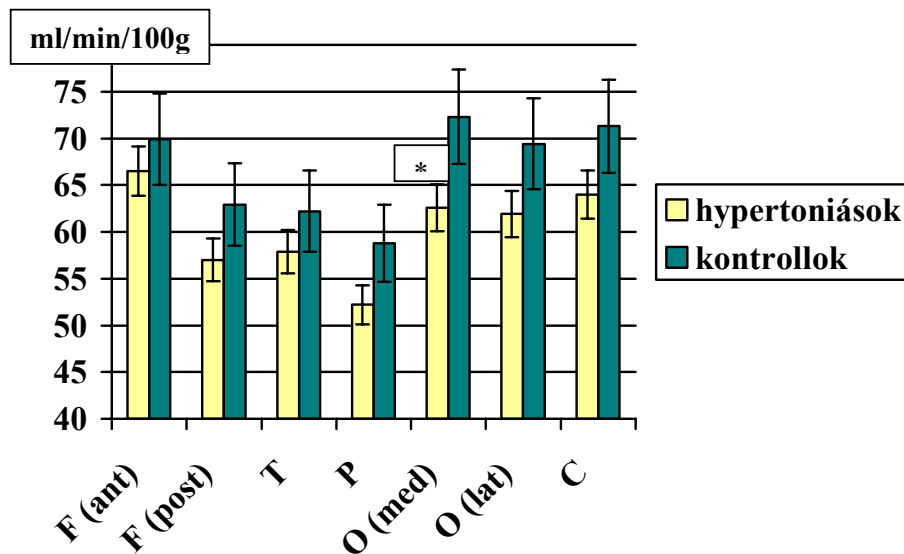
*SPECT eredmények*

- 15 perccel a Diamox beadása után a bal oldali és a jobb oldali globális CBF szignifikánsan ( $p < 0.05$ ) alacsonyabb volt a hipertóniás csoportban mint a kontroll csoportban (11. ábra).



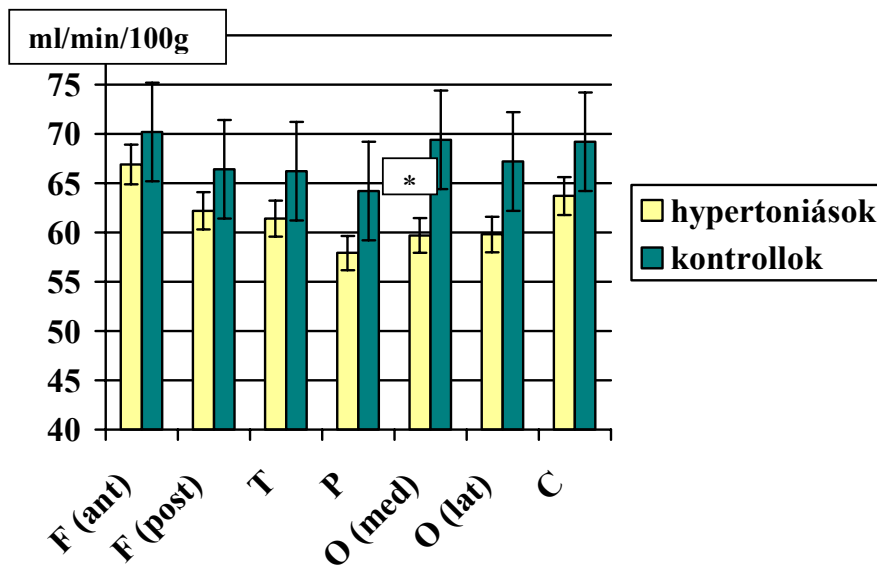
11. Mindkét féltekei globális CBF szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) alacsonyabb volt a hipertóniás csoportban

- A regionális CBF értékek mindkét féltekében alacsonyabbak voltak a hipertóniásoknál, de a különbség nem volt szignifikáns, csak a medialis occipitalis területben (12,13. ábra).
- Egy hipertóniás beteg kvantitatív agyi eloszlás térképe látható a 14. ábrán.



12. ábra A rCBF értékek a **bal** féltekében alacsonyabbak voltak a hypertoniásoknál, a különbség azonban nem volt szignifikáns, csak a medialis occipitalis területben.

F: frontális, T: temporális, P: parietális, O: occipitális, C: cerebellum



13. ábra A rCBF értékek a **jobb** féltekében alacsonyabbak voltak a hypertoniásoknál, a különbség azonban nem volt szignifikáns, csak a medialis occipitalis területben F: frontális, T: temporális,

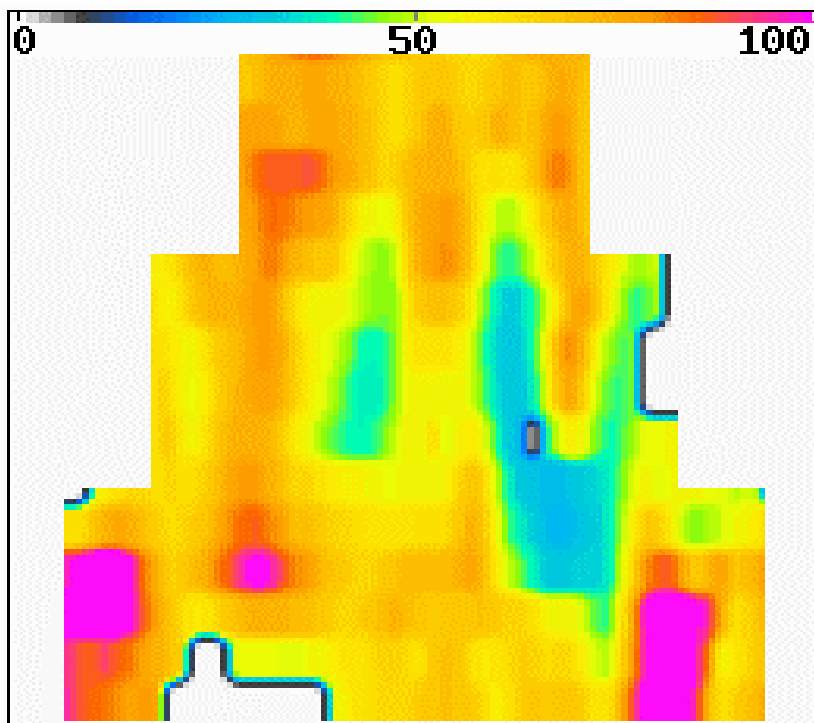
P: parietális, O: occipitális, C: cerebellum

14. ábra Egy hypertóniás beteg HMPAO- SPECT kvantitatív agyi vérelőzlás térképe a megfelelő területek véráfolyási adataival

Bal oldal: 61 ml/perc/100 g

Jobb oldal: 59 ml/perc/100 g

Régió:	bal (ml/perc/kg)	jobb(ml/perc/100g)	bal/ jobb (%)
Front.a. :	69	74	94
Front. p. :	61	66	93
Temp. :	48	67	71
Pariet. :	48	61	79
Occ. med. :	66	63	105
Occ. lat. :	57	48	119
Cerebellum:	68	66	102





- Az rCBF bal/jobbs oldal aránya nem mutatott lényeges különbséget a két csoport között.

#### *TCD-SPECT eredmények közötti összefüggés*

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

### **3.3.TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hypertoniás betegekben**

#### *3.3.1 A következő kérdésekre kerestük a választ:*

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

#### *3.2.2. Betegek és módszerek:*

Bevonási kritériumok:

- 25-60 éves kor
- 3-30 éve ismert kezelt, vagy kezeletlen enyhe, vagy közepesen súlyos hypertonia
- Ha az antitensív kezelés nem volt megfelelő, a systolés vérnyomásnak ismételt mérések során 150-180, diastolés vérnyomásnak pedig 90-110 Hgmm-nek kellett lennie.

- Ha a korábbi kezelés megfelelő volt, gyógyszerváltást csak akkor hajtottunk végre, amennyiben a korábbi gyógyszer mellékhatásokat okozott, ill. ha előzetes tájékoztatás után a beteg kérte a gyógyszerváltást.

Kizárási kritériumok:

- Hypertonia okozta közepes, vagy súlyos célszervi károsodás (vese elváltozás, carotis stenosis, retinopathia)
- Pozitív koponya CT
- Cardialis decompensatio jelei (NYHA II-III. st.)
- Terhesség
- Elégtelen compliance
- Műtét az utolsó 3 hónapban
- Laboratóriumi eltérések
- ACE gátló kezelés az utolsó 12 hónapban
- Túlérzékenység ACE gátlóval szemben
- Súlyos, therapia-resistens hypertonia

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

Cilazapril beállítása előtt végzett vizsgálatok:

- Részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat.
- A laboratóriumi vizsgálatok megegyeztek a 3.1. pontban részletezett vizsgálatokkal.
- Minden betegnél történt TCD, carotis Duplex vizsgálat, ill. koponya CT.
- Az acetazolamide (0,15 mg/kg) terhelés előtt, ill. során végzett TCD vizsgálat elve, kivitelezése megegyezik a 3.1. pontban leírtakkal.

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

A statisztikai feldolgozáskor kétmintás párosított t-próbát alkalmaztunk.

### 3.2.3. *Eredmények:*

*Vérnyomás:*

- A gyógyszeresedés 12 hónapja alatt egy beteg sem panaszkodott mellékhatásról.
- 6 havi cilazapril kezelés után az otthon mért átlagos középvérnyomás értékek csökkentek ( $118,7 \pm 1,3$  Hgmm; átlag  $\pm$  szórás) a kiindulási értékekhez ( $125,1 + 15,0$  Hgmm) képest, a változás azonban nem volt szignifikáns.
- A második 6 hónap során tovább csökkent a tensio ( $116,5 \pm 11,5$  Hgmm), ekkor a csökkenés már elérte a szignifikancia szintjét ( $p \leq 0,05$ ).
- Az átlagos systolés vérnyomás kiinduláskor  $153,1 \pm 11,1$  Hgmm, 6 hónap múlva  $145,0 \pm 13,1$  Hgmm, 12 hónap múlva pedig szignifikánsan ( $p \leq 0,05$ ) alacsonyabb ( $141,0 \pm 13,7$  Hgmm) volt.
- A diastolés vérnyomás értékek nem változtak érdemlegesen.

- Az acetazolamide terhelések során mért vérnyomás és pulzus-változások nem voltak szignifikánsak.

*Áramlási sebesség változások az a. cerebri mediában:*

Cilazapril kezelés előtt:

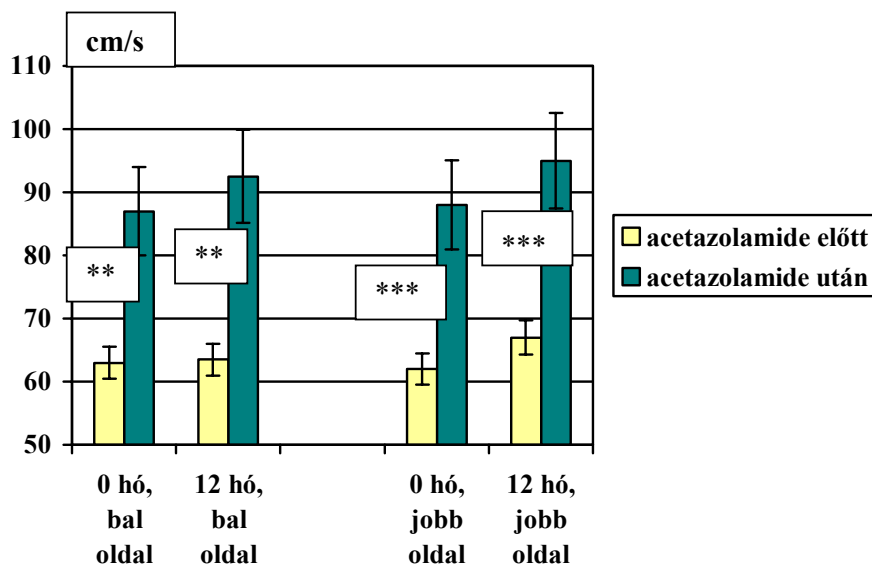
- Diamox hatására mindkét oldali ACM-ban szignifikánsan nőtt a sebesség.
- A százalékos maximális sebesség növekedés bal oldalon 10 perc múlva ( $39,0 \pm 4,1$  %), jobb oldalon 20 perc múlva ( $37,0 \pm 2,3$  %) következett be.
- A pulzatiós index bal oldalon 20 perc elteltével ( $0,66 \pm 0,17$ ) szignifikánsan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

6 havi cilazapril kezelés után:

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

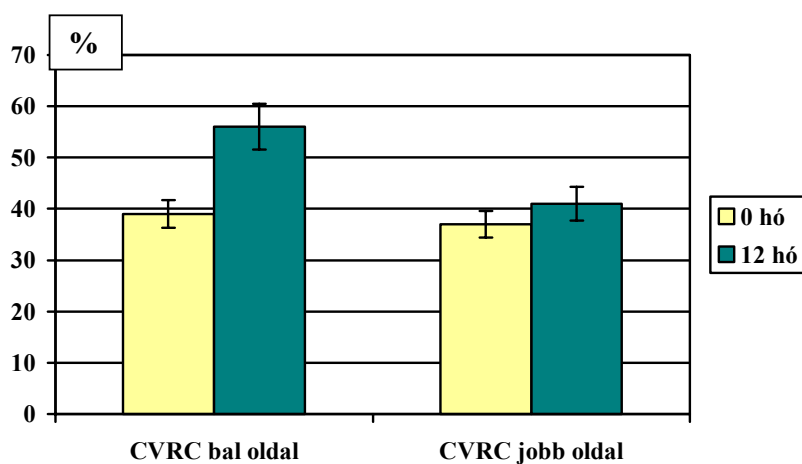
12 havi cilazapril kezelés után:

- Diamox hatására az áramlási sebesség értékek kifejezettebben nőttek, mint az előző 2 vizsgálat alkalmával (14. ábra).



14. ábra Mindkét ACM-ban szignifikánsan nőtt a sebesség (cm/s) Diamox hatására, a változás kifejezettebb volt 12 havi cilazapril kezelés után.

- A maximális reaktivitást (CVRC) bal oldalon 15 perc múlva ( $56,0 \pm 3,2\%$ ), jobb oldalon 10 perc elteltével ( $41,0 \pm 3,6\%$ ) detektáltuk.
- Bal oldalon a CVRC növekedése megközelítette, de nem érte el a szignifikancia szintjét a 0. havi értékhez viszonyítva (15.ábra).



15. ábra A CVRC változása 12 havi cilazapril kezelés után megközelítette, de nem érte el a szignifikancia szintjét bal oldalon.

- A pulzatiós index nem változott érdemben.

### **3.4. Vizsgálatok subarachnoidalis vérzésben (SAV)**

#### **3.4.1. A hipertonia és a vasospasmus közötti összefüggés**

*3.4.1.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:*

- Gyakoribb-e a subarachnoidalis vérzés felléptét követően kialakuló vasospasmus azoknál a betegeknél, akik korábban hipertóniások voltak?
- Van-e különbség a hipertóniás és a nem hipertóniás csoport között a vasospasmus súlyosságában?
- Hogyan befolyásolja a hipertonia a SAV utáni kimenetelt?
- Eltérő-e a késői ischaemiás károsodás aránya a meghaltak körében a hipertóniások között?

*3.4.1.2. Betegek, módszerek:*

- A vizsgálat során összesen 448, aneurysma ruptura okozta subarachnoidalis vérzésen (SAV) átesett beteg adatait dolgoztuk fel. 189 (42 %) beteg anamnézisében szerepelt hipertonia (átlag életkor  $\pm$  SD:  $49 \pm 11$  év), ill. 259 beteg volt normotóniás ( $44 \pm 12$  év). Mivel a vizsgálat retrospektív volt, csak a rendelkezésünkre álló adatokat tudtuk felhasználni. A hipertóniára vonatkozó adatok nem voltak teljesek. Minden beteg legalább 5 éve hipertóniás volt, kb. 60 százalékuk részesült antihypertensív kezelésben. A gyógyszerek pontos nevééről és adagjáról nincs információnk, túlnyomó részben ACE gátlók, béta blokkolók és calcium antagonisták szedését találtuk az adatok között. Nincs adat a célszervi károsodások súlyosságáról.

- Minden betegnél meghatároztuk a felvételi klinikai állapotot (Hunt-Hess skála, 5. táblázat), a felvételi CT alapján a vérzés súlyosságát (Fisher skála), ill. a műtéti időzítést (korai: 0-48 órán belül; halasztott: 8. nap után).

#### 5. táblázat *Hunt-Hess skála*

Neurológiai status	Fokozat
Tünetmentes, esetleg enyhe fejfájás, jelzett tarkókööttség	I
Közepesen erős, vagy erős fejfájás; tarkókööttség; agyidegtüneten kívül egyéb neurológiai kórjel nincs	II
Somnolentia, mérsékelt neurológiai tünetek	III
Sopor, közepesen súlyos, vagy súlyos hemiparesis, decerebratiós rigiditas, vegetatív zavarok	IV
Coma, decerebratiós tónuseloszlás, moribund	V

- Minden betegnél naponta, ill. a klinikai állapottól függően esetleg naponta több alkalommal történt TCD vizsgálat (EME TC-2 64B, Eden Medizinische Elektronik GmbH, Überlingen, Germany). A vizsgálat technikai kivitelezését illetően utalunk a 3.1.2 pontra.
- Az a. cerebri mediában mértük a véráramlás sebességét egyéneenként változó mélységben (45-60 mm). A vasospasmus mértékét mindig a kórlefolyás során mért legnagyobb áramlási sebesség határozta meg. A vasospasmus mértékét a 6. táblázatban leírtak szerint osztályoztuk.

**6. táblázat A vasospasmus súlyossága a sebesség értékek alapján**

Spasmus súlyossága	TCD-vel az ACM-ban mért sebesség érték
0 (nincs)	< 120 cm/s
1	120-160 cm/s
2	160-200 cm/s
3	> 200 cm/s

- A kimeneteli állapotot a GOS skála alapján jelöltük (Glasgow Outcome Scale, 7. táblázat).

**7. táblázat GOS skála**

Súlyossági fok	A beteg állapota
5 = jó kimenetel	Teljes, vagy majdnem teljes gyógyulás
4 = mérsékelt károsodás	Residuális tünetek, de a beteg önellátó
3 = súlyos károsodás	Nem önellátó (fizikai és/vagy psychés szempontból)
2 = persistáló vegetatív állapot	
1 = meghalt	

A legsúlyosabb kimeneteli csoportban (GOS 1) meghatároztuk a súlyos kimenetel okát, melyek a következők voltak:

- A SAV súlyossági foka (Hunt-Hess IV-V).
- Reruptura
- Vasospasmus (a klinikai állapot rosszabbodása típusos időbeli lefolyással)



- Perioperatív tényezők (a műtéti megterheléssel összefüggésbe hozható tényezők: korai ruptura, ideiglenes klip felhelyezés, súlyos agyduzzadás, a szokásostól lényegesen hamarabb jelentkező klinikai vasospasmus)
- Egyéb (cardiopulmonalis tényezők, hydrocephalus, stb.)

#### *Statisztikai feldolgozás:*

A statisztikai feldolgozásnál elsődleges kimeneti változó az áramlási sebesség érték volt. A hypertoniát tekintettük az elsődlegesen vizsgált (spasmust) magyarázó változónak, de figyelembe vettük az egyéb befolyásoló faktorokat is (életkor, nem, műtéti időzítés, Hunt-Hess és Fischer skála értéke). A hypertonia hatásának korrigált értékét kerestük; azokat a változókat, melyek korrekciós tényezőként szerepeltek beépítettük a modellbe.

A fő statisztikai módszer a lineáris regressio volt. A folyamatos változók normalitását grafikusán, ill. Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. A maximális sebesség értékeket és a spasmust magyarázó faktorok közötti összefüggést lineáris regressziós módszerrel analizáltuk. A hypertensiot feltehetően befolyásoló tényezők szerepét logisticus regressióval vizsgáltuk. Többszörös regressziós modellt alkalmaztunk, melyben a hypertensio vonatkozásában vizsgáltuk azon változók szerepét,

- melyeknél szignifikás volt a regressziós koefficiens,
- melyeknek klinikai szempontból feltételezhető hatása van, és
- melyeknek jelentős befolyása lehet a többi változó regressziós koefficiensére vagy azok standard hibájára.

A végső modellt úgy ellenőriztük, hogy a residuális értékeket az illesztett értékek függvényében ábrázoltuk, ill. feltüntettük a residuálisok normális görbáját.

### 3.4.1.3. Eredmények:

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

### 8. táblázat Külön-külön illesztett egyszerű regressiós módszerek eredménye, ahol a fő kimeneti érték a maximális mért sebesség

Változó	Értékek	BFV (cm/s)	P	95%CI	
Hypertensio	Igen / nem	-1.66	0.773	-13.01	9.69
Életkor	+ 1 év	3.80	0.014	0.76	6.83
Életkor <sup>2</sup>	+ 1 év <sup>2</sup>	-0.05	0.002	-0.08	-0.02
Nem	Férfi / nő	-8.40	0.147	-19.76	2.96
Laesio helye	ACM	2.28	0.760	-12.39	16.95
	ACI	-3.45	0.663	-19.03	12.12
	multiplex	-0.82	0.935	-20.66	19.00
	ACP	-4.74	0.807	-42.92	33.43
Műtéti időzítés	a. pericallosa	0.66	0.978	-47.00	48.32
	korai / késői	-26.66	<0.001	-38.51	-14.80
Hunt-Hess skála	2 vs 1	9.68	0.211	-5.53	24.89
	3 vs 1	0.93	0.914	-15.95	17.80
	4 vs 1	2.95	0.816	-21.97	27.87
	5 vs 1	9.21	0.809	-65.79	84.21
Fischer skála	2 vs 1	34.25	0.011	7.96	60.51
	3 vs 1	38.85	0.005	12.01	65.69
	4 vs 1	31.46	0.022	4.63	58.30

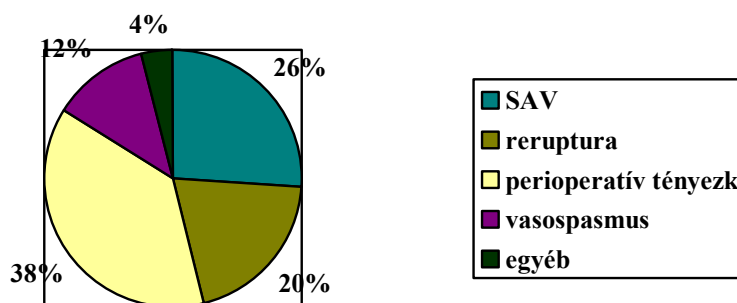
**9. táblázat** *A végső többszörös regressziós model eredménye ( a modellben a kimeneteli változó a maximális sebesség érték, magyarázó változók az életkor, a nem, a műtéti időzítés)*

Változó	Értékek	BFV (cm/s)	P	95%CI	
Hypertonia	igen/nem	-0.41	0.950	-13.10	12.29
Életkor	+ 1 év	3.37	0.026	0.40	6.34
Nem	nő/férfi	-3.89	0.541	-16.43	8.64
Műtéti időzítés	Késői/korai	-26.88	<0.001	-39.31	-14.45

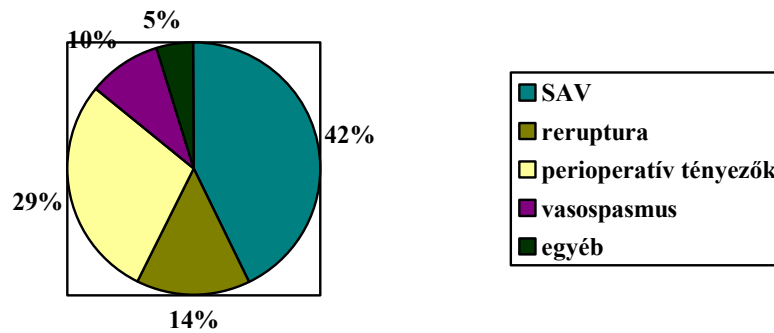
- A késői cerebrális ischaemiás károsodás korrekt feldolgozására csak az elhaltak körében volt mód. Az elhunytak adatait tartalmazza a 10. táblázat, ill. a 16. és 17. ábra, mely alapján jól látszik, hogy sem a halálozás, sem pedig az egyik halálokként szereplő késői ichaemiás károsodás nem különbözik lényegesen a hypertoniás és a nem hypertoniás csoport között.

**10. táblázat** *A SAV-t követően elhunytak adatai*

halálok	hypertoniások n = 50	nem hypertoniások n = 42
SAV	13 (26 %)	18 (42 %)
reruptura	10 (20 %)	6 (14 %)
perioperatív tényezők	19 (38 %)	12 (29 %)
vasospasmus	6 (12 %)	4 (10 %)
egyéb (cardio-pulmonális ok, stb.)	2 (4 %)	2 (5 %)



**16. ábra** *Hypertoniás SAV-as betegek esetén a halál okai*



17. ábra Nem hypertoniás betegek esetén a halál okai

### TCD – acetazolamide vizsgálat évekkal a SAV után

#### 3.4.2.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:

- Van-e különbség SAV-t követő súlyos vasospasmuson átesett hypertoniás betegekben évekkal a vérzést követően a TCD-vel mért nyugalmi áramlási sebesség értékekben hasonló, de nem hypertoniás betegekkel összehasonlítva?
- Kisebb-e a CVRC?

#### 3.4.2.2. Betegek, módszerek

- A vizsgálatba 27 beteget vontunk be (11. táblázat). Ezek a betegek évekkal (átlag: 4,6 év; 1 – 8 év) korábban aneurysma ruptura okozta subarachnoidalis vérzésen és a vérzést követő 6-8. napon TCD-vel észlelt, közepesen súlyos, ill. súlyos vasospasmuson (2,3 gradus) estek át.

**11. táblázat**

Jellemzők	Hypertoniások (n=13)	Nem hypertoniások (n=14)
Életkor	41,2 ± 5,9	46,8 ± 7,1
Nemek aránya	9 nő / 4 férfi	9 nő / 5 férfi
Korai műtét	6	7
Halasztott műtét	7	7
Vasospasmus súlyossága	2 (n = 8) 3 (n = 5)	2 (n = 9) 3 (n = 5)

- A TCD vizsgálat, a laboratóriumi vizsgálatok és az acetazolamide terhelés a 3.1.2 pontban leírtak szerint történt. A TCD vizsgálat során annyit módosítottunk, hogy ebben az esetben a nyugalmi áramlási sebesség értékeken kívül csak az acetazolamide hatására kialakuló maximális sebesség értéket regisztráltuk, nem követtük a változás dinamikáját.

**3.4.3. Statisztikai módszer:**

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

**3.4.2.3. Eredmények:**

- Az ACM-ban mért nyugalmi áramlási sebesség értékek mindkét csoportban, mindkét oldalon normálisak voltak (12. táblázat); a két csoport között szignifikáns különbséget nem találtunk.
- Mindkét csoportban, mindkét oldalon szignifikánsan ( $p \leq 0,01$ ) nőtt a sebesség Diamox hatására (12. táblázat).

- A CVRC sem a ruptura oldalán, sem az ellenoldalon nem különbözött szignifikánsan a két csoport között (12. táblázat).

### 12. táblázat

Vizsgált érték	Nem hypertóniás, ruptura oldala	Nem hypertóniás, ellenoldal	Hypertóniás, ruptura oldala	Hypertóniás, ellenoldal
BFV (cm/s)	66 ± 15	69 ± 19	63 ± 14	68 ± 21
BFV max	98 ± 23	105 ± 28	101 ± 25	109 ± 34
CVRC (%)	54 ± 18	55 ± 16	60 ± 21	59 ± 17

BFV: nyugalmi véráramlási sebesség, BFV max: a Diamox hatására kialakuló maximális áramlási sebesség érték, CVRC: cerebrovascularis rezervkapacitás

### 3.5. Hypertóniás migrén betegek vizsgálata transcranialis Dopplerrel

#### 3.5.1. A következő kérdésekre kerestük a választ:

- Van-e különbség a hypertóniás migrén betegek és a kontroll személyek TCD-vel mért nyugalmi áramlási paramétereiben?
- Van-e különbség a kétoldali ACM-ben mért áramlási sebesség értékek között?

#### 3.5.2. Betegek, módszerek:

- A vizsgálatban 31 beteg vett részt (átlag életkor ± SD: 38,3 ± 6,9 év; 26 nő / 5 férfi) (12. táblázat). 4 betegnek aurával járó migrénje, 24-nek aura nélküli migrénje volt. 3 beteg számolt be arról, hogy általában nem jár aurával a fejfájás, de 1-1, ill. 3 alkalommal a szokásos fejfájást villámló scotoma előzte meg. A migrén fennállásának ideje eltérő (1-18 év) volt. A rohamok gyakorisága 1-6 / hó között változott. A betegek több mint 2/3-ban a

migrénes rohamok már évekkel azelőtt jelentkeztek, mielőtt diagnosztizálták a magasvérnyomást.

**13. táblázat A DE-OEC Neurológiai Klinikán 1999-ben kezelt migrén betegek**

Összes migrén beteg	185 (100 %)
Kezelt (enyhe-közepesen súlyos) hypertoniás beteg	11 (5,94 %)
Átmeneti, nem kezelt tensio emelkedés	20 (10,81 %)

- Minden betegnél belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat történt.
- A korábbi vizsgálatokban (3.1.2.) leírt módon mindenkinél elvégeztük a transcranialis Doppler vizsgálatot. A migrén betegeket *nem* a fejfájás ideje alatt vizsgáltuk. Acetazolamide provokációt nem végeztünk.

**3.5.3. Eredmények:**

- Nem találtunk szignifikáns ( $p \leq 0,05$ ) különbséget a hypertoniás migrén betegek és a kontroll személyek között a véráramlási sebesség értékekben ill. a pulsatiós indexben (14. táblázat).
- A két oldal sebesség értékei sem különböztek lényegesen.

**14. táblázat Nyugalmi áramlási sebesség értékek hypertoniás migrén betegekben**

	HT bal old.	HT jobb old.	Kontr. bal old.	Kontr. jobb old.
PI	$0,91 \pm 0,08$	$0,89 \pm 0,1$	$0,94 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,08$
BFV (cm/s)	$66 \pm 9$	$71 \pm 11$	$68 \pm 12$	$70 \pm 10$

BFV: áramlási sebesség érték (cm/s), PI: pulsatiós index

## 4. MEGBESZÉLÉS

### **4.1. TCD – acetazolamide vizsgálat hipertóniásokban**

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

Csak néhány közlemény foglalkozik a hipertóniás betegek BFV és CVRC vizsgálatával. Ezekben a betegekben a kiindulási BFV hasonló az egészséges személyek értékeihez <sup>51</sup>, a vascularis resistentia azonban nagyobb, ill. a hypocapnia okozta sebességnövekedés gyorsabban csökken vissza a nyugalmi értékre <sup>51</sup>. Ameriso és mtsai <sup>52</sup> hipertóniásoknál a hypercapnia hatására normális esetben kialakuló vasodilatatio elmaradását találták. Cho és mtsai <sup>53</sup> csökkent a cerebri media áramlást és megnövekedett vascularis resistentiát jelző emelkedett pulsatiós indexet detektáltak hipertóniás betegekben.

Véleményünk szerint eredményeinket egyrészt az a. cerebri mediában kialakuló magasabb peripheriás resistentia, az artériák megnövekedett fal/lumen aránya ill. csökkent fali rugalmasság magyarázhatja. Ehhez hozzájárulhat a vascularis endothelium által termelt különböző contractilis faktorok jelenléte is <sup>54-56</sup>. Ezek a faktorok az emelkedett tensio



értékek miatt hypertóniásokban valószínűleg folyamatosan szabadulnak fel, ezáltal a fal nyomását emelik, ill. egy állandó mérsékelt vasoconstrictiót eredményeznek.

Az acetazolamide-ra adott eltérő dinamikájú választ a következő magyarázhatja: normális esetben a Diamox gyors, már 2 perc múlva jelentkező véráramlás növekedést okoz. Magasvérnyomásban szenvedő betegeknél a már meglévő mérsékelt vasoconstrictiót először kompenzálni kell az acetazolamide hatásának, csak ezt követően alakulhat ki a precapillaris vasodilatatio. Ezután a folyamat megegyezik az egészségeseknél megfigyelhetővel, azzal a különbséggel, hogy az érfal átépülése miatt a dilatatio lassabban megy végbe. Valószínű az is, hogy hosszabb időtartamú és/vagy súlyosabb hypertóniában a fal átépülése miatt a CVRC beszűkülése várható. A CVRC és a hypertónia fennállásának ideje között azonban nem találtunk összefüggést. Ez azonban fenntartással fogadható, hiszen a hypertónia időtartama pontosan nem ítéhető meg. Emiatt a hypertónia szövődményeként jelentkező bal kamrai hypertrophiát jellemző paramétereket korreláltattuk a CVRC értékeivel.

Feltételezésünk, miszerint a súlyosabb, hosszabb ideje fennálló hypertónia csökkent CVRC-t és ezzel korreláló pathológiás echocardiographia leleteket (pl. megvastagodott bal kamra) okoz, csak részben igazolódott. A magyarázat az lehet, hogy a vékonyabb bal pitvar és aorta fal hamarabb reagál a megnövekedett peripheriás ellenállásra, így pl. hamarabb detektálható a bal pitvar dilatatiója.

#### **4.2. TCD és SPECT vizsgálatok nem kezelt hypertóniásokban**

A nyugalmi áramlási sebesség érték a jobb oldalon, az acetazolamide után 15 perccel mért értékek pedig mindkét oldalon szignifikánsan alacsonyabbk voltak a hypertóniás csoportban, mint a kontrollokban. A CVRC egyik oldalon sem különbözött lényegesen a két

csoport között. A bal és jobb oldali globalis CBF szignifikánsan alacsonyabb volt a hipertóniás csoportban, mint a kontroll személyekben. A hipertóniás csoportban bal oldalon alacsonyabb véráramlási sebességet és regionális CBF-t mértünk, mint jobb oldalon, a különbség azonban nem volt szignifikáns. Csak gyenge korrelációt tudtunk kimutatni a Diamox adása után 15 perccel mért áramlási sebesség értékek és az ipsilaterális, megfelelő regionális vérátfolyási értékek (az ipsilaterális ACM által ellátott temporalis és parietalis rCBF) között.

Korábban bizonyítottak tartották, hogy a hipertonia felgyorsítja a normális öregedési folyamatot kísérő CBF csökkenést <sup>57</sup>. Erre utal az is, hogy az agyvérzésnek predilekciós helyei vannak (basalis ganglionok). Bár a folyamat során az egész agyi vasculatura károsodik, valószínű, hogy bizony területek sérülékenyebbek. Ezt a megállapítást támasztja alá Fuji is <sup>58</sup>, aki csökkent regionális agyi vérátáramlást detektált hipertóniás betegek supratentorialis területeiben, főleg a striatumban és a thalamusban, ill. Rodriguez és munkacsoportja is, akik ugyanezt az eredményt találták neurológiailag tünetmentes, kezeletlen hipertóniás betegekben <sup>59</sup>. Fujishima megfigyelései szerint a rCBF leginkább a frontális cortexben és a basalis ganglionokban volt alacsonyabb, mint a kontroll személyekben. Ezeknek az eredményeknek ellentmond két, az utóbbi időben végzett vizsgálat, ahol SPECT-tel nem tudtak lényeges eltérést kimutatni az rCBF értékekben <sup>60 61</sup>.

Vizsgálatunk szerint hipertóniásokban a bal félteke paraméterei (áramlási sebesség, vérátfolyás) rosszabbnak bizonyultak, mint az ellenoldali <sup>62</sup>. Nem találtunk pontos adatot az irodalomban arra vonatkozóan, hogy gyakoribb-e a stroke a bal féltekében. A DE-OEC Neurológiai Klinikán 1994. november 1. és 2000. december 31. között kezelt betegek esetén a következő megoszlást találtuk <sup>63</sup> (15. táblázat):

**15. táblázat**

Bal félteke	Esetszám	Jobb félteke	Esetszám
lágylás	877	lágylás	606
vérzés	223	vérzés	198

Látható, hogy mind a vérzés, mind a lágylás gyakoribb volt a bal féltekében. Ennek pontos magyarázata nem ismert, a következőket feltételezzük: jobb oldalon az a. carotis interna a truncus brachiocephalicusból, baloldalon pedig közvetlenül az aortaívből ered. Elképzelhető, hogy jobb oldalon a truncus brachiocephalicus csökkenti, tompítja az egyes szívlökések okozta nyomóerőt, míg bal oldalon ez a „pufferoló” szerep elmarad. Minden pulzushullám lökés hozzájárul az agyi erek károsodásához, s ez sokkal kifejezettebben jelentkezik a hypertóniás betegekben.

Az elmúlt tíz évben számos vizsgálatot végeztek annak eldöntésére, hogy van-e összefüggés a TCD-vel mért sebesség értékek és a SPECT-tel, vagy PET-tel mért CBF értékek között <sup>64</sup>. Az eredmények meglehetősen ellentmondóak. Az acetazolamide által kiváltott sebesség, ill. CBF növekedés egészséges személyekben jól korrelált egymással <sup>65,66</sup>, de carotis stenosisban szenvedő betegeknél ugyanezt az összefüggést nem tudták igazolni <sup>67</sup>. A saját eredményeink szempontjából (gyenge korreláció) a következő lehet a magyarázat:

Az a. cerebri mediában mért, acetazolamide hatására bekövetkező emelkedett áramlási sebesség érték a környező terület (kisebb media ágak) sebesség értékeit együttesen reprezentálja. Mivel a hypertonia az egyes ereket valószínűleg eltérő módon károsítja, más lehet a regionalis vasodilatatio. A SPECT vizsgálat értékelésekor felvett ROI-k (“region of interest”) anatómiai szempontból nem felelnek meg teljes mértékben az egyes erek által ellátott területnek (pl. ACM). Emiatt olyan határterületek is bekerülhetnek az egyes ROIk-ba,

melyek kollaterális keringéséről, ill. Diamox által kiváltott véreloszlás változásáról nincs információ. Hypertoniás betegeknél tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a betegség mozaikszerű, nem homogén változásokat idéz elő a regionális CBF-ben <sup>58,68</sup>, így még nehezebb összefüggést találni a két paraméter között.

### **4.3. TCD vizsgálatok cilazaprillal kezelt hypertoniás betegekben**

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

Az utóbbi években előtérbe került az egyik leghosszabb hatású ACE-gátló szer, mely közepes és súlyos hypertoniások esetén hatásosan csökkenti a vérnyomást <sup>69</sup>. A vegyület egy thiolcsoportot nem tartalmazó, észterifikált előgyógyszer, mely a májban alakul át aktív metabolittá, az ACE-gátló hatással rendelkező cilazapriláttá <sup>70</sup>. Vérnyomáscsökkentő hatása 1 órán belül kialakul, csúcshatását 3-7 órával a bevétel után éri el, hatása kb. 24 órán keresztül tart. Mellékhatásról ritkán számoltak be, más vérnyomáscsökkentőkkel jól kombinálható <sup>71</sup>.

Az irodalmi adatok szerint normalizálja a CVRC-t, csökkenti a vascularis hypertophiát, növeli az agyi erek külső átmérőjét, normalizálja az endothelium funkcióját, antiatheroscleroticus hatással rendelkezik, ill. csökkenti a simaizomsejtek proliferációját <sup>72</sup>. Azt is igazolták, hogy a cilazapril képes normalizálni a hypertonia okozta CVRC csökkenést

spontán hypertoniás patkányokban <sup>73</sup>, ill. növeli az agyi erek endotheliumfüggő agonisták (bradykinin, A23187) adására bekövetkező vasodilatációját <sup>73</sup>. Eddig még nem tisztázott, hogy a fenti protektív hatásai milyen módon alakulnak ki, feltételezik, hogy nem függenek össze a vérnyomáscsökkentő hatásával <sup>72 73,74</sup>. Úgy yvélik, hogy növeli az agyi erek külső átmérőjét, helyreállítja az agyi erek tágulékonyságát és az endothelium működését <sup>72 75</sup>. A media hypertrophia csökkenését valószínűleg az angiotensin II. lokális szintézisének gátlásán keresztül éri el, s mivel az angiotensin II. a simaizomsejtek hypertrophiáját in vitro stimulálja <sup>76</sup>, annak gátlása ezt a folyamatot akadályozhatja meg. Egy másik, kevésbé valószínű magyarázat lehet, hogy a „mas protooncogene” nevű mitogen aktivitású receptor működése csökkenne, s így gátlódna az angiotensin II <sup>77</sup>.

#### **4.4. Vizsgálatok subarahnoidális vérzésben**

##### **4.4.1. A hypertonia és a vasopasmus közötti összefüggés**

Az aneurysma ruptura eredetű subarahnoidális vérzések kimenetelét alapvetően a beteg felvételi klinikai állapota, ill. a subarahnoidális térbe került vér mennyisége határozza meg. E tényezők mellett feltehetően a betegek életkora és az esetlegesen fennálló korábbi magasvérnyomás betegség is károsan befolyásolja a betegség kimenetelét <sup>78 79</sup>.

Az aneurysmás betegek körében a hypertonia prevalenciája magasabb az átlag populációhoz viszonyítva. Az USA-ban és Nyugat- Európában az aneurysmás betegeknél 20-25 %-ra becsülik a hypertonia prevalenciáját, ugyanakkor több vizsgálat számol be 40 és 50 % közötti előfordulási arányról <sup>80,81</sup>.

A hypertonia magas előfordulási aránya azt bizonyítja, hogy az aneurysma kialakulásában a hypertoniának etiológiai szerepe lehet <sup>82 83 84,85</sup>, továbbá a korábbiakban részletezett hypertoniás érelváltozások magas arányban fordulnak elő az aneurysmás betegekben, melyek súlyosbíthatják a subarachnoidális vérzés szövődményeit, elsősorban a vasospasmus és a késői ischaemiás károsodás kialakulását.

A vasospasmus a subarachnoidális vérzés egyik legfontosabb szövődménye. Pontos pathomechanizmusa nem ismert, kialakulásában alapvető szerepe van a liquortérbe került vér vasoconstrictív degradációs termékeinek (pl. serotonin, prostaglandin, oxyhaemoglobin, stb). A vérzést követő 3.-4. napon kezdődik, átlagosan a 7. nap körül éri el a maximumát, majd fokozatosan oldódik. 20-25 %-ban alakul ki klinikai tünetekkel járó, un. késői ischaemiás károsodás (tudatzavar, focalis neurológiai deficit), mely átlagosan 8 %-ban halálhoz is vezet. Ennél magasabb előfordulási arány igazolható CT-vel (40%-ban agyi infarctus, melyek egy része klinikailag néma), ill. angiographiával (55-60%). A vasospasmus detektálásban a legérzékenyebb módszer a TCD, mely az esetek 70 %-ban jelez kóros áramlást a basalis artériás gyűrűben.

Vizsgálatainkban feltételeztük, hogy a subarachnoidális vérzettek körében a hypertonia, a kísérő érelváltozások, ill. az esetleges autoregulációs zavar

- növelheti a vasospasmus gyakoriságát,
- a késői ischaemiás károsodás súlyosságát, ill.
- fatális kimenetel esetén, a fatális kimenetel okai között a klinikai vasospasmus előfordulási arányát.

Az irodalmi adatok ellentmondásosak. Saveland nem talált különbséget a betegség végső kimenetelében <sup>86</sup>, ugyanakkor több tanulmány igazolta, hogy a hypertonia növeli a betegség kockázatát, ezért fontos prognosztikai jelentősége van <sup>87-90</sup>.

Egy korábbi vizsgálatban SAV-t szenvedett hypertoniás betegek nyugalmi véráramlási paramétereit vizsgálták a vérzést követően. Azt találták, hogy a hypertoniás csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a sebesség az a. cerebri mediában, mint a nem hypertoniás SAV-s betegekben <sup>91</sup>. Ezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy mivel a sebesség eleve alacsonyabb a hypertoniásokban, már kisebb sebesség növekedés is vasospasmust jelezhet.

Munkánkban nem találtunk egyértelmű összefüggést a maximális sebesség értékek (vasospasmus súlyossága) és a hypertonia között. Adataink szerint a vasospasmus gyakorisága – a korábbi, általában multifaktoriális vizsgálatokkal összhangban <sup>92 93</sup> - elsősorban a vérzés súlyosságával, ill. a beteg osztályra érkezésekor észlelt klinikai állapotával korrelál. Az egyéb tényezők, pl. az életkor, műtéti időzítés, hypertonia, hyperlipidaemia, szintén befolyásolhatja a spasmus kialakulását, de ezt saját vizsgálatunkkal nem tudtuk igazolni. Ebben valószínűleg szerepet játszik a mintavételi heterogenitás. Betegeink hypertoniások voltak, de a hypertonia időtartamáról és a célszervi elváltozásokról nem állt rendelkezésünkre minden esetben pontos adat, azaz nem tudtuk megítélni a hypertonia súlyosságát. Elképzelhető viszont, hogy a magasvérnyomás nem játszik komoly szerepet a vasospasmus létrejöttében. Ezt támasztja alá Roganovic is, aki nem talált összefüggést a spasmus és a hypertonia között <sup>94</sup>, sőt a hypertoniához szokott erek esetén nem jelentett olyan nagy megterhelést a vasospasmus.

#### **4.4.2. TCD – acetazolamide vizsgálat évekkel a SAV után**

A vasospasmust a vascularis hypertrophia kifejlődése kíséri<sup>3,4</sup>. Kialakulásáért az elhúzó spasmus következtében létrejövő degeneratív érfali eltéréseket teszik felelőssé <sup>95,96</sup>. Az érfal elveszti tágulékonyságát, kollagén rakódik le benne <sup>97,98</sup>, nő a feszültsége <sup>99</sup>.

A fenti elváltozásokat leíró proliferatív vasculopathia kifejezést Crompton alkalmazta először<sup>100</sup>. Még nem tudni, hogy túlélőkben ez a vasculopathia később eltűnik-e. Ha a spasmus okozta érelváltozások megmaradnak, feltételezhető, hogy a nyugalmi áramlási sebesség érték és a pulsatiós index a stenosis következtében magasabb lesz. Mivel az erek is rigidebbé válnak, feltételezhető, hogy a CVRC alacsonyabb lesz.

A fentiek figyelembe vételével kíváncsiak voltunk arra, hogy évekkal a SAV után nagyobb kockázatot jelent-e a hypertonia az ischaemiás agyi károsodás kialakulása szempontjából, azaz van-e különbség a nyugalmi sebesség, ill. a CVRC értékeiben a hypertoniás és a nem hypertoniás csoport között.

Vizsgálatainkban nem találtunk különbséget sem a nyugalmi, sem a Diamox hatására kialakuló maximális sebesség értékben, sem pedig a cerebrovascularis rezervkapacitás mértékében a hypertoniás, ill. a nem hypertoniás csoport között. A korábbi, hypertoniás betegeken végzett TCD-Diamox tesztünk során (lásd 3.1.) eltérő volt a Diamox hatására kialakuló sebesség változás dinamikája. Jelen vizsgálatunkban viszont nem követtük a dinamikát, csak a maximális sebességet, ill. a CVRC-t regisztráltuk. Nem kizárt, hogy a változás folyamatát ábrázolva itt is találtunk volna kimutatható különbséget a hypertoniás és normotoniás csoport között.

Egy korábbi vélemény szerint, bár a proliferatív vasculopathiát jellemző fibrosis évekkal később is megmarad, az érátmérő újból nő. Ennek hátterében az artériás vérnyomás nyomóerejét feltételezik<sup>101</sup>. Az átmérő növekedésének hatására bizonyos idő elteltével a sebesség visszatér a normális értékre, a persistáló fibrosis pedig valószínűleg nem befolyásolja érdemben a CVRC-t. Magyarázat lehet az is, hogy a proliferatív vasculopathia a vasospasmus lezajlását követően teljesen visszafejlődik, és megfelelő idő után (jelen esetben 1-8 év) káros hatását már nem tudjuk kimutatni, azaz nincs hatás a nyugalmi áramlási sebességre és a rezervkapacitásra.



#### 4.5. Hypertoniás migrén betegek vizsgálata transcranialis Dopplerrel

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

Magyarországon egyes adatok szerint kb. 9,6 %-ra <sup>102</sup> tehető a migrén prevalenciája. A nemzetközi irodalomban az általánosan elfogadott gyakoriság kb. 12 % (nők: 18%, férfiak: 6%). Fiatal korban általában nem merül fel a kérdés, az idősebb korosztályban viszont egyre gyakrabban jelent problémát a migrén és hypertonia együttes előfordulása. Az enyhe – közepes hypertonia és a migrén együttes előfordulása valószínűleg véletlenszerű <sup>103</sup>, jól ismert azonban a súlyos, malignus hypertensio, ill. a paroxysmalis vérnyomásemelkedés alkalmával jelentkező erős fejfájás <sup>103</sup>. Átmeneti tensio-emelkedés migrénben is előfordulhat. A kezeletlen hypertonia fokozhatja a migrén rohamok erősségét és gyakoriságát, ill. a fejfájás chronicus, naponta jelentkező fájdalommal is átalakulhat <sup>103</sup>.

Egymásnak ellentmondó adatok találhatók az irodalomban arra vonatkozóan, hogy a migrén betegek nagy basalis agyi artériáiban mért nyugalmi véráramlási paraméterek különböznek-e a kontroll személyektől. Néhány szerző nem talált lényeges különbséget az ACM-ban mért sebesség értékekben migrénesek és egészségesek között <sup>104-106</sup>. Mások magasabb nyugalmi áramlási sebességet mértek <sup>107 108-113</sup>, ill. a sebesség instabilitását mutatták ki <sup>108</sup>. Az emelkedett sebesség hátterében két dolgot feltételeznek. Egyrészt a vizsgált érszakasz csökkent átmérőjét, másrészt az arteriolák szintjén bekövetkező eltérések következtében megváltozott regionális vérátáramlást teszik felelőssé <sup>109</sup>. Sokan vizsgálták a PI értékét is. Több esetben magasabbnak találták <sup>112,113</sup>, melyet a vasoconstrictio magyarázhat, mások viszont a kontrollokéval megegyező értékeket írtak le <sup>104,114</sup>. Újabb szempont a két oldal közötti sebességkülönbség. Mivel a migrén betegek egy részében a

fejfájás mindig azonos oldalon jelentkezik, eltérő lehet a két oldal között a sebességérték. Számos munkacsoport igazolta, hogy a fejfájás oldalán kimutathatóan magasabb a sebesség, mint az ellenoldalon<sup>112, 111</sup>, ugyanakkor mások nem találtak különbséget a két oldal között<sup>106, 105, 110, 113</sup>. Chernysev és mtsai<sup>112</sup> azt is vizsgálták, hogy van-e a sebesség értékekben különbség akkor, ha a fejfájás mindig egy bizonyos oldalon jelentkezik. Jobb féltekei migrén esetén kissé magasabb pulsatiós indexet írtak le a jobb ACM-ban, ill. gyorsabbnak találták a sebességet az a. basilarisban; bal féltekei fájdalom esetén ugyanezt nem tudták igazolni. Sokan vizsgálták a cerebrovascularis rezervkapacitást is. Nem talált lényeges eltérést a Valikovics<sup>107</sup>, ill. a Silvestrini féle munkacsoport<sup>115</sup>, mások<sup>110, 116</sup> kifejezetten emelkedett reaktivitást írtak le, melyet a vékonyabb, jobban reagáló érrendszerrel magyaráztak.

Mivel a vizsgálatunkban résztvevő migrénesek közül csak 4 betegnél jelentkezett mindig azonos oldalon a fájdalom, eleve nem vártunk lényeges különbséget a két oldal között. Ugyanígy hasonló volt a két oldal pulsatiós indexe is. A másik szempont az volt, hogyan változik a sebesség érték a kontrollokhoz képest. A többi vizsgálócsoport is eltérő sebességeket talált, ill. a mi beteganyagunknál a hipertonia is komplikáló tényezőként szerepel. A korábban leírtak szerint a nyugalmi sebesség nem különbözik lényegesen a hypertóniás (nem migrén) betegek és az egészségesek között<sup>51, 117</sup>, azonban egyik saját vizsgálatunkban alacsonyabb sebességet mértünk, s ugyanezt igazolta egy másik munkacsoport is. A fentiek lapján a következő magyarázatokat adhatjuk:

- A sebesség azért van a normális tartományban, mert a gyakran tapasztalt gyorsabb sebességet a hipertonia által okozott érelváltozás ellensúlyozza, azaz a migréneseknél tapasztalt rugalmas, reaktív érrendszer rigidebbé válik. Így emelkedett sebesség helyett „normál” sebesség detektálható, ami jelen helyzetben kórosnak tekinthető.

- Lehetséges, hogy ezekben a betegekben eleve a normális tartományban voltak a sebesség értékek, s csak arról van szó, hogy a magasvérnyomás egyelőre egyáltalán nem károsította – vagy legalábbis nem mérhetően - az érrendszert, tehát tényleg nem beszélhetünk kóros értékekről.

Bár nem tartozik szorosan az általunk vizsgált paraméterekhez, fontossága miatt foglalkoznunk kell a hypertoniás migrén betegek kezelésével is. Mivel a migrén elleni szerek nagy része befolyásolja a szív működést és a vérnyomást 118-120, szívbetegeknek, magasvérnyomásban szenvedőknek csak nagy körültekintéssel vagy egyáltalán nem adhatók. Migrén roham alkalmával hypertoniás betegnél először a nem gyógyszeres kezeléshez (psychotherapia, biofeedback, akupunktura, relaxatio, stb.), majd a nem-specifikus szerekhez (paracetamol, aspirin, non-steroid gyulladásgátlók, lizin-acetylsalicylicum + metoclopramid), esetleg anxiolyticumokhoz kell folyamodnunk. A fentiek hatástalansága esetén – a hypertonia szempontjából optimálisan kezelt hypertoniás migrén betegnél - a korábbi irodalmi adatok alapján zolmitriptan adható. Saját beteganyagunkban is jó tapasztalatot szereztünk zolmitriptannal.

Preventív kezelésre a hypertonia stadiumától, az antihypertensiv gyógyszerektől és a rohamok jellegétől, ill. gyakoriságától függően – béta-blokkolókat, calcium-antagonistákat, esetleg valproatot adhatunk, szükség esetén pedig antidepressansokkal egészíthetjük ki a terapiát. Ebben a betegcsoportban különös hangsúlyt kaphat a mellékhatással nem rendelkező riboflavin is. Súlyos, esetleg nem kezelt hypertoniában szenvedő migrén betegekben a triptanok adása kerülendő. Fontos a megfelelő psychés vezetés, biofeedback.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK LEHETŐSÉGEI

A stroke szempontjából a hypertonia fokozott kockázatot jelent. Mivel a kialakult stroke jelenleg még nem kezelhető, a hangsúlyt a megelőzésre kell fektetni. A subklinikus agyi károsodás súlyosságát morfológiai és funkcionális vizsgálatokkal mutathatjuk ki. A *morfológiai* módszerekkel (CT, MRI) a definitív károsodások detektálhatók (globális vagy körülírt atrophia, ill. lacunaris infarctusok), a különböző *funkcionális* módszerek (TCD, SPECT, PET) viszont a haemodynamikai eltéréseket igazolhatják.

A SPECT módszer előnye, hogy alkalmazása során megfelelő regionális adatokat nyerhetünk, ugyanakkor rutinszerű használatának a következők szabnak gátat: ionizáló sugárzás, viszonylag rossz időbeli feloldóképesség, a haemodynamika folyamatos monitorozására nem alkalmas, drága. A TCD vizsgálatnak is számos előnye (jó időbeli feloldás, alacsony költségek, alkalmazása egyszerű, folyamatos monitorozásra alkalmas, korlátlanul ismételhető), ill. hátránya (vastag koponyacsont esetén nem alkalmazható, használata nagyban függ a vizsgáló gyakorlatától, stb.) van. Fontos előnye, hogy segítségével kimutathatók, ill. követhetők a különböző betegségekben (pl. a stroke különböző rizikófaktoraiban /hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, stb./) létrejövő érelváltozások. Ezeket a módszereket provokatív tesztekkel tehetjük érzékenyebbé .

Vizsgálatainkban igazoltuk, hogy chronicus, neurológiai szempontból még tünetmentes hypertoniás betegekben már károsodott a cerebrovascularis rezervkapacitás. A regionális vérátfolyás frissen felfedezett, még nem kezelt hypertoniásokban egyes területeken alacsonyabb, mint a kontroll személyekben. Egyéves cilazapril kezelés javította az a cerebrovascularis rezervkapacitást. Nem tudtunk összefüggést kimutatni a hypertonia és a subarachnoidalis vérzést követő vasospasmus között. Nem volt lényeges különbség a

hypertoniás és normotoniás csoport között, az évekkel a subarachnoidalis vérzést követően mért rezervkapacitásban. Hypertoniás migrén betegekben nem tudunk lényeges eltérést kimutatni a nyugalmi agyi véráramlási paraméterekben.

Vizsgálataink alapján az egyik legígéretesebb eszköz a transcranialis Doppler. A mindennapi diagnosztika részeként alkalmas szűrővizsgálatokra, ill. haemodynamikai tesztek végzésével fontos szerepet játszhat a stroke preventiójában. Alkalmazásával átgondolt, jól megszervezett, „hard endpoint”-tal rendelkező prospektív vizsgálatok végezhetők, melyek segíthetnek - jelen esetben pl. a hipertonia okozta célszervi károsodások gyakoriságának, súlyosságának pontos feltérképezésében. Lehetőségünk van az alkalmazott vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonyságának követésére<sup>121-123</sup>, ill. a különböző szerek agyi erekre gyakorolt hatásának további vizsgálatára<sup>123 124,125</sup> is. A TCD további előnye, hogy jól kombinálható más módszerekkel, így PET-tel, SPECT-tel, ill. különböző neuropsychológiai vizsgálatokkal. Mivel a magasvérnyomás legkorábban valószínűleg a kognitív funkciókat károsítja, a veszélyeztetett betegcsoportban megfelelően megtervezett neuropsychológiai vizsgálatokat kell végeznünk. A hipertonia agyi erekre gyakorolt hatása miatt a neuropsychológiai tesztek TCD-vel, ill. ha morfológiai eltérésekre van gyanú, képalkotó vizsgálatokkal kell kombinálni.

A magasvérnyomásban szenvedőket minél hamarabb át kell vizsgálni, ill. megfelelő, hatékony kezelésben kell részesíteni. Ha lehetséges olyan gyógyszerelésre kell törekedni, mely javítja az agyi autoregulációt.

Adataink arra utalnak, hogy a stroke szempontjából különösen nagy kockázatnak kitett hypertoniás betegeket (egyéb stroke rizikó faktor, pl. migrén, korábbi agyi keringési zavar, hypelipidaemia, dohányzás, orális anticoncipiens, stb). meghatározott időközönként célszerű non-invasív szűrővizsgálatnak alávetni, melyek validitását további vizsgálatoknak kell megerősíteni.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J.* 1997;18:1569-1582.
2. Lie JT. Pathology of occlusive disease of the extracranial arteries. In: Sundt TM Jr, ed. Occlusive cerebrovascular disease: diagnosis and surgical management. Philadelphia: Saunders. . 1987:19-37.
3. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62:347-504.
4. Johansson BB. Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. *Hypertension.* 1984;6:81-86.
5. Baumbach GL, Dobrin PB, Hart MN, Heistadt DD. Mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Circ Res.* 1988;62:56-64.
6. Heistadt DD, Baumbach GL. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys. *J Hypertens.* 1992;10:71-75.
7. Tamaki K SS, Baumbach GL, Iadecola C, Reis DJ, Heistad DD. Evidence that disruption of the blood-brain barrier precedes reduction in cerebral blood flow in hypertensive encephalopathy. *Hypertension.* 1984;6:175-181.
8. Baumbach GL, Faraci FM, Heistadt DD. Effects of arterial pressure on endothelium -dependent responses of cerebral arteries (abstract). *FASEB J.* 1991;5:659.
9. Dawber TR. The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. *Cambridge, MA: Harvard University Press.* 1980.

10. Schulte BP, Leyten AC, B H. Pre-stroke and immediate post-stroke hypertension: neuroepidemiological data. *Br J Clin Pract (Symp Supp)*. 1985;39:31-33.
11. Du X, Cruickshank K, McNamee R, Saraee M, Sourbutts J, Summers A, Roberts N, Walton E, Holmes S. Case-control study of stroke and the quality of hypertension control in north west England . . 1997;314:272.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1991;265:3255 - 3264.
13. Kaplan RC. Treatment of Hypertension to Prevent Stroke: Translating Evidence into Clinical Practice. *J Clin Hypertens*. 2001;3:153-151.
14. Stranggaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypertension. *Circulation*. 1976;53:720-727.
15. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982:769-774.
16. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotis syphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*. 1990;28:640-647.
17. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*. 1994;25:1931-1934.
18. Lindegaard KF. Indices of pulsatility. In Newell DW, Aaslid R, editors: *Transcranial Doppler*, New York, Raven Press. . 1992.
19. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Gazzaniga GC, Mamoli A. Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *Acta Neurol Scan*. 1993;88:108-111.

20. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Non invasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke*. 1988;19:963-969.
21. Wilkinson HA. Cerebral blood flow response to acetazolamide (Letter). *J Neurosurgery*. 1989;70:156.
22. Sorteberg W, Lindegaard KF, Rootwelt K, Dahl A, Nyberg-Hansen R, Russell D, Nornes H. Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subject. *Acta Neurochir*. 1989;97:139-147.
23. Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhaupl KM. A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke*. 1990;21:1306 - 1311.
24. Mazziotta JC, Gilman S. Clinical brain imaging: Principles and applications. ed: FA Davis Company, Philadelphia. . 1992.
25. Herzog H. Basic ideas and principles for quantifying regional blood flow with nuclear medical techniques. *Nuklearmedizin*. 1996;35:181-185.
26. Andersen AR, Friberg L, Knudsen KBM. Extraction of [99mTc]-d,l-HM-PAO across the blood-brain barrier. *J Cerebr Blood Flow Metab*. 1988;8:44-51.
27. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB. The retention of [99mTc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cerebr Blood Flow Metab*. 1988;8:13-22.
28. Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, Hasselbalch SG. Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [99mTc-d,l-HM-PAO compared to Xenon-133. *J Cerebr Blood Flow Metab*. 1988;8:69-81.
29. Inugami A., Kanno I., Uemura K. Linearization correction of 99mTc-labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF



- distribution: Comparison to C15O2 inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. . 1988;8:52-60.
30. Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. . 1993;20:391-401.
  31. Matsuda H, Nakano S, Tanaka M. Noninvasive regional cerebral blood flow measurements at pre- and post acetazolamide test using 99mTc-ECD. *Kaku-Igaku*. 1996;33:759 - 766.
  32. Ridderstrale Y, Hanson M. Histochemical study of the distribution of carbonic anhydrase in the cat brain. *Acta Physiol Scand*. 1985;124:557-564.
  33. Hauge A, Nicolaysen G, Thoresen M. Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. *Acta physiol Scand*. 1983;117:223-239.
  34. Vorstrup S, Jensen KE, Thomsen C, Henriksen O, Laessen NA, Paulson OB. Neuronal pH regulation: Constant normal intracellular pH is maintained in brain during low extracellular pH induced by acetazolamide - 131P NMR study. *Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9:417-421.
  35. Huang SY, McCulloch RE, Micco AJ, Manco-Johnson M, Weil JW, Reeves JT. Usual clinical dose of acetazolamide does not alter cerebral blood flow velocity. *Respir Physiol*. 1988;72:315-326.
  36. Lassen NA, Friberg L, Kastrup J, Rizzi D, Jenssen JJ. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow and brain tissue oxygenation. *Postgrad Med J*. 1987;63:185-187.
  37. Hauge A, Nicolaysen G, Thoresen M. Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. *Acta Physiol Scand*. 1983;117:233-239.

38. Friberg L, Kastrup J, Rizzi D, Jensen JB, Lassen NA. Cerebral blood flow and end-tidal pCO<sub>2</sub> during acetazolamide treatment in humans. *Am J Physiol.* 1990;258:954-959.
39. Kreisig T, Shmiedek P, Leinsinger G, Einhaupl K, Moser E. <sup>133</sup>Xe-DSPECT: normal values of resting cerebral blood flow and reserve capacity. *Nuklearmedizin.* 1987;26:192-197.
40. Dahl A, Russel D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E. Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration, and time course of the response to acetazolamide. *Stroke.* 1995;26:2302-2306.
41. Hamann GF, Stoll M, Jost V, Bompotti UA, Fitridge R, Schimrigk K. Time course of acetazolamide effect in normal persons. *J Neuroimaging.* 1996;6:29-31.
42. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20:45-52.
43. Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke.* 1989;20:1005-1011.
44. Widder B. Use of breath holding for evaluating cerebrovascular reserve capacity. *Stroke.* 1992;23:1680.
45. Ringelstein EB, Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *J Cer Blood Flow and Metabol.* 1992;12:162-168.
46. Kleiser B, Scholl D, Widder B. Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO<sub>2</sub> and Diamox testing. Which is the appropriate method? *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:134-138.

47. Patlak .S, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3:1-7.
48. Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:195-200.
49. Varga J., Ficzer A., Garai I., Csiba L., Galuska L. Quantitative imaging of cerebral blood flow using HMPAO. (abstract). *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1103.
50. Ichise M, Crisp S, Ganguli N, Tsai S, Gray BG. A method of two-dimensional mapping of cortical perfusion by cylindrical transformation of HMPAO SPET data. *Nucl Med Commun.* 1995;16:386-394.
51. Sugimori H, Ibayashi s, Irie K, Ooboshi H, Nagao T, Fujii K, Sadoshima S, Fujishima M. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study. *Stroke.* 1994;25:1384-1389.
52. Ameriso SF. Age, hypertension and cerebral vasomotor reactivity. (abstract). *Ann Neurol.* 1993;34:254.
53. Cho SJ, Sohn YJ, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J Neurol Sci.* 1997;150:77-80.
54. Rubanyi GM. Release of vasoactive mediators from endothelial cells by changes in transmural pressure potential role in autoregulation /abstract/. *In Abstract Book: Xth World Congress of Cardiology, Washington, DC.* 1986:10.
55. Harder DR. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. *Circ Res.* 1987;60:102-105.

56. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411.
57. Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaja MM. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology*. 1984;34:855-862.
58. Fujii K, Sadoshima S, Okada Y, Yao H, Kiwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Cerebral blood flow and metabolism in normotensive and hypertensive patients with transient neurological deficits. *Stroke*. 1990;21:283-290.
59. Rodriguez 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.
60. Kawahata N, Daitoh N, Shirai F, Hara S. Reduction in mean cerebral blood flow measurements using <sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT during normal aging. *Kaku Igaku*. 1997;34:909-916.
61. Claus JJ, Breteler MM, Hasan D, Krenning EP, Bots ML, Grobbee DE, Van Swieten JC, Van Harskamp F, Hofman A. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular risk factors in the elderly population. *Neurobiol Aging*. 1998;19:57-64.
62. Ficzer A, Varga J, Galuska L, Szabó S, Magyar T, Csiba L. Correlation between regional cerebral blood flow and blood velocity in symptom-free hypertensive patients. A transcranial Doppler and SPECT study. *Stroke*;Közlésre benyújtva.
63. Bereczki D, Mihálka L, Fekete I, Valikovics A, Fülesdi B, Csiba L. The Debrecen Stroke database: demographic characteristics, diagnostic procedures and outcome in 3556 patients with acute cerebrovascular disease. *J Neurol Sci*. 2001;187:192-193.

64. Demolis P, Tran Dinh YR, Giudicelli JF. Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke*. 1996;27:1835-1839.
65. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. A comparison of regional cerebral and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. 1992;12:1049-1054. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12:1049-1054.
66. Ulrich PT, Becker T, Kempinski OS. Correlation of cerebral blood flow and MCA flow velocity measured in healthy volunteers during acetazolamide and CO<sub>2</sub> stimulation. *J Neurol Sci*. 1995;129:120-130.
67. Vorstrup S, Zbornikova V, Sjøholm H, Skoglund L, Ryding E. CBF and transcranial Doppler sonography during vasodilatory stress tests in patients with common carotid artery occlusion. *Neurol Res*. 1992;14:31-38.
68. Fujishima M, Ibayashi S, Fujii K, Mori S. Cerebral blood flow and brain function in hypertension. *Hypertens Res*. 1995;95:111-117.
69. Waterfall JF. A review of the preclinical cardiovascular pharmacology of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:139-150.
70. Natoff IL, Attwood MR, Eichler DA, Kögler P, Kleinbloesem CH, van Brummelen P. Cilazapril. *Cardiovasc Drug Rev*. 1990;8:1-24.
71. William PEO, Brown AN, Rajaguru S. The pharmacokinetics and bioavailability of cilazapril in normal man. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27:181-188.
72. Véniant M, Clozel JP, Kuhn H, Clozel M. Protective effect of cilazapril on the cerebral circulation. *J Cardiovasc Pharm*. 1992;19:94-99.

73. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Effects of cilazapril on the circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1989;14:645-651.
74. Schriffin EL, Deng LY, Larochelle P. Effects of beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23:83-91.
75. Hajdú MA, Heistadt DD, Baumbach GL. Effects of antihypertension therapy on mechanics and composition of cerebral arterioles in rats. *Hypertension*. 1991;17:308-316.
76. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res*. 1988;62:749-756.
77. Clozel JP, Kuhn H, Hefti F. Vascular protection with cilazapril in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19:28-33.
78. Adams HP Jr, Kassel NF, Torner JC, Haley EC Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. *Neurology*. 1987;37:1586-1591.
79. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette LJ, McNamara PM, Palmer EP, D'Agostino R. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. *Neurology*. 1984;34:847-854.
80. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg*. 1995;83:812-819.
81. Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms--an update. *Acta Neurochir*. 2001;143:429-448.

82. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir.* 2002;42:105-112.
83. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2001;49.
84. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1996;27:544-549.
85. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, van den Berg UA, Tjin-A-Ton ML, van Gijn J. Hypertension, stroke, and coronary heart disease in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1996;27:7-9.
86. Saveland H BL. Which are the major determinants for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A prospective total management study from a strictly unselected series. *Acta Neurol Scand.* 1994;90:245-250.
87. Disney L, Weir B, Grace M. Factors influencing the outcome of aneurysm rupture in poor grade patients: a prospective series. *Neurosurgery.* 1988;23:1-9.
88. Rosenwasser RH, Delgado TE, Bucheit WA. Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Neurosurgery.* 1983;12:658-661.
89. Brandt L, Saveland H, Romner B, Ryman T. Does nimodipine eliminate arterial hypertension as a prognostic risk factor in subarachnoid hemorrhage ? *Br J Neurosurg.* 1991;5:185-489.
90. Öhman J, Servo A, Heiskanen O. Risk factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a prospective study. *J Neurosurg.* 1991;74:14-20.

91. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Transcranial Doppler ultrasound in hypertensive versus normotensive patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1995;26:2071-2074.
92. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1992;23:1242-1249.
93. Knekt P, Reunanen A, Aho K. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:933-939.
94. Roganovic Z, Pavlicevic G, Tadic R, Djirkovic S. Risk factors for the onset of vasospasm and rebleeding after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Vojnosanit Pregl*. 2001;58:17-23.
95. Hughes JT, Schianchi PM. Cerebral artery spasm: a histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J neurosurg*. 1978;48:515-525.
96. Wilkins RH. Attempted prevention or treatment of intracranial arterial spasm: a survey. *Neurosurgery*. 1980;6:198-210.
97. Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM. Arterial wall changes in early human vasospasm. *Neurosurgery*. 1985;16:171-176.
98. Vorkapic P, Bevan RD, Bevan JA. Pharmacologic irreversible narrowing in chronic cerebrovasospasm in rabbits is associated with functional damage. *Stroke*. 1990;21:1478-1484.
99. Bevan JA, Bevan RD. Arterial wall changes in chronic cerebrovasospasm in vitro and in vivo pharmacological evidence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1988;28:311-329.
100. Crompton MR. The pathogenesis of cerebral infarction following rupture of cerebral berry aneurysm. *Brain*. 1964;87:491-510.



101. Pickard JD, Nelson R, Marten JL. Pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Teasdale GM, Miller JD, eds. Current Neurosurgery. New York, NY: Livingstone, Inc. 1992:11-38.*
102. Bánk J, Márton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache.* 2000;40:164-169.
103. Mathew NT. Migraine and hypertension. *Cephalalgia.* 1999;25:17-19.
104. Haring HP, Aichner F. Hemodynamic findings in migraine patients on transcranial Doppler sonography. *Wien Klin Wochenschr.* 1992;101:620-625.
105. De Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, A. L. CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *J Neurosurg Sci.* 1999;43:141-146.
106. Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke.* 1993;24:1335-1338.
107. Valikovics A, Olah L, Fulesdi B, Kaposzta Z, Ficzer A, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache.* 1996;36:323-328.
108. Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia.* 1990;10:95-99.
109. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, Ramos M, Call D, O'Rourke D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache.* 1994;34:198-203.
110. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache.* 1990;30:201-208.

111. Gorska I, Durko A, Kozubski W, Sokolowski P, Prusinski A. Ultrasound studies of blood flow velocity in main cranial arteries in idiopathic headaches. *Neurol Neurochir Pol.* 1995;29:909-919.
112. Chernyshev OY, Vein AM, Mathew NT, Kolosova OA, Kailasam J, Frolov A, Danilov AB, Meadors L, Gentry P, Alexandrov AV. Blood flow velocity and pulsatility index differences in patients with unilateral migraine. *Headache.* 2001;41:704-709.
113. Totaro R, De Matteis G, Marini C, Prencipe M. Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial Doppler sonography study. *Headache.* 1992;32:446-451.
114. Baezner H, Steinke W, Daffertshofer M, Hennerici M. Vasoneuronal coupling in migraineurs after subcutaneous sumatriptan: a TCD study. *J Neurol Sci.* 1999;167:50-55.
115. Silvestrini M, Matteis M, Troisi E, Cupini LM, Bernardi G. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. *Headache.* 1996;36:37-40.
116. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R, Giacomini P. Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:166-169.
117. Ficzer A, Valikovics A, Fűlesdi B, Juhasz A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound.* 1997;25:383-389.
118. Maasseen VanDenBrink A, Reekers M, Bax WA FM, Saxena PR. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation.* 1998;98:25-30.
119. Jhee SS, Salazar DE, Ford NF, Fulmor IE, Sramek JJ, Cutler NR. A double-blind. Randomized, crossover assessment of blood pressure following administration of

- aviptriptan, sumatriptan, or placebo to patients with mild to moderate hypertension. *Cephalalgia*. 1999;19:95-99.
120. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH, Ferrari MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two-year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia*. 1996;16:54-559.
121. 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.
122. Lipsitz LA, Mukai S, Hamner J, Gagnon M, Babikian V. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke*. 2000;31:1897-1903.
123. Pieniazek W, Dimitrow PP, Jasinski T. Comparison of the effect of perindopril and acebutolol on cerebral hemodynamics in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001;15:63-67.
124. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:580-583.
125. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159:115-119.

## KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Nagyon hálás vagyok Csiba László professzor Úrnak, aki elindított a tudományos munka útján, segített a témaválasztásban, a vizsgálatok megtervezésében, kivitelezésében, ill. az eredmények értelmezésében. Hihetetlen munkabírása tette azt lehetővé, hogy teendői mellett mindig talált időt egy jó tanácsra, ha kellett ellenőrzésre, s elsődleges célja mindig a végzett munka megfelelő színvonalának biztosítása volt.

Külön köszönettel tartozom Bereczki Dániel professzor Úrnak, Varga József tanár Úrnak és Fülesdi Béla tanár Úrnak, akik bármilyen elfoglaltak voltak, minden alkalommal, habozás nélkül önzetlenül segítettek.

Köszönöm valamennyi munkatársam, ill. a társszerzők segítségét, akik együttműködésükkel hozzájárultak e munka létrejöttéhez.

Végezetül köszönet illeti férjemet, aki amellett, hogy szakmai szempontból is segítette a munkámat, nyugodt, szeretetteljes családi háttérrel biztosított, ill. gyermekeimet, akik bár még kicsik, megértették és elfogadták a helyzet fontosságát, s ragaszkodásuk igen nagy ösztönző erő volt számomra.

**Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:**

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

7. **Ficzere A**, Varga J, Galuska L, Szabó S, Magyar T, Csiba L. Correlation between regional cerebral blood flow and blood velocity in hypertensive patients. A transcranial Doppler and SPECT study. **Stroke**, 2002, közlésre benyújtva

**Az értekezés témájában megjelent egyéb közlemények:**

1. Szabó S, Sheth RN, Novák L, Rózsa L, **Ficzere A**. Cerebrovascular reserve capacity many years following vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A transcranial Doppler study with acetazolamide test. **Stroke** 1997, 28:2479-2482. **(IF: 3,8)**

**Egyéb közlemények:**

1. Valikovics A, Oláh L, Fülesdi B, Káposzta Z, **Ficzere A**, Bereczki D, Csiba L. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. **Headache** 1996, 36:323-328. **(IF: 1,6)**
2. Csiba L, Valikovics A, Fülesdi B, **Ficzere A**, Kerényi L. Noninvasive diagnosis of impairment of cerebral hemodynamics in patients with stroke-risk factors. In: **New Trends in cerebral hemodynamics and neurosonology**, ed: Klingelhöfer, Bartels, Ringelstein, Amsterdam, 1997, 576-583
3. Kerényi L, Fülesdi B, **Ficzere A**, Káposzta Z, Valikovics A, Paragh Gy, Csiba L. cerebrovascular reserve capacity in patients with hyperlipidemia. **J Clin Ultrasound** 2000, 28:115-121. **(IF: 0,6)**

4. Magyar T, Valikovics A, Bereczki D, **Ficzere A**, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during psychiacal exercise. **Cerebrovasc Dis** 2001;12(3): 186-191. **(IF: 1,16)**
  
5. Garai I, Varga J, Szomják E, Tóth Cs, Bánk J, **Ficzere A**, Olvasztó S, Galuska L: Quantitative assessment of blood flow reserve using 99mTc-HMPAO in carotid stenosis. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002; Feb;29(2):216-20. **(IF: 3,9)**
  
6. Settakis G, Páll D, **Ficzere A**, Siró P, Katona É, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. A cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata légzésvisszatartásos teszttel hypertoniás és egészséges serdülőkbén- előzetes eredmények. **Orvosi Hetilap**, 2002, közlésre benyújtva.

**Impakt faktor: 12,92**

**Abstractok**

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



7. Csiba L, Valikovics A, **Ficzere A**, Káposzta Z, Fülesdi B, Bereczki D. Consequences of chronic hypertension on the brain arterioles: the significance of decreased vasoreactivity. *Eur J Neurol* 1995;2(Suppl 2):20-21.
8. Munkácsy Cs, Valikovics A, **Ficzere A**, Oláh L, Fülesdi B. The frequency of stenotic carotid disease in patients with severe heart disease. *European J Neurology* 1995;2(suppl 2):52.
9. Csiba L, Magyar T, Valikovics A, Oláh L, **Ficzere A**. Hemodynamic and neuropsychological correlates in symptom-free hypertension. *Cerebrovasc Dis* 1999;9(Suppl 2):37.
10. **Ficzere A**, Varga J, Sikula J, Galuska L, Csiba L. Brain function in hypertension. A review. Simultaneous transcranial Doppler and SPECT study during acetazolamide provocation in hypertensive patients. *Cerebrovasc Dis*
11. Varga J, **Ficzere A**, Garai I, Csiba L, Galuska L. Quantitative imaging of cerebral blood flow using HMPAO. *European J Nucl Medicine* 2000;8(27)1103.