

Megjelent Orvosi Hetilap 2001.év 142. évfolyam 26. Számában. A kiadó és a szerkesztőség a közléshez hozzájárult.

A hypertonia központi idegrendszeri szövődményeit vizsgáló módszerek áttekintése

Ficzere Andrea dr., Varga József dr.*, Csáti Géza dr.** és Csiba László dr.,

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina, Debrecen (igazgató: dr.)*

Szent György Kórház, Székesfehérvár, Neurológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Guseo András dr.)**

Célkitűzés. Áttekinteni a hypertonia okozta strukturális és funkcionális központi idegrendszeri változásokat, ismertetni a különböző diagnosztikai módszerekkel (transcranialis Doppler, komputertomográfia, mágneses rezonancia leképezés, pozitron emissziós tomográfia, SPECT) szerzett megfigyelesek. Eredmények. A különböző morfológiai módszerekkel a definitív károsodások (globális vagy körülírt agyi atrophia, lacunaris infarctusok), az ún. funkcionális módszerekkel pedig a hemodinamikai eltérések igazolhatók. A neuropszichológiai vizsgálatok már korán jelzik a kognitív funkciók enyhe eltéréseit. A szerzők transcranialis Doppler (TCD) vizsgálattal igazolták az agyi hemodinamika károsodását már a központi idegrendszer károsodásának szubklinikus fázisában. Ez a módszer alkalmas a hypertoniát befolyásoló gyógyszerek központi idegrendszeri hatásának kimutatására is. Következtetések. A pozitron emissziós tomográfia és a SPECT érzékeny módszerek a hemodinamikai eltérések diagnosztizálására, de a hypertonia gyakoriságával arányos alkalmazásuk a gyakorlatban nem jön szóba. Az irodalmi adatok és a szerzők saját tapasztalatai alapján a transcranialis Doppler és a neuropszichológiai módszerek kombinálása a megfelelő módszer a hypertonia központi idegrendszeri szövődményeinek vizsgálatára azokban a neurológiai szempontból még tünetmentes hypertoniás betegekben, akiknél morfológiai eltérés még nincs, de a funkcionális károsodás már valószínű.

Kulcsszavak: hypertonia, stroke, morfológiai és funkcionális vizsgáló módszerek

Review of the different methods investigating functional and morphological abnormalities caused by hypertension. Object: To summarise the structural and functional changes of the brain, caused by chronic hypertension and overview the studies performed on hypertensive patients by transcranial computer tomography, magnetic resonance imaging, Doppler ultrasound, positron emission tomography and single photon emission tomography. Results: The definitive lesions - global or local atrophy, lacunar infarcts - can be sensitively detected by different morphological methods, whereas the hemodynamical alterations can be observed by the functional techniques. Mild cognitive deficits could be diagnosed in the early stage of the disease with different neuropsychological testing. Conclusions: Positron emission tomographic and single photon emission tomographic investigations could not be used routinely on hypertensive patients. The authors - based on own experiences - suggest the combined use of transcranial Doppler and neuropsychological testing, because these techniques are sensitive enough to detect early, subclinical abnormalities.

Key words: hypertension, stroke, morphological and functional methods

Rövidítések: HT = hypertonia; KIR = központi idegrendszer(i); BF = agyi vérátáramlás; EDCF = endothelium derived contracting factor (endothelfüggő contractiósfaktor); AR = autoregulatio; fMR = mágneses rezonancián alapuló funkcionális képalkotás; TCD = transcranialis Doppler; PET = pozitron emission tomography (pozitron emissziós tomográfia); SPECT = single photon emission tomography CVRC = cerebrovascularis rezervkapacitás (az adott stimulusra kialakuló maximális értágulat, megnövekedett véráramlási sebességben vagy agyi vérátáramlásban nyilvánul meg); PI = pulzatilitási index; FV = véráramlási sebesség AZ = acetazolamide; rCBV = regionális vértartalom; rCMR02 = regionális oxigénmetabolizmus; rCMRglu regionális glukózmetabolizmus; rOEF = regionális oxigénextractió frakció; CPP agyi perfúziós nyomás; ACM = arteria cerebri media; WMH white matter hyperintensity (a fehérállomány magas jelintenzitású göcai).

Az agyi vérkeringési zavarok egyik legfontosabb rizikófaktora a hypertonia (HT) (1). A stroke-ot szenvedett betegek közel fele korábban hypertoniás volt (2). A hatékony kezelés lényegesen csökkenti a cerebrovascularis megbetegedések incidenciáját. Az egyik legutóbbi közlemény szerint azonban alacsony a vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonysága, 6 hónappal az infarctus, ill. az anginás roham után a betegek felénél még mindig kóros vérnyomásértékeket mértek (3).

A HT okozta szervi elváltozások szorosan összefüggnek a HT súlyosságával, ill. fennállásának idejével. Ez utóbbi nem állapítható meg mindig pontosan, mivel a klinikai tünetek hiánya miatt a HT gyakran csak véletlenül derül ki. A prognózis szempontjából igen fontos szövődményeket (4-12), ill. a HT fennállásának valószínűsíthető tartamát a hypertonia okozta, agyi működészavarok vizsgálatával foglalkozó közlemények többsége nem is említi.

Tekintettel a probléma fontosságára (a hypertóniások jelentős része központi idegrendszeri vérzésben ill. ischaemiás szövődményben hal meg), szükség lenne olyan diagnosztikus paraméterre, mely jelzi az agyi erek szubklinikus változásait, ill. érzékenyén tükrözi a terápia hatékonyságát.

A közlemény célja:

- összefoglalni a hypertóniás betegekben kialakuló strukturális és funkcionális cerebrális elváltozásokat,
- ismertetni a statikus és dinamikus képalkotó módszerek eredményeit,
- összehasonlítani a módszereket,
- kijelölni az új eljárások helyét a hypertonia szövődményeinek diagnosztizálásában.

A magas vérnyomás strukturális és funkcionális változásokat okoz az agyi erekben.

A nagy artériákban 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 (13).

Az agyi vérátáramlás (CBF) szabályozásában főszerepet játszó kis artériák, ill. arteriolák szintén módosulnak. A systemás hypertenzióhoz alkalmazkodva megváltozik a falvastagság-lumenátmérő aránya, a magasabb vérnyomásértékeknél az erek contractiós képessége biztosított (14,15). A kiserek rugalmassága növekszik (a háttérben a simaizom-proliferáció áll), a nagyerek csökkent rugalmasságát a kollagénproliferáció okozza (16).

Az endothel funkció szintén sérül hypertóniában. A vér-agy gát károsodása focalis oedemát, necrosist, ill. a CBF körülírt csökkenését okozza (17). Az endothelfüggő relaxatio csökken, ezt a pulzusnyomás növekedése idézi elő (18). A krónikus HT bizonyos formáiban endothelium - derived contracting factor (endothelfüggő contractiós faktor, EDCF) szabadul fel; ezt az anyagot a normálisan működő endothelium nem termeli (19).

Autoregulatio

Az agyi autoregulatio (AR) révén a systemás vérnyomás (RR) ingadozásai ellenére a CBF változatlan marad. A RR emelkedésére az erek contractiója, vérnyomáscsökkenésre dilatatio a válasz. Egészséges körülmények között az AR 60-150 Hgmm-es középvernyomás között hatékony. A CBF-értéke befolyásolja az autoregulatiót, az autoregulatiós plateau nagyobb CBF-értéknél megrövidül, kis CBF-értéknél szélesebbé válik (20). HT-ban a megnövekedett vascularis resistentia miatt az autoregulatiós görbe jobbra, azaz a nagyobb vérnyomásértékek felé tolódik. Ez azt jelenti, hogy HT-ás betegek rosszabbul tűrik az alacsonyabb RR-értékeket, azonban az egészséges egyéneknél magasabb hypertóniás krízist kiváltó RR-értékeket jobban tolerálják (21). A gyógyszeres RR-csökkentés komoly hatással van a CBF-re. Ha az akut RR-csökkentés csak enyhe, az AR állandó szinten tudja tartani a CBF-t, ha azonban kimerül az autoregulatio, a CBF is csökken. Megfelelő antihypertensiv kezelés hatására a betegek AR görbéje módosul, és a nem kezelt HT betegek, ill. az egészséges személyek görbéje között helyezkedik el (22).

Diagnózis

Noha a hypertonia rizikófaktor, nem minden beteg fog stroke-ot szenvedni. A legfontosabb kérdés, hogyan lehet azokat a HT-betegeket megtalálni, akiknek agyi érrendszere súlyosabban károsodott mint a többi hypertóniásé (feltételezhetően nagyobb stroke-veszélyben élnek).

Különböző módszerek állnak rendelkezésünkre a HT-ás agyi károsodás vizsgálatára. Ha hypertóniás szemfenéki érelváltozásokat találunk (jel. kereszteződési tünetek, dugóhúzó-artériák stb.), valószínű az agyi erek károsodása, de a módszer nem alkalmas pontos mérésre, ill. a betegek követésére.

A klasszikus képalkotó módszerek (CT, MRI) a már kialakult kisebb-nagyobb parenchymakárosodást (pl. lacunaris infarctus, körülírt atrophia) jelzik, a funkcionális módszerek (TCD, PET, SPECT) pedig a korai funkcionális károsodás detektálására alkalmasak. 1. táblázat

1. táblázat: A módszerek összehasonlítása

Módszer	röntgen sugár, elnyelés	hidrogén atom denzitása	pozitron emisszió	foton emisszió	Doppler-e-iv
Térbeli feloldás	2-3 mm	1-2 mm	3-5 mm	5 mm	1-3 mm
Időbeli feloldás			1 min		4-11 s
Előny		(CT-hez kepest) nincs ionizáló sugárzás, nincs csont artefaktum, jobb térbeli feloldás, a fehér állomány károsodását érzékenyen kimutatja	funkcionális vizsgálat, gyógyszerhatások követése	funkcionális vizsgálat, olcsóbb, mint a PET	jó időbeli feloldás, olcsó
Hátrány	ionizáló sugárzás, a szöveti víztartalom kis változását csak órák napok múlva mutatja ki, nincs funkcionális információ (kivéve a kontrasztanyagos CT-angiográfiát)	hagyományos MR esetén nincs funkcionális információ	drága, szerény időbeli feloldás	térbeli feloldás rosszabb mint az MR	vastag os temporale esetén a beteg nem vizsgálható, függ a vizsgáló gyakorlatosságától, szerény térbeli feloldás

Transcranialis Doppler-sonográfia

Első alkalmazása óta (1982) a transcranialis Doppler-technika igen sokat fejlődött. 2-2,5 MHz-es szondával vizsgálhatjuk a véráramlás sebességét és irányát a basalis agyi erekben, az a. ophthalmicában, az a. cerebri anteriorban, mediában, posteriorban, az a. vertebralisokban és az a. basilarisban, ill. lehetőség van a hemodinamikai változások folyamatos monitorozására is (23). A módszer hátránya, hogy a betegek 15-20%-ában túl vastag az os temporale, az ultrahang nem jut át a koponyacsonton, a TCD nem használható, ill. megbízhatósága függ a vizsgáló tapasztalatától.

A véráramlási sebesség abszolút értéke (cm/s) mellett számos index segít a cerebrovascularis fiziológiai és patofiziológia vizsgálatában. A pulzatilitási index (PI) indirekt módon szolgáltat adatot a HT-ban is gyakori a. carotis interna szűkület súlyosságáról (24). A PI a perifériás vascularis resistentia paramétere; alacsony ellenállású erekben a PI érték alacsony (pl. arteriovenosus malformatio), a nagy ellenállású erekben magas (pl. aneurysmát követő agyi vasospasmus (25). Cerebrális microangiopathiában (pl. diabetes mellitus) is megnövekszik a PI.

Cerebrovascularis rezervkapacitás (CVRC)

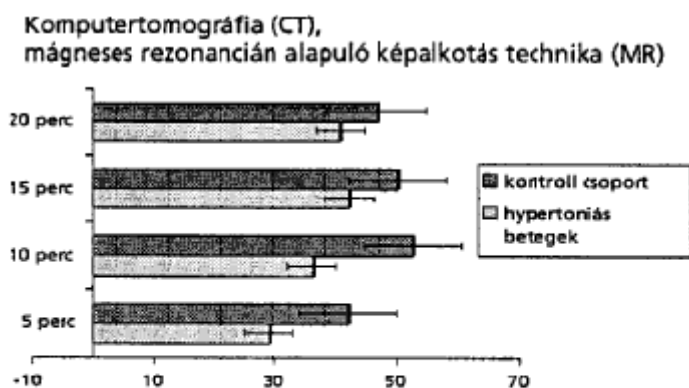
A módszer lényege, hogy vasodilatációs stimulust alkalmazva (acetazolamide, szén-dioxid, a kilégzés egyszerű visszatartása) a véráramlási sebesség (BFV) változását vizsgáljuk az agyalapi erekben (26, 27). Bár a BFV nem tükrözi kvantitatív módon a CBF-et, a BFV változásai jól korrelálnak a CBF váltoásaival, ha a vizsgált ér átmérője állandó marad (28). Azokban az erekben, melyek valamilyen patológiai folyamat következtében már eleve dilatáltak, az exogen dilatációs inger nem hatékony (29).

Az acetazolamide (AZ) a cerebrovascularis rezervkapacitás (acetazolamide hatására bekövetkező maximális sebességnövekedés százalékban kifejezve) mérésére használt diureticum (28, 29, 30). Pontos hatásmechanizmusa az agyi erek vonatkozásában nem ismert, de feltételezhető, hogy a karbonhidrázgátló az extracelluláris pH csökkentésén keresztül okozza az erek, így az agyi resistenciaerek dilatációját (28).

Az AZ- és a CO₂- módszert összehasonlítva az AZ kissé jobbnak bizonyult (31), míg más szerzők szerint a CO₂ vasodilatációs hatása kifejezettebb (32). Mindezeket figyelembe véve, azoknál a betegeknél, akik jól kooperálnak, bármelyik módszer használható, a rosszul kooperáló betegeknél azonban AZ javasolt.

Csak néhány közlemény foglalkozik a HT-betegek BFV és CVRC vizsgálatával. Ezekben a betegeknél a kiindulási BFV hasonló az egészséges személyek értékeihez (33). A vascularis resistencia azonban nagyobb, ill. a hypercapnia okozta sebességnövekedés gyorsabban csökken vissza a nyugalmi értékre (33). Ameriso és mtsai (34) hypertóniásoknál a hypercapnia hatására normális esetben kialakuló vasodilatatio elmaradását találták. Cho és mtsai (35) csökkent a cerebri media áramlást és a megnövekedett vascularis resistenciát jelző emelkedett PI-t detektáltak HT-betegekben.

Munkacsoportunk az a. cerebri mediában (ACM) a véráramlás sebességváltozását vizsgálta 15mg/kg acetazolamide adása után 25 hypertóniás betegen TCD-vel. A HT-csoportban az AZ adása után mérhető sebességnövekedés görbéje szignifikánsan ($p < 0,05$) különbözött a hasonló korú kontroll személyek ($n=25$) értékeitől (1. ábra) (36). Ez azt jelenti, hogy a cerebrovascularis rezerv kapacitás szignifikánsan kisebb volt a hypertóniás csoportban, mint az egészséges személyekben. Egy másik vizsgálatban 1 évig cilazaprillal kezelt hypertóniás betegek CVRC-értékeit hasonlítottuk össze a kezelés előtti CVRC-értékekkel. Egy év eltelte után szignifikánsan nagyobb volt az AZ hatására kialakuló sebességnövekedés az egyik a. cerebri mediában (37).



1. ábra: TCD vizsgálat során, 15 mg/kg acetazolamide beadása után, a cerebrovascularis rezervkapacitás szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb volt a hypertóniás csoportban ($n = 25$) mint az egészséges személyekben ($n = 25$).

A hypertonia tehát TCD-vel kimutatható hemodinamikai károsodásokat okoz, ill. ugyanez a módszer alkalmas a vérnyomáscsökkentő kezelés cerebrális hemodinamikai következményeinek kimutatására is.

A CT és az MR a különböző patológiai állapotokban létrejövő morfológiai eltérések kimutatására alkalmas módszer. Hypertóniásokban leggyakrabban lacunaris infarctusokat, ill. atrophiát láthatunk (23).

A két módszert összehasonlítva az MR-nek számos előnye van:

- nincs ionizáló sugárzás,
- nincs csont artefaktum,
- jobb a térbeli feloldás,

- érzékenyebben jelzi a fehérállomány eltéréseit.

MR-vizsgálattal súlyosabb globális agyi atrophiát találtak HT-betegekben, mint kontrollokban (38). Megfelelően kezelt, 10 éve hypertoniás betegekben pedig nagyobb oldalkamra-volumen és kisebb bal hemisphaerium volumen írtak le (39). Kontrollokhoz hasonlítva kisebb thalamust, ill. nagyobb liquorteret figyeltek meg a cerebellum, a temporalis és az occipitalis cortex területén (40).

A fehérállományban a szignálgazdag területek (white matter hyperintensities, WMH) gyakoribbak HT-betegekben mint az egészséges populációban (40, 41). Egyesek ezzel magyarázzák a rosszabb kognitív teljesítményt (40, 42). Egy másik vizsgálat az agy állományához viszonyított WMH arányának szignifikáns különbségét igazolta a HT és kontrollcsoport között (39).

A hagyományos MR mellett különböző funkcionális MR-vizsgálatokra is mód van. Ezek a módszerek fontosak a stroke-betegek vizsgálatában, mivel igen korai stádiumban - amikor a CT és az MR még negatív - igazolják a keringészavart.

A diffúziós MR a hiperakut stádium legfontosabb vizsgálati módszere, a voxelen belüli inkoherens mozgást észleli. Acut stroke-ban (az első 6 órában) a víz és az intracelluláris metabolitok diffúziója csökken, ezért a károsodás már akkor kimutatható, amikor a T2, ill. a protondenzitású MR-kép még normális.

Perfúziós MR-rel az agyi vérátáramlást (CBF) és az agyi vértartalmat (CBV) tanulmányozzák. MR-spektroszkópiával az egyes területek metabolizmusát lehet kvantitatív módon vizsgálni. A hypoperfundált területeken (ahol az rCBF a kritikus értékhez közelít, de még nincs definitív károsodás) az N-acetil-aszpartát/kolin aránya csökken. A csökkenés mértéke arányos az infarctus méretével.

Az irodalmat áttekintve nem találtunk olyan tanulmányt, melyben hypertoniás betegek fMR-vizsgálatáról számoltak volna be.

Pozitron emissziós tomográfia

A PET-technikával lehetőség van az agyi regionális vérátáramlás (rCBF) és metabolizmus kvantitatív mérésére. Felbontóképessége kb. 3-4 mm. A PET-tel kapcsolatos legfontosabb feltételezés, hogy a CBF-változás összefügg a neuronális aktivitással (43), ezért az rCBF az agy funkcionális aktivitásáról ad információt. Rövid életidejű pozitronsugárzó izotópok belégzése vagy injektálása után a regionális biokémiai aktivitás arányban áll a lokális izotópdúsulással. A leggyakrabban használt izotópok: ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F . A tracer eloszlása még pikomolos koncentrációban is mérhető az egész agy területén, rétegfelvételen pedig láthatóvá tehető.

Az oxigénfelhasználást (CMRO₂) leggyakrabban $^{15}\text{O}_2$ -vel mérjük, a CBF-et $^3\text{H}_2^{15}\text{O}$ -zel és butanollal, a vértartalmat (cerebral blood volume CBV) pedig ^{11}C -dal és ^{15}O -dal.

A hemodinamikai károsodás kimutatására két módszer van:

- A regionális oxigénextractiós frakció (rOEF) vizsgálatával kiegészített CBF-, rCBF- és rCBV vizsgálat az agy nyugalmi állapotában (7). Ha az agyi perfúziós nyomás normális (CPP), mind a négy érték a normális tartományban van. Ha a CPP csökken, a vasodilatatio a rCBV növekedését eredményezi. Ha az AR elégtelen a CBF fenntartására, az OEF nő a normális oxigénmetabolizmus biztosítására (44). Amikor már a megnövekedett oxigénextractio sem elég a sejtek életben tartására, infarctus alakul ki, melyet a csökkent rCMRO₂ jelez (45). A funkcionális integritás elvesztését, ill. az infarctus kialakulását - a csökkent CMRO₂-hoz hasonlóan - jól jelzi az alacsony CBF és szubnormális OEF kombinációja. HT-betegekben a rCBF-t kisebb, a rOEF pedig nagyobb volt, mint egészséges személyekben (46).
- A hemodinamikai károsodás a nyugalmi rCBF mérésével, majd valamilyen vasodilatációs inger után a vizsgálat megismétlésével igazolható. Egészséges körülmények között a CBF növekszik. Ha a növekedés elmarad, az érreaktivitás károsodott.

A HT-betegeken végzett PET-vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat: Hypertóniás betegekben végzett PET vizsgálatok.

Author and Year (n)	Parameter	Findings
Powers és mtsai. 1984 (46)	rOEF rCBF	↑ ↓
Fujii és mtsai. 1990 (7)	rOEF rCBF	↑ minden agyterületben (kivéve agytörzs) ↓ frontális cortex, striatum, thalamus
Mentis és mtsai. 1994 (8)	rCBV rCBF / rCBV rCMRglu	nincs változás nincs változás ↓ a perforáló artériák által ellátott agyterületeken kisebb korrelációs koefficiens az ACM-ben, ACA, ACM/ACA határterületen
Fujishima és mtsai. 1995 (60)	rCMRO ₂ rCBF	↓ frontális cortex, thalamus ↓ cortex, striatum, thalamus
Salerno és mtsai. 1995. (9)	rCMRglu	↓ mko, felső temporális régiók, ↓ bal insula, ↓ mko. nucleus lenticularis, ↓ mko. thalamus, ↓ jobb gyrus calcarinus, ↓ gyrus cinguli elülső része, ↓ közepagy
Jennings et al. 1998. (10)	rCBF	↓

rOEF = regionális oxigénextractiós frakció; rCBF = regionális agyi vérátáramlás; rCBV = regionális agyi vértartalom; rCMRO₂ = regionális cerebrális oxigénmetabolizmus; rCMRglu = regionális cerebrális glükózetabolizmus, mko. = mindkét oldalon

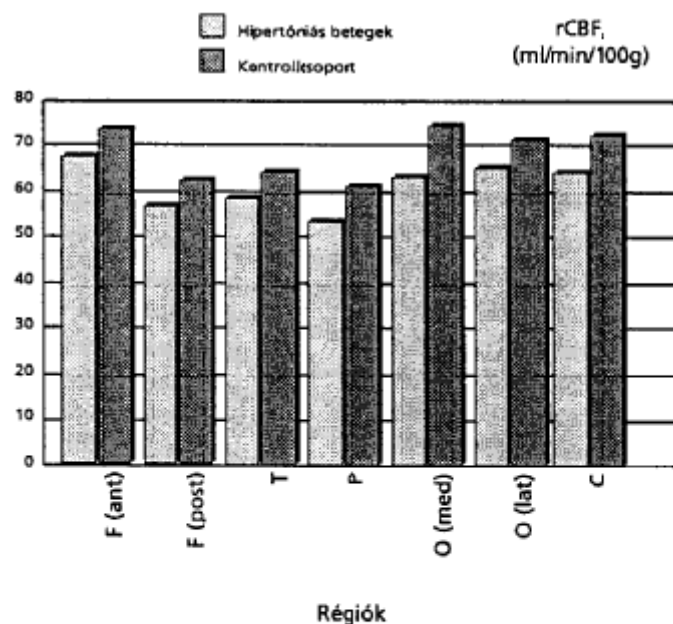
Spect

SPECT-technikával lehetőség van arra, hogy iv. injekcióval, vagy belégzéssel a testbe juttatott radioaktív izotópok eloszlását vizsgáljuk. A kb. 5mm-es felbontóképességű SPECT-tel jól vizsgálható a CBF, CBV, ill. az agyi neurotranszmitter receptorok. A leggyakrabban alkalmazott tracer a xenon-133 és a technécium - 99m-HMPAO (47). A xenon-133 előnyeit legjobban ismételt vizsgálatokkal használhatjuk ki, mivel dózisa alacsony, és már 15-20 perc alatt kiürül a tüdőn keresztül. A Tc-99m-HMPAO 12-24 órán keresztül mérhető mennyiségben marad meg a szövetekben, órákkal a beadás után is detektálhatjuk. Ez lehetőséget teremt arra, hogy TIA-ban szenvedő betegeknek a rosszullet során adjuk be az izotópot, de csak állapotuk javulása után történjen a mérés.

A SPECT érzékenységét acetazolamide-teszt vagy szén-dioxid belélegeztetéssel növelhetjük (48). AZ-dal kiegészített SPECT segítségével vizsgálhatjuk a regionális vasoreaktivitást és a kollaterális keringés jellegzetességeit.

Korábban úgy vélték, hogy a HT felgyorsítja a normális öregedési folyamatot kísérő CBF-csökkenést (49). Ezt a megállapítást támogatta Fujii és munkacsoportja is, akik TIA-t szenvedett HT-betegekben agyi hypoperfuziót írtak le (7), ill. Rodriguez és munkacsoportja, akik ugyanezt találták neurológiai szempontból tünetmentes, kezeletlen HT-ás betegekben (5). Ennek ellentmond két, az utóbbi időben végzett vizsgálat, ahol SPECT-tel nem tudtak igazolni CBF eltérést (50,51).

Munkacsoportunk acetazolamide provokáció során párhuzamosan végzett SPECT- és TCD vizsgálatokat. Kb. fél éve ismert, kezeletlen, neurológiai szempontból tünetmentes 15 hypertóniás betegben 15mg/kg acetazolamide beadása után 15 perccel a regionális agyi vérátfolyás szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb volt a bal frontális, parietális és occipitalis régióban a kontrollcsoporthoz ($n=13$) képest (2. ábra). A TCD-vel kapott BVF-értékek és a SPECT-tel mért CBF-értékek között csupán laza korrelációt találtunk (bal: $r = 0,30$, jobb: $r = 0,22$) (52).



2. ábra: rCBF értékek 15 mg/kg acetazolamide beadása után 15 perccel (SPECT vizsgálat)

* $p < 0,05$ F: frontális, T: temporális, P: parietális, O: occipitalis, C: kisagy

SPECT vizsgálat során, 15 mg/kg acetazolamide beadása után 15 perccel a regionális agyi vérátfolyás szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb volt a hypertóniás betegek ($n = 15$) bal oldali frontális, parietális és occipitalis területein, mint a kontrollcsoport ($n = 13$) azonos régióiban.

Neuropszichológiai vizsgálatok, kognitív funkciók

A HT jól mérhető kognitív deficittel társul, leggyakrabban az absztrakció, figyelem, memória, ritkábban a percepció, konstrukció, mentális flexibilitás és a pszichomotoros funkciók károsodnak (53).

A vérnyomáscsökkentő kezelés javíthatja (54, 55), esetleg rontja a kognitív funkciókat (56, 57), melyek vizsgálatára leggyakrabban a következő módszereket alkalmazzák:

- perceptuális motoros funkció (pl. reakcióidő),
- rövid és hosszú távú memória,
- új anyag megtanulásának aránya,
- a fentiek kombinációja (pl. az autóvezetés vagy zenélés tesztelése).

Irodalmi adatok szerint a következő módszerek a legérzékenyebbek:

- absztrakt fogalmak értelmezése (58, 59)
- figyelem, mentális flexibilitás vizsgálata (53),
- memória vizsgálata (53),
- az információtovábbítás és a motoros válasz sebességének mérése (53).

A konstrukció, a verbális képességek, ill. az általános intelligencia vizsgálatával nem találtak szignifikáns különbséget HT-betegek és egészségesek között. Ez a megfigyelés összhangban áll azzal a feltevessel, hogy az agyműködésben tapasztalt enyhe eltérések nem befolyásolják az intelligenciát mérő tesztek eredményeit (53).

Vizsgálataink során azt tanulmányoztuk, hogy

- milyenek a TCD-vel az ACM-bon mért véráramlási sebességek a különböző kognitív tesztek során a HT- és a kontrollcsoportban,
- van-e korreláció a BFV-értékek és a neuropszichológiai teljesítmény között, ill.
- van-e oldalkülönbség az ACM véráramlási sebességében a tesztek során?

Az alkalmazott módszerek:

Lélegzet-visszatartás (breath holding): normális belégzés után a lélegzet visszatartása 30 másodpercig. A teszt során a vérben felszaporodó CO₂, az ACM-bon a véráramlási sebesség növekedését okozza. BH-indexet számítunk, hogy kiküszöböljük az apnoe időtartamának individuális változását. BHI = az átlagos áramlási sebesség %-os növekedése a teszt alatt (a baseline-hoz viszonyítva) osztva az apnoe időtartamával. (Egészségesekben 0,62-0,78 között van).

Bal kézujjak mozgatás: 2 percig tartó szekvenciális hüvelykujj-ujj összeérintés, 2 érintés/3 s gyakorisággal. A mozgatott ujjakkal ellenoldali ACM-bon szignifikáns áramlásnövekedés észlelhető.

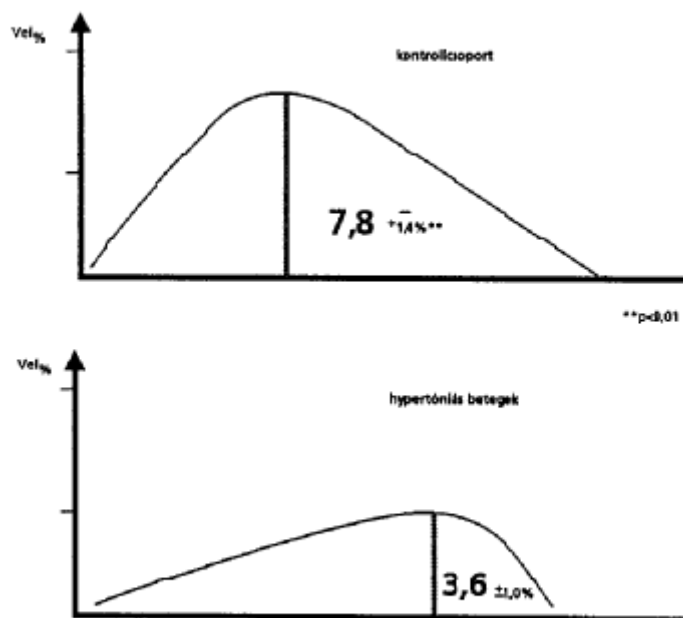
CPT: a vizsgált személy betűket lát felvillanni egy képernyőn, és jelzi, ha három egymás után látott betűből az első és az utolsó azonos, de a köztük lévő tőlük különbözik. A teszt a fenntartott figyelmi képességet és a munkamemóriát vizsgálja.

Képmegkülönböztetés: a vizsgált személy geometriai ábrákat tartalmazó 20 képpárt lát, mindegyiket 5 s-ig. Az azonos képpárokat kell jelezni gombnyomással. A teszt nem verbális, vizuális-discriminációs jellegű, jobb féltekei keringésfokozódást, és jobb ACM áramlási sebesség növekedést okoz.

Azt tapasztaltuk, hogy a sebességértékek szignifikánsan magasabbak voltak a HT-mint a kontrollcsoportban. Visszafelé számolás alatt az arteria cerebri mediában a százalékban kifejezett sebességnövekedés szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb volt a hypertóniás csoportban, mint a kontrollszemélyekben (3. ábra).

Sebességváltotás a bal artéria cerebeti mediában visszafelé számolás alatt

U_{el}/N_a sebességnövekedés %-os értéke



3. ábra: A hypertóniás betegcsoportban szignifikánsan ($p < 0,01$) alacsonyabb volt az a. cerebri mediában bekövetkező százalékos sebességnövekedés visszafelé számolás során, mint a kontroll csoportban.

A neuropszichológiai tesztek és az agyi metabolizmust vizsgáló módszerek kombinált vizsgálatára is van példa. PET-vizsgálattal a tesztel kiváltott áramlásfokozódás csökkenését figyelték meg HT-betegekben egyre nehezebb kognitív feladatok során. HT-betegekben elsősorban a bal hemisphaeriumban észlelhető rCBF-növekedés. A legkifejezettebb rCBF-változást kontrollokban a jobb praefrontalis, parietalis és temporális régiókban lehetett detektálni (10).

Következtetések

A stroke szempontjából veszélyeztetett hypertóniás betegek komplex átvizsgálására van szükség. A szubklinikus agyi laesio súlyosságát morfológiai és funkcionális vizsgálatokkal mutathatjuk ki. A morfológiai módszerekkel (CT, MR) a valószínűleg már irreverzibilis károsodások detektálhatók (globális vagy körülírt atrophia, ill. lacunaris infarctusok). A különböző funkcionális módszerek (TCD, SPECT, PET, fMR) a hemodinamikai eltéréseket igazolhatják, míg neuropszichológiai vizsgálatokkal a kognitív funkciók finom eltéréseit bizonyíthatjuk. Valószínűleg ez utóbbi vizsgálatok tekinthetők a legérzékenyebbeknek, hiszen egy magas vérnyomásban szenvedő betegnél a kognitív funkciók már akkor károsodhatnak, amikor strukturális eltérés még nincs az agyban. A jelenleg használt tesztek azonban nem mindig standardizáltak, ezért az eredmények értékelése gyakran nehéz.

Mivel a PET- és SPECT- vizsgálatnak számos hátránya van (drága, radioaktív izotópok használata, hosszú vizsgálati idő), rutinszerű alkalmazásuk nem jön szóba. Az olcsó, ismételhető TCD a napi rutinban és a tudományos vizsgálatokban is jól alkalmazható, ezért hasznos módszer a hypertóniás betegek vizsgálatára, illetve az antihypertensiv terápia követésére (25, 50, 52, 78).

Mivel nem csak a hypertonia, hanem az antihypertensiv szerek is befolyásolhatják a cerebrális hemodinamikát és a neuropszichológiai funkciókat, ezért a jövőben olyan kombinált vizsgálatokra van szükség, melyekkel nem csak a hemodinamikai, hanem a neuropszichológiai funkciók változásai is jól követhetők a vérnyomáscsökkentő kezelés során.

Saját tapasztalataink alapján a neuropszichológiai módszerek és a TCD kombinált alkalmazását tarjuk a jövő egyik ígéretes módszerének, amit jól használhatunk a különböző gyógyszervizsgálatokban is.

IRODALOM:

1. Dawber, T.R.: The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980. - 2. Schulte, B.P., Leyten, A.C., Herman, B.: Prestroke and immediate post-stroke hypertension: neuroepidemiological data. *Br. J. Clin. Pract. (Symp Supp)*, 1985, 39, 31-33. - 3. 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, 1569-82. - 4. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1991, 265, 3255 - 3264. 5. Rodriguez, G., Arvigo, F., Marengo, S. és mtsai: Regfonal cerebral blood flow in essential hypertension: Data evaluation by mapping system. *Stroke*, 1987, 18, 13 - 20. - 6. Nobili, F., Rodriguez G., Marengo, S. és mtsai: Regfonal cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke*, 1993, 24, 1148 - 1153. - 7. Fujii, K., Sadoshima, S., Okada, Y. és mtsai: Cerebral blood flow and metabolism in normotensive and hypertensive patients with transient neurologic deficits. *Stroke*, 1990, 21, 283 - 290. - 8. Mentis, M.J., Salerno, J., Horwitz, B. és mtsai: Reduction of functional neuronal connectivity in long-term treated hypertension. *Stroke*, 1994, 25, 601 - 607. - 9. Salerno, J.A., Grady, C., Mentis, M. és mtsai: Brain metabolic function in older men with chronic essential hypertension. *J. Gerontology*, 1995, 50, 147-154. - 10. Jennings, R., Muldoon, M.F., Ryan, C.M. és mtsai: Cerebral blood flow in hypertensive patients. An initial report of reduced and compensatory blood flow responses during performance of two cognitive tasks. *Hypertension*, 1998, 31, 1216-1222. - 11. Schmidt, J.F., Waldemar, G., Yorstrup, S. és mtsai: Computerized analysis of cerebral blood flow autoregulation in humans: Validation of a method for pharmacologic studies. *J. Cardiovasc. Pharmacology*, 1990, 15, 983 - 988. - 12. Thulin, T., Fagher, B., Grabowski, M. és mtsai: Cerebral blood flow in patients with severe hypertension, and acute and chronic effects of felodipine. *J. Hypertension*, 1993, 11, 83 - 88. - 13. Lie, J, T.: Pathology of occlusive disease of the extracranial arteries. In: Sundt, T.M. (ed.): *Occlusive cerebrovascular disease: diagnosis and surgical management*. Saunders Philadelphia, 1987, 19 - 37. - 14. Folkow, B.: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.*, 1982, 62, 347 - 504. - 15. Johansson, B.B.: Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. *Hypertension*, 1984, 6, 81 - 86. - 16. Baumbach, G.L., Dobrin, P.B., Hart, M.N. és mtsai: Mechanics of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Circ. Res.*, 1988, 62, 56 -64. - 17. Heistadt, D.D., Baumbach, G.L.: Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys. *J. Hypertens.*, 1992, 10, 71 - 75. - 18. Tanvaki, K., Sadoshima, S., Baumbach, G.L. és mtsai: Evidence that disruption of the blood-brain barrier precedes reduction in cerebral blood flow in hypertensive encephalopathy. *Hypertension*, 1984, 6, 175 - 181. - 19. Baumbach, G.L., Farad, F.M., Heistadt, D.D.: Effects of arterial pressure on endothelium -dependent responses of cerebral arteries (abstract). *FASEB J.*, 1991, 5, 659. - 20. Lüscher, T.F., Vanhoutte, P.M.: Endotheliumdependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1986, 8, 344 - 348. 21. Stranggaard, S., Paulson, O.B.: Hypertensive disease and the cerebral circulation. In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (eds): *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York, 1990, 29, 399 - 418. - 22. Stranggaard, S.: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypertensive. *Circulation*, 1976, 53, 720 - 727. - 23. Hatazawa, J., Yamaguchi, T., Ito, M. és mtsai: Association of hypertension with increased atrophy of brain matter in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1984, 32, 370 - 374. - 24. Lindegaard, K.F.: Indices of pulsatility. In: Newell, D.W., Aaslid R. (eds): *Transcranial Doppler*. Raven Press New York, 1992 25. Camerlingo, M., Casto, L., Corsori, B. és mtsai: Transcranial Doppler in acute ischemic stroke of the middle cerebral artery territories. *Acta Neurol. Scan.*, 1993, 88, 108 - 111. - 26. Ringelstein, E.B., Sievers, C., Ecker, S. és mtsai: Non-invasive assessment of CO₂ induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusion. *Stroke*, 1988, 19, 963 - 969. - 27. Wilkinson, H.A.: Cerebral blood flow response to acetazolamide (Letter). *J. Neurosurg.*, 1989, 70, 156. - 28. Sorteberg, W., Lindegaard, K.F., Rootwelt, K. és mtsai: Effect of acetazolamide on cerebral artery blood velocity and regional cerebral blood flow in normal subject. *Acta Neurochir.*, 1989, 97, 139 - 145. 29. Piepgras, A., Schmieke, P., Leinsinger, G. és mtsai: A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. *Stroke*, 1990, 21, 1306 - 1311. 30. Fölesdi, B., Limburg, M., Neuwirth, Gy.: Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 1996, 46, 1840 - 1845. - 31. Ringelstein, E.B., Eyck, S., Mertens, L.: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of CO₂ to acetazolamide. *J. Cer. Blood Flow and Metabol.*, 1992, 12, 162 - 168. - 32. Kleiser, B., Scholl, D., Widder, B.: Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO₂ and diamox testing: which is the appropriate method? *Cerebrovasc. Dis.* 1994, 4, 134 - 138. - 33. Sugimori, H.: Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. *Stroke*, 1994, 25, 1384 - 1389. - 34. Ameriso, S.F.: Age, hypertension and cerebral vasomotor reactivity. *Ann. Neurol.*, 1993, 34, 254 (abstract). - 35. Cho, S.J., Sohn, Y.H., Kim, G. W. és mtsai: Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. *J. Neurol. Sciences*, 1997, 150, 77 - 80. - 36. Ficzer, A., Yalikovics, A., Fölesdi, B. és mtsai: Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: A transcranial Doppler study. *J. Clin. Ultrasound*, 1997, 25, 383 - 389. - 37. Ficzer, A., Oláh, L.: Effect of one year cilazapril treatment on cerebral blood flow parameters of hypertensive patients. *Ideggy. Szle.*, 1998, 51, 94 - 99. - 38. Schmidt, R., Fazekas, R., Offenbacher, H. és mtsai: Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch. Neurol.* 1991, 48, 417 - 420. - 39. Salerno, J.A., Murphy, D.G.M., Horwitz, B. és mtsai: Brain atrophy in hypertension. A volumetric magnetit resonance imaging study. *Hypertension*, 1992, 20, 340 - 348. - 40. Strassburger, T.L., Lee, H. C., Daly, E.M. és mtsai: Interactive effects of age and hypertension on volumes of brain structures. *Stroke*, 1997, 28, 1410 - 1417. - 41. Inzitari, D., Diaz, F., Fox, A. és mtsai: Vascular risk factors and leuko-araiosis. *Arc. Neurol.*, 1987, 911, 42 - 47. - 42. van Swieten, J.C., Geyses, G.G., Derix, M.M.A. és mtsai: Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann. Neurol.*, 1991, 30, 825 -830. - 43. Raichle, M.E.: Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Plum, F. (ed): *Handbook of physiology: The nervous system*. 1987, V, 643 - 674. - 44. Sette, G., Baron, J.C., Mayo2er, L.M. és mtsai: Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. *Brain*, 1989, 113, 931 - 951. - 45. Wise, J.S., Bernardi, S., Frackowiak, R.S.J. és mtsai: Serfal observations on the pathophysiology of acute stroke. *Brain*, 1983, 106, 197 - 201. - 46. Powers, W.J., Grubb, R.L., Raichle, M.E.: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *A. Neurol.*, 1984, 16, 546 - 549. - 47. Mazziotta, J.C., Gilman, S.: *Clinical brain imaging: Principles and applications*. FA Davis Company, Philadelphia, 1992. - 48. 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. - 49. Shaw, T.G., Mortel, K.F., Meyer, J.S. és mtsai: Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 1984, 34, 855 - 862. - 50. Kawahata, N., Daitoh, N., Shirai, F. és mtsai: Reduction in mean cerebral blood flow measurements using 99mTc-ECD-SPECT during normal aging. *Kakulgaku*, 1997, 34, 909 - 916. - 51. Claus, J.J., Breteler, M.M., Hasan, D. és mtsai: Regional cerebral blood flow and cerebrovascular risk factors in the elderly population. *Neurobiol. Aging*, 1998, 19, 57 - 64. - 52. Uarg, J., Fiaere, A., Garai, 1. és mtsai: Quantitative imaging of cerebral blood flow using HMPAO. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000, 27, 1103. - 53. Waldstein, S.R., Ryan, G.M., Muldoon, M.F.: Neuropsychological correlates of hypertension: Review and methodologic considerations. *Psychological bulletin*, 1991, 110, 451 - 468. - 54. Streufert, S., Depadova, A., McGlynn, T. és mtsai: Effects of beta blockade with metoprolol on single and complex tank performance. *Health Psycho.*, 1989, 8, 143 - 158. - 55. Sudilovsky, A., Croog, S., Crook, T. és mtsai: Differential effects of antihypertensive medications on cognitive functioning. *Psychopharmacol. Bull.*, 1989, 25, 133 - 138. - 56. Dimsdale, J.E.: Reflections on the impact of antihypertensive medications on mood, sedation, and neuropsychological functioning. *Arch. Intern. Med.*, 1992, 152, 35 - 39. - 57. Gengo, F., Gabos, C.: Central nervous system considerations in the use of b-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and thiazide diuretics in managing essential hypertension. *Am. Heart J.*, 1988, 116, 305 - 310. - 58. Goldman, H., Kleinmann, K., Snow, M. és mtsai: Relationship between essential hypertension and cognitive functioning: effects of biofeedback. *Psychophysiology*, 1975, 12, 569 - 573. - 59. Elias, M.F., Robbins, M.A., Schultz, N.R. és mtsai: Clinical significance of cognitive performance by hypertensive patients. *Hypertension*, 1987, 9, -192 - 197. - 60. Fujishima, M., Ibayashi, S., Fujii, K. és mtsai: Cerebral blood flow and brain function in hypertension. *Hypertens. Res.*, 1995, Ficzer Andrea dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012) 111 - 117.

Levező szerző: Ficzer Andrea

Debreceni Egyetem, Neurológiai Klinika Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012

T: 52/415-176; Fax: 52/453-590

