

**HAEMORHEOLOGIAI ÉS
HAEMOSTASEOLOGIAI TÉNYEZŐK SZEREPE
ISCHAEMIÁS CEREBROVASCULARIS
KÓRKÉPEKBEN**

Ph.D. ÉRTEKEZÉS

Dr. SZAPÁRY LÁSZLÓ

PTE ÁOK Neurológiai Klinika

Program- és témavezető: Prof. Dr. Tóth Kálmán

PÉCS, 2004.

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	3
I. Bevezetés	4
II. Célkitűzések	18
III. Módszerek és beteganyag	19
1. Haemorheologiai paraméterek vizsgálata	19
2. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata	22
3. Endothel diszfunkció vizsgálata	23
4. Thrombocyta aggregáció gátlás vizsgálata	24
5. Neurológiai vizsgálatok és beavatkozások	27
6. Beteganyag	28
7. Statisztikai értékelés	30
IV. Eredmények	
1. Haemorheologiai paraméterek vizsgálata akut ischaemiás stroke-ban	31
2. Haemorheologiai faktorok vizsgálata krónikus agyérbetegeknél	36
3. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata	40
4. Parenteralis vinpocetin haemorheologiai hatásainak vizsgálata	43
5. Atorvastatin hatásának vizsgálata a haemorheologiai paraméterekre, endothel diszfunkcióra és thrombocyta aggregációra agyérbetegeknél	46
6. Thrombocyta aggregáció gátló szerek aggregometriás vizsgálata	49
V. Eredmények megbeszélése	51
VI. Következtetések	65
VII. A szerző publikációi	68
VIII. Köszönetnyilvánítás	76
IX. Irodalom	77

Gyakrabban használt rövidítések jegyzéke:

AI	aggregációs index
ASA	acetilszalicilsav
COX	ciklooxygenáz
CT	computer tomograph
HDL	high density lipoprotein
Htc	haematocrit
IS	ischaemiás stroke
LDL	low density lipoprotein
MRI	mágneses rezonancia imaging
PMS	phenazin methosulfat
PFC	plazma fibrinogén koncentráció
PV	plazma viszkozitás
RCTT	relative cell transit time
SEM	standard error of mean (átlag standard hibája)
Tct	thrombocyta
TIA	transiens ischaemiás attack
TXA ₂	thromboxan A ₂
vvs	vörösvérsejt
TVV	teljes vér viszkozitás
vWf	von Willebrand faktor

I. Bevezetés

Agyi érkatasztrófáról vagy stroke-ról beszélünk az agyi erek lumenének elzáródása vagy az érfal átszakadása következtében kialakuló 24 órán túl fennálló neurológiai tünetekből álló klinikai kép esetén.

A cerebrovascularis kórképek jelentőségét az epidemiológiai adatok egyértelműen alátámasztják. A stroke incidenciája a fejlett országokban kb. 200/100.000 lakos/év, az esetek 30-50 %-ában az első ictus halállal végződik, így a cerebrovascularis betegségek a halálozási statisztika harmadik helyét foglalják el a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos kórképek után (1, 2). Hazánkban évente kb. 40.000 beteg kerül kórházi felvételre akut stroke következtében. Bár mortalitási adataink az elmúlt évtizedben csökkenő tendenciát mutattak, Magyarország még mindig az egyik legrosszabb helyet foglalja el Európában, elkésérítő, hogy a fiatalabb (25-54 éves) korcsoportok morbiditási adatait nem sikerült érdemben javítani. Az stroke-ot túléltek 71%-a csökkent munkaképességű, 16%-a élete végéig ágyhoz kötött, ápolásra szorul (3, 4).

Az agyérbetegségek közel 80%-a ischaemiás eredetű, ezen kórképek pathomechanizmusát vizsgálva a régóta jól ismert hemodinamikai tényezők, érfali elváltozások mellett az utóbbi két évtizedben irányult a figyelem a haemorheológiai faktorok jelentőségére.

A rheologia (áramlástan) a különböző anyagok erőbehatásra bekövetkező deformálódásával, folyási tulajdonságaival foglalkozó tudomány. A vér ezen sajátosságait a haemorheologia tanulmányozza (5).

A viszkozitás az egyik legfontosabb paramétere a vér rheológiai jellemzőinek, a vér mint folyadék belső súrlódását jellemző fizikai mennyiség. A viszkozitást adott hőmérsékleten az áramlást fenntartó nyírófeszültség és a létrehozott sebességgrádiens hányadosaként definiálhatjuk, mértékegysége: Ns/m^2 vagy Pas, a gyakorlatban inkább a mPas-t használjuk. A különböző folyadékok összetételüktől függően másképp reagálnak azonos nyírófeszültségre. A newtoni

folyadékoknál (pl. víz, vérplazma, szérum) a nyírófeszültség és a sebességgrádiens kapcsolata lineáris, a viszkozitás mértéke nem változik a nyírófeszültség nagyságától függően. Ezzel szemben a nem-newtoni folyadékok (pl. a teljes vér) viszkozitása nyírófeszültség függő, az áramlás csak egy bizonyos nyírófeszültség mellett indul meg (küszöbfeszültség), majd fokozatosan növelve a nyírófeszültséget egyre nagyobb sebességgrádiens alakul ki.

Az emberi érrendszerre is, elsősorban a nagyerek szintjén alkalmazható a rheologia egyik alaptörvénye, a Poiseuille-törvény, mely kimondja, hogy az adott érszakaszon mérhető áramlást (Q) elsősorban az ér sugara (r) a perfúziós nyomás (dp), az érszakasz hossza (l), valamint a vér viszkozitása (η) határozzák meg:

$$Q = dp \times \frac{r^4 \times \pi}{8 \times l \times \eta}$$

Mivel a vér nem-newtoni folyadék, viszkozitása korrekt módon csak függvény formájában fejezhető ki. A klinikai gyakorlatban a bizonyos nyírófeszültséghez illetve sebességgrádienshez tartozó viszkozitást értékeljük (5, 6).

A teljes vér – mint szuszpenzió - viszkozitását több tényező együttesen befolyásolja. Főbb meghatározói:

- haematocrit (a szuszpendált részecskék mennyisége),
- plazma viszkozitás (a szuszpenziós folyadék tulajdonsága),
- vörösvérsejt aggregáció (a szuszpendált részecskék mérete),
- vörösvérsejt deformabilitás (a szuszpendált részecskék saját belső súrlódása).

A haematocrit értéke és a viszkozitás szoros korrelációban van. A mikrocirkulációt jellemző lassú áramlási viszonyok mellett a haematocrit 0,40-ről 0,50-re történő emelkedése a viszkozitást megduplázza. A plazma viszkozitást (PV) a víz és a benne

oldott nagy molekulájú anyagok határozzák meg, legfontosabb szerepe a fibrinogénnek van. A fibrinogén cerebro- és cardiovascularis betegségek pathogenesisében betöltött kiemelkedő szerepét jelzi, hogy a haemorheologiai szerepén kívül a véralvadásban, thrombocytá aggregációban és az atherogenesisben is alaptényezőt jelent (6).

A vörösvérsejtek (vvs) aggregációja reverzibilis összetapadásukat jelenti. A fibrinogén és bizonyos globulinok az aggregációs készséget fokozzák, a vvs-ek között hidakat kialakítva aggregátumokat hoznak létre („pénztekercs képződés”). Ez a folyamat alacsonyabb nyírási sebességek mellett kifejezett, ilyen körülmények között a vér viszkozitása magasabb. Magasabb nyírási sebességek mellett a diszaggregáció áll előtérben, itt a vér viszkozitása lényegesen alacsonyabb (6).

A vvs-ek jellemző tulajdonsága, hogy nem merev, statikus vérkomponensek. Nagy számarányuk miatt fiziológiás körülmények között jelentőségük sokkal nagyobb, mint a többi vérséjté. A nyírási sebesség növelésével, 10 s^{-1} felett a vvs-ek az áramlás irányába rendeződnek, 50 s^{-1} felett passzív alakváltozást is mutatnak (deformáció), megnyúlnak, s így a mérhető vérviszkozitás tovább csökken. A vvs deformabilitást meghatározó tényezők: belső anyaguk, membránuk viszkozitása, felület/térfogat arányuk, morfológiai sajátosságuk. A deformálódási képesség akkor jut érvényre, ha azok már nem aggregálódott formában áramlanak.

A továbbiakban röviden áttekintem az ischaemiás cerebrovascularis betegségek dinamika és klinikai kép alapján történő felosztását, a haemorheologiai és haemostaseologiai faktorok lehetséges kóroki szerepét ezen betegségek pathomechanizmusában.

I.1. Ischaemiás cerebrovascularis kórképek

I.1.1. Az agyi ischaemia pathofiziológiája

Az agy vérellátását az arteria carotis internák és az artéria vertebralisok biztosítják, a keringés így két fő területre oszlik: elülső és hátulsó rendszerre. Az elülső terület (a féltekék elülső, felső és oldalsó része) vérellátását az artéria carotis interna ágrendszere biztosítja. A hátsó területet (agytörzs, kisagy, a féltekék hátulsó, alsó része) a vertebrobasilaris rendszer látja el. Különösen kóros keringési viszonyok esetén nagy jelentősége van az intracranialis illetve az intra-extracranialis anastomosisoknak. Az agyi véráramlás állandóságát az autoreguláció tartja fenn, mely élettani viszonyok között 50 és 180 Hgmm-es systolés vérnyomás értékek között állandó keringést tud biztosítani. Az agyi vérátáramlás normálisan 55-60 ml/perc/100g agyszövet. Ischaemiás agykárosodás esetén a laesio központi, nekrotizáló részében az áramlás 10 ml/perc/100g agyszövet érték alá csökken. A központi területet egy úgynevezett félárnyékos rész, a penumbra veszi körül, ahol a véráramlás 10-23 ml/perc/100g agyszövet, mely körülbelül 4-6 óra túlélést biztosít a szövetek számára. Az ischaemiás károsodásnál az első morfológiai elváltozások már 1-3 perc múlva jelentkeznek, mivel az ATP és a kreatinin-foszfát szintje kb. 3-5 percig jelent energiataralékot (7, 8).

I.1.2. Az ischaemiás cerebrovascularis betegségek dinamika szerinti felosztása

Transiens ischaemiás attack (TIA): a neurológiai tünetek 24 órán belül maradéktalanul visszafejlődnek, Reverzibilis Ischaemiás Neurológiai Deficit (RIND): 24 órát meghaladó, de 21 napon belül megszűnő tünetek, Prolongált Reverzibilis Ischaemiás Neurológiai Deficit (PRIND): 21 napon túl megszűnő klinikai kép, Komplett Stroke: a tünetek kezdettől fogva maximális intenzitással jelentkeznek és maradandóak, Progresszív stroke: a klinikai kép egyre súlyosbodik.

I.1.3. *Az ischaemiás stroke klinikai csoportjai*

Nagy artériás thrombosis

Ezen kórkép háttérében a nagy és/vagy a középnagy erek atheroscleroticus vagy gyulladásos folyamat következtében beszűkülő lumenének thrombotikus elzáródása áll. Közép vagy időskorúak érintettsége, nyugalomban fellépő tünetek, lépcsőzetes progresszió a jellegzetes, a tünetek az érterülethez kötött állománylaesiónak felelnek meg.

Kis artériás thrombosis

Az agyi arteriolák thrombotikus elzáródása hozza létre a lacunaris stroke képét. A fehérállományt penetráló kiserek többnyire hypertoniás, diabeteses eredetű degenerációja áll a háttérben, a kialakuló, általában multiplex agyi infarctusok mérete általában nem haladja meg a 10-15 mm-t, lokalizációjuk jellegzetes: subcorticalis fehérállomány, törzsdúcok, agytörzs. Ismétlődő ictusok, fokozatos progresszió jellemzi. A klinikai tünetek változatosak, gyakori a demencia.

Agyi embolia

Legtöbbször az arteria cerebri media végágainak embolia okozta elzáródása adja a kórkép alapját. A betegek általában fiatalabbak, a tünetek éber állapotban, nyugalomban, ictalisan és maximális súlyossággal lépnek fel, majd gyakran gyorsan javulnak. Képkötő vizsgálatokkal többszörös, corticalis, néha bevérzett infarctusok láthatók. A vérrög forrása lehet a szív (pitvarfibrilláció, billentyűbetegségek, myocardialis infarctus utáni intracardialis thrombus), az aorta kezdeti szakasza, valamint a carotisok bifurcatioja, ritkábban származhat az intracraniális artériákból is.

Haemodynamikai stroke

Ritkább kórkép, az agy globális véráramlás csökkenését eredményező folyamatok (cardialis pumpafunkció zavar, hypoxia, hypoglycaemia, vérvesztés,

szén-monoxid mérgezés, súlyos kétoldali carotis stenosis) állnak legtöbbször a háttérben. A klinikai képet inkább általános tünetek (tudatzavar, szédülés, homályos látás) jellemzi. Képképző vizsgálat határterületi, subcorticalis infarctusokat, diffúz fehérállomány felritkulást mutat (7).

Az emberi keringést haemodinamikai és haemorheologiai tényezők együttesen szabályozzák. Normál viszonyok között az agy vérátáramlásának fő meghatározója a nyomásgrádiens és az érátmérő, a nyomásgrádiens emelkedése illetve az erek dilatációja a hyperviszkozitást kompenzálni képes. A haemodinamikai rezerv kimerülése, érfali megbetegedés esetén cerebralis ischaemia alakulhat ki, ekkor a haemorheologiai faktorok már döntő tényezővé válnak (3).

I.2. Haemorheologiai tényezők szerepe az ischaemiás agyérbetegségek pathomechanizmusában

Az ischaemiás cerebrovascularis kórképek pathomechanizmusában a véráramlási sajátosságait meghatározó haemorheologiai faktorok kiemelkedő jelentőséggel bírnak, a betegek több mint 40%-ában észlelhetők ezen tényezők eltérései (9). A kóros haemorheologiai viszonyok az agyi perfúzió károsodásához vezethetnek (9, 10). A mai napig vitatott, hogy az akut stroke kapcsán gyakran észlelhető kóros haemorheologiai viszonyok a kórkép egyik oki tényezőjét képezik, vagy a kedvezőtlen áramlási viszonyok csak másodlagosan alakulnak ki. Az előbbit valószínűsíti, hogy a rheologiai paraméterek kóros eltolódása sok esetben már az akut stroke-ot megelőzően észlelhető, így többszörös rizikófaktorral rendelkező egyéneknél, vagy transiens ischaemiás attack (TIA)-on átesett betegek esetében is (11).

A hyperviszkozitást okozó tényezők az agy vérátáramlását csökkentik, a viszkozitást döntően meghatározó haematocrit szerepe a macrocirculatio szintjén a legjelentősebb (12). A polycytaemiás betegeknél mind a cerebralis infarctus kockázata, mind a mortalitás szignifikánsan magasabb (13, 14).

A plazma fibrinogén koncentráció a plazma viszkozitás fő meghatározója, több szerző igazolta szignifikáns emelkedését akut ischaemiás stroke esetén (9, 15). Akut ischaemiás stroke kapcsán gyakran észlelt jelenség a vvs-ek hyperaggregabilitása (16). A vvs aggregáció a microvasculatura szintjén járul hozzá döntően az ischaemiás szövetkárosodáshoz (17, 18). Felmerülő kérdés, hogy az ictus kapcsán észlelt rheológiai eltérések az akut esemény oki tényezői-e, vagy csak az akut fázis reakció következtében, másodlagosan jelennek meg (19). Oki szerepükre utal, hogy stroke rizikófaktoraival rendelkező nem agyérbetegek is kóros rheológiai viszonyokat mutatnak. A vér és a plazma hyperviszkozitás súlyossága fokozatosan emelkedik a normál kontroll csoportot, a rizikófaktorral rendelkező csoportot, a TIA betegeket és a stroke betegeket egymással összehasonlítva (20).

Az akut ischaemiás stroke során fellépő rheológiai zavarok az esetek jelentős részében perzisztálnak, növelve az újabb agyi ischaemia kockázatát. Ernst az ismételt stroke-ot elszenvedő betegeknél magasabb fibrinogén koncentrációt, teljes vér és plazma viszkozitást, fokozott vvs aggregációt észlelt, mely eredmény a rheológiai faktorok prognosztikai szerepére utal (21).

Kevés tanulmány foglalkozik a krónikusan fennálló agyi keringészavarok pathofiziológiai, pathológiai és klinikai jellemzőivel. A „krónikus agyérbetegségek” összetett, egymástól jól elkülöníthető kórképeket magába foglaló elnevezés. A mindennapi gyakorlat számára a csoport legjobban definiált, diagnosztizált és kezelt részét a korábbi TIA-t illetve stroke-ot elszenvedett betegek jelentik. A stroke-on átesett betegek jelentős részében igazolható az ischaemiásan károsodott régió mellett az agyat globálisan is érintő perfúziós zavar. Krónikusan károsodott lehet az agyi véráramlás a még stroke-ot el nem szenvedett betegek esetében is, különösen többszörös cardiovascularis rizikófaktorok, előrehaladott atherosclerosis esetén (22). Az akut agyi ischaemiával kapcsolatos tanulmányok alapján korábban úgy gondolták, hogy az agyi perfúzió 50%-ot meg nem haladó redukciója nem eredményez szöveti károsodást (22). Állatkísérletes modellek alapján igazolható, hogy ilyen mértékű, krónikusan fennálló agyi véráramlás csökkenés is előidézhetheti az idegsejtek funkciózavarát, ami például kognitív deficitben nyilvánulhat meg (23). A

krónikusan fennálló agyi hypoperfusio a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló tünetei mellett elsősorban a fokozott stroke kockázata miatt jelent a gyakorló orvos számára kihívást. A haemorheologiai paraméterek kóros eltolódása az agyi hypoperfusio pathomechanizmusában fontos szerepet játszik (9, 22, 24), a hypoperfusio mértékét az extra és intracranialis erek előrehaladott atherosclerosis jelentősen fokozhatja (9, 10, 25).

Korábbi tanulmányok több rheologiai paraméter primér rizikófaktor szerepét igazolták cardio- és cerebrovascularis kórképekben (21, 26, 27). A különböző vascularis rizikófaktorok a haemorheologiai paraméterekre negatív hatással lehetnek (28). A magas vérnyomás a stroke leggyakoribb kockázati tényezője (29), a kórkép incidenciáját öt-hatszorosára növeli. A rheologiai faktorok a hypertonia súlyosságával és a szemfenéki képpel párhuzamosan romló tendenciát mutatnak (30). A diabetes mellitus szintén a stroke vezető rizikófaktora közé tartozik, tartós fennállása esetén mind macro-, mind microangiopathiás elváltozások alakulhatnak ki. Jellegzetes rheologiai eltérések az emelkedett haematocrit és vér viszkozitás valamint a csökkent vvs deformabilitás (31, 32, 33). Több korábbi tanulmány utal a rheologiai paraméterek és a hyperlipidaemia kapcsolatára, lipidszint csökkentő kezelés során a plazma fibrinogén szint és a PV csökkenését észlelték (34, 35). A dohányzás az egészséges populációban is károsítja a haemorheologiai paramétereket, növeli a cerebrovascularis betegségek kockázatát, ebben valószínűleg az általa előidézett komplex rheologiai változások is szerepet játszanak (36). A krónikus alkoholfogyasztás szintén kedvezőtlenül befolyásolja a vér áramlási tulajdonságait, ezt egyrészt direkt hatással, másrészt az általa előidézett májkárosodáson keresztül éri el (3).

A fenti adatok alapján összefoglalóan elmondható, hogy a haemorheologiai paraméterek fontos szerepet játszanak az akut agyi ischaemia pathomechanizmusában. Az ictus után gyakran észlelhető krónikus rheologiai zavarok ismételt stroke fellépésére hajlamosítanak. Az agyérbetegek rendszeres rheologiai kontrollja lehetővé teszi az észlelt eltérések korrekcióját, csökkentve az újabb agyi esemény fellépésének kockázatát.

I. 3. A haemostaseologiai faktorok és az ischaemiás agyérbetegségek kapcsolata

A haemorheologiai paraméterek vizsgálata mellett kutatási területünk részét képezte a haemostasis, ezen belül az endothel diszfunkció és a thrombocyta aggregáció gyógyszeres befolyásolásának vizsgálata.

A haemostasis biztosítja szervezetünk számára a vascularis integritást, a folyamaton az érfal, a subendothelialis mátrix, a vérlemezkék és a vér alvadási faktorai között lezajló reakciók sorozatát értjük, melyek eredménye az előbb thrombocyta majd fibrin thrombus kialakulása (37).

Az endothelium az erek belső felszínét borító sejtréteg, közvetítő közeg a véráram és az érfal között, illetve a környező szövetek felé. Károsodása, a subendotheliumnak és azon az adhezív makromolekuláknak felszínre kerülése thrombocyta adhéziót, aktivációt és aggregációt eredményez. A folyamat része a primer haemostasisnak, de fontos szerepe van az atherosclerosis pathomechanizmusában (38). Az endothelsejteknek számos funkciója ismert; citokineket, kötőszöveti makromolekulákat, vasoaktív, enzimaktivitású és mitogén anyagokat termelnek és különböző sejtfelszíni receptorokat expresszálnak. Produktumaik fontos szerepet játszanak a véralvadásban is; e molekulák egyike a von Willebrand faktor (vWf) (39, 40). Ha az intakt endothelium sajátosságai megváltoznak oly módon, hogy a normál szervfunkció továbbra már nem tartható fenn, endothelium diszfunkcióról beszélünk (38). A kezdődő endothelium diszfunkció korai jele az atheroscleroticus folyamatoknak, emiatt az azt jelző markerek a cardiovascularis betegséggel kapcsolatos rizikószint meghatározására használhatók (38, 39). Az endothelium diszfunkciójának megítélésére olyan molekula alkalmas, amely stabil, megtalálható a keringésben, szérum szintje könnyen meghatározható és specifikus az endothelsejtekre. Bár az endothelium számos egyéb molekulát is termel, ezeknek a kritériumoknak a vWf felel meg leginkább (39, 40).

A vWf egy plazmában található multimer glycoprotein, amely részt vesz a normál haemostasis kialakításában, hiánya a leggyakoribb veleszületett vérzési rendellenességhez, a von Willebrand betegséghez vezet. A különböző vascularis

kórképek pathomechanizmusában játszott szerepére csak az utóbbi időben terelődött a figyelem (40). A von Willebrand faktort az endothelsejtek és a megakariocyták termelik. Az endothelsejtekben termelt vWf molekulák 95 %-a elsősorban kis molekulatömegű, haemostatikailag inaktív, konstitutívan szekretálódó multimer, míg a fennmaradó 5 % nagy molekulatömegű, aktív multimer, mely a cytoplazmában található ún. Weibel-Palade testekben tárolódik és a különböző agonisták (ATP, thrombin) hatására szekretálódik (41, 42). A plazmában mért vWf aktivitást elsősorban az endothelsejtek által termelt molekulák határozzák meg, mivel a thrombocyták α -granulumaiban tárolt vWf molekulák a thrombocyták adhéziója és aggregációja során lokálisan felhasználnak (39, 42).

A vWf aktivitás normál tartománya a plazmában meglehetősen széles határok között mozog, az irodalmi adatok 0,40-1,55 NE/ml között adják meg (43). Mérsékelt magasabb plazmaszinteket mutattak ki endothelium stimuláció esetén; jelentősen magasabb plazmaszinteket olyan súlyosabb állapotokban találunk, melyek az endothelsejtek direkt károsodásával járnak (39). Magasabb vWf szint mérhető pl. cirrhosis hepatitisban, hepatocellularis carcinomában, hyperthyreosisban, terhességben, orális contraceptívumok szedése esetén, stressz és fizikai aktivitás után közvetlenül. Alacsonyabb plazmaszinteket látunk hypothyreosisban, SLE-ben és von Willebrand betegségben (44).

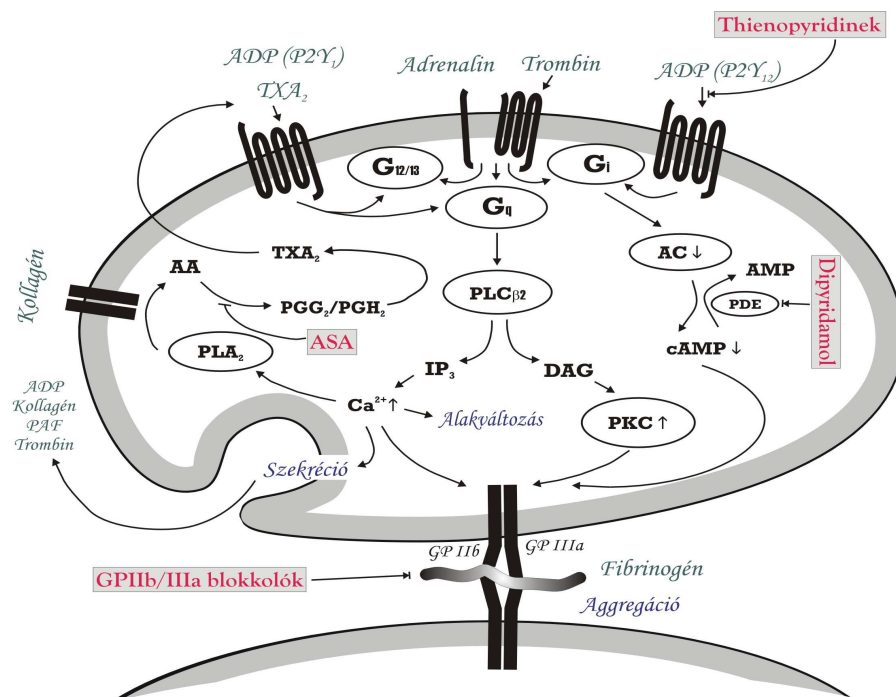
A magasabb vWf koncentráció az endothel diszfunkció markere lehet számos betegségben, másrészt részt vesz a haemostasis kialakításában azzal, hogy megköti és stabilizálja a VIII. faktort a keringésben, ezáltal megvédi a lebomlástól, valamint az érfalsérülés helyén lehorgonyozza a thrombocytákat a subendothelialis mátrixhoz (40).

Fiziológiás körülmények között a thrombocyták szabadon keringenek az érpályában. Az endothelium sérülésekor, egy instabil atherosclerotikus plakk rupturája esetén a szabaddá váló subendothelialis képletek aktiválják a thrombocytákat. A vWf thrombocytákhoz való kötődését két mechanizmus szabályozza: a kezdeti interakció a kötőszövettel, és a véráramban fellépő nyírófeszültség. Mindkét tényező a vWf konformációjára hat. Endothelsérülés

hiányában a vWf nem képes a vérlemezkék megkötésére. Endothelsérüléskor a vWf a subendotheliumhoz kapcsolódva konformációt vált, immobilizálódik, így meg tudja kötni a keringő thrombocytákat (41, 44, 45). A vWf mediálta thrombocytá adhézió jellegzetessége, hogy függ a nyírófeszültségtől (46, 47, 48). A nyírófeszültség növekedés hatására fokozódik a thrombocyták transzportja az érfal felé, és nő a vWf reaktivitása. Alacsony és közepes sebességgrádiens ($10-200\text{ s}^{-1}$) esetén, mely a vénákban és a normális, egészséges nagy artériákban lép fel, a vWf nem okoz thrombocytá adhéziót. Magas ($>1000\text{ s}^{-1}$) sebességgrádiens esetén azonban a globuláris szerkezetű molekula konformációt vált, lineáris szerkezetet vesz fel, ezáltal alkalmassá válik a thrombocyták GPIb komplexén keresztül az adhézió beindítására (41). Ilyen sebességgrádiens a $10-50\text{ }\mu\text{m}$ átmérőjű arteriolákban ($470-4700\text{ s}^{-1}$; átlagosan 1700 s^{-1}) és az atheroscleroticus plakkok felett, a részlegesen elzáródott erekben ($>10.000\text{ s}^{-1}$ is lehet) léphet fel (41, 44).

Az adhéziót követően olyan struktúrák kell, hogy megjelenjenek a thrombocyták felszínén, amelyekkel egymáshoz tapadhatnak, aggregálódhatnak. Ehhez szükséges, hogy a thrombocyták membránja átalakuljon, amit az aktiválódás folyamata tesz lehetővé. A thrombocyták kémiai aktivációja akkor következik be, ha specifikus felszíni receptoraikhoz agonista molekula kötődik, ezek közül az ADP, a kollagén és az adrenalin bír kiemelkedő jelentőséggel. Fontos szerepe van az aktiválódás felgyorsításában a foszfolipáz A_2 -nek, mely a membránlipidekből arachidonsavat hasít le. A COX enzim révén ebből keletkező thromboxán A_2 (TXA_2) a környezetben lévő thrombocytákat azok ciklikus adenzin monofoszfát (cAMP) és ciklikus guanozin monofoszfát szintjének csökkenésével aktiválja. A thrombocyták dens granulumaiból leadott ADP, serotonin és adrenalin a környező thrombocyták membránreceptoraihoz kötődik, aktiválva a foszfolipáz-C-t, melynek segítségével a tubulusrendszerből kalcium válik szabaddá. A folyamatok következménye a thrombocytá alakjának a megváltozása, melynek során a GP IIb/IIIa integrin családba tartozó receptor addig rejtett doménje a felszínre kerül, és ezzel hozzáférhetővé válik azon fehérjék számára (fibrinogén, vWf, vitronektin), melyek képesek a thrombocyták között hidat képezni, a vérlemezkék aggregálódását

biztosítani. Az alakváltozás és az aggregáció kezdetben reverzibilis, amely a folyamat előrehaladtával irreverzibilissé válik. Az aktiválási reakciósorozat végeredménye a subendotheliumhoz kapcsolódó fehér thrombus (37, 49), (1. ábra).



1. ábra: A thrombocyta aktiváció és aggregáció lehetséges mechanizmusai, valamint annak gátlási lehetőségei. (G: G protein, PLC: foszfolipáz C, IP₃: inositol trifoszfát, DAG: diacil glycerol, PKC: protein kináz C, AC: adenil cikláz, PDE: foszfodiészteráz, AMP: adenosin monofoszfát, PLA₂: foszfolipáz A₂, AA: arachidonsav, PAF: platelet activating factor)

Akut ischaemiás stroke-ban flow citométerrel mérve a thrombocytákat aktiváló markerek mennyiségét és a thrombocyták által kibocsátott specifikus metabolitok

szintjét (pl. 11-dehidro TXB₂) magasabbnak találták az ictus idején, a megnövekedett aggregabilitás a stroke után még 3-9 hónapig kimutatható a betegek 60 %-ában (50).

A stroke 5 éven belül a betegek 40-50%-ánál recidivál. A stroke-on átesett férfiak 22%-a, a nők 25%-a 1 éven belül meghal (51). Az ischaemiás agyérbetegségek jelenlegi riasztó epidemiológiai adatainak javulása a megfelelő secunder prevenciótól várható. A gyógyszeres kezelés alapját a thrombocyta aggregáció gátló kezelés jelenti, számos multicentrikus tanulmány igazolja ezen szerek hatékonyságát a cardio- és cerebrovascularis események előfordulási gyakoriságának és a mortalitás csökkentésében (52, 53). A thrombocyta aggregáció gátló kezelés legrégebben és leggyakrabban használt gyógyszere az acetilszalicilsav (ASA), amely irreverzibilisen gátolja a ciklooxygenáz (COX) ezimet. Az elmúlt években új thrombocyta ellenes szerek is forgalomba kerültek, hatásmechanizmusuk eltér az ASA-étól. A tienopiridinek csoportjába tartozó ticlopidin és clopidogrel ADP-receptor antagonisták, ezáltal a thrombocyta aggregáció komplex folyamatába avatkoznak be. Nemzetközi tanulmányok alapján ezen gyógyszerek preventív hatása mérsékelten felülmúlja az ASA effektivitását (54).

A secunder prevencióban részesülő betegek egy részénél a kezelés ellenére is kialakulhat újabb akut vascularis esemény. A thrombocyta aggregáció laboratóriumi mérésének elterjedésével fogalmazódott meg az ASA non-responsio fogalma, mely alatt azon betegeket értjük, akiknél magas ASA dózis mellett sem lehetett megfelelő aggregáció gátlást kimutatni, ex vivo módszerek segítségével. Azokat a betegeket, akik kezdetben jól reagáltak az ASA kezelésre, azonban a gyógyszer változatlan dózisa mellett fél-egy év múlva laboratóriumi módszerekkel már nem bizonyult megfelelőnek az aggregáció gátlás hatékonysága, ASA rezisztensnek nevezzük (55, 56). A jelenségek háttérében több tényező szerepe is felvetődött, de pontos mechanizmusuk még nem tisztázott kellőképpen. A COX-tól független aktivációs mechanizmusok dominanciája és a vérlemezkék kollagén iránti fokozott érzékenysége mellett elképzelhető, hogy a COX-1 gén polimorfizmusa miatt a tromboxán (TX) A₂ szintézis nem gátlódik teljesen, ezért nem érvényesül megfelelően az ASA hatása (56). A Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)

tanulmány eredményei szerint minél magasabb a vizelet 11-dehidro-TXB₂ koncentrációja ezen betegeknél, annál nagyobb a myocardialis infarctus és a cardiovascularis halálozás kockázata (57). Különböző munkacsoportok a non-responder betegek arányát 10-40% közöttinek adják meg (58, 59, 60, 61, 62).

A thrombocyta aggregáció gátló gyógyszerek széleskörű elterjedésével párhuzamosan egyre nagyobb igény mutatkozott azok biológiai hatékonyságának laboratóriumi eszközökkel történő megítélése, és az alkalmazott dózis egyénre szabott beállítására. A mindennapi gyakorlatban a legelterjedtebb ex vivo módszer a vérlemezkék funkciójának vizsgálatára a Born által 1962-ben kifejlesztett turbidimetriás elven működő optikai aggregometria (63). A mérés thrombocyta dús plazmában, különböző induktorok hozzáadásával történik, mely során a minták fényáteresztő képessége az aggregáció fokával párhuzamosan nő. A thrombocyta aggregáció teljes vérben történő meghatározása ad lehetőséget az elektromos impedancia változásának mérésére (64). Ennél a módszernél az induktorok hatására vérlemezkék tapadnak a mérő elektródák felszínére, növelve ezáltal az impedanciát. Bár a minta előkészítést nem igényel, a mérés ideje hosszabb, továbbá az elektródák tisztítása is nehézkes. Újabban kifejlesztett aggregométer a PFA-100, mely szintén teljes, citrátos vérből történő vizsgálatra nyújt lehetőséget (65). A mérés során azt az időtartamot határozzák meg, amely egy kollagénnel, adrenalinnal vagy ADP-vel bevont membránba vágott microscopicus méretű nyílás thrombocyta dugóval történő elzáródásáig eltelik. További módszerek a véralvadék kialakulási idejének összehasonlítása kontroll és induktorral aktivált thrombocyták jelenlétében, továbbá a véralvadék összehúzódásának meghatározása az abból felszabaduló szérum mennyisége alapján (66).

II. Célkitűzések

1. Akut ischaemiás stroke betegek részletes haemorheologiai vizsgálata során tanulmányozni kívántuk az egyes rheologiai paraméterek jellegzetességeit az ictus fellépésekor, majd alakulásukat az akut stroke első hetében. Megvizsgáltuk, hogy befolyásolja-e a rheologiai faktorok alakulását a stroke típusa, súlyossága, a társuló gyulladásos, fertőzőes szövődmények. Értékeljük a haemorheologiai paraméterek hatását az akut ischaemiás stroke kimenetelére.

2. Nagy számú krónikus ischaemiás cerebrovascularis beteg vizsgálata során kívántuk tanulmányozni a haemorheologiai paraméterek jellegzetességeit. Összefüggéseket kerestünk a rheologiai paraméterek és a vascularis rizikófaktorok, a stroke típusa, a carotis stenosis súlyossága között.

3. In vitro körülmények között három, széles körben elterjedt és használt cerebrovascularis gyógyszer (pentoxiphyllin, piracetam és vinpocetin) antioxidáns hatását kívántuk vizsgálni. A szabadgyök generátor phenazin-methosulphatot (PMS) használva mértük a vörösvérsejtek deformálhatóságának változását az oxidatív stressz során, majd a fenti cerebrovascularis szerek alkalmazását követően.

4. A krónikus agyérbetegek kezelésében rutinszerűen használt vinpocetin infúziós kezelés haemorheologiai hatásait kívántuk értékelni a készítmény különböző dózisban történő alkalmazását követően.

5. Vizsgálni kívántuk a plazma lipid szintek, a haemorheologiai paraméterek, a thrombocytá aggregáció és az endothel diszfunkció alakulását krónikus cerebrovascularis betegeknél atorvastatin kezelést követően.

6. Nagy számú, preventív kezelésként thrombocytá aggregáció gátló gyógyszert szedő krónikus agyérbeteg aggregometriás vizsgálatával kívántuk értékelni különböző, rutinszerűen használt antiaggregációs készítmények hatékonyságát.

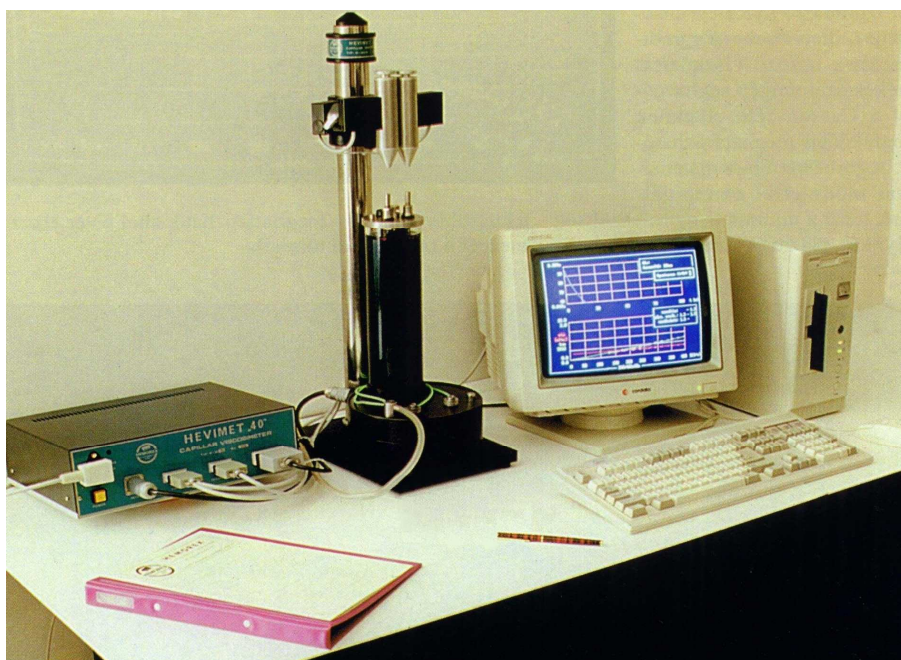
III. Módszerek és beteganyag

1. Haemorheologiai paraméterek vizsgálata

A vérvételek standard módon cubitális vénából történtek. A minták előkészítése és a mérések szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), a vérvételtől számítva legkésőbb 3 órán belül megtörténtek.

1.1. A fibrinogén meghatározásához 4,5 ml vért vettünk 3,8%-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csőbe. A fibrinogén koncentráció méréséhez Clauss módszert használtunk (67).

1.2. A plazma és teljes vér viszkozitás mérése: A vért lítium-heparin (143 IU/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a viszkozitás méréseket Hevimet 40 kapilláris viszkoziméteren (Hemorex Kft., Budapest) végeztük (2. ábra). A viszkoziméter két, temperált olajfürdőbe merülő, teflonból készült kapilláris csőből áll, melyek belső átmérője 0,6 mm, hossza pedig 500 mm. A beépített termosztát segítségével a mérőcsövek hőmérséklete állandóan 37°C -on tartható. A viszkoziméterben a nyomásgrádiens a folyadék saját hidrosztatikus nyomásából származik. A kiértékeléshez a meniszkusz pontos helyzet-idő diagramját egy optoelektronikus rendszer érzékeli. A folyási görbéből az e célra készített szoftver segítségével számolhatók a viszkozitás értékei. Az értékelés során a hazai és nemzetközi konvencióknak megfelelően általában a 90 s^{-1} sebességgrádiensnél mért adatokat használtuk (68). Mérési módszerünkkel itt a látszólagos teljes vér viszkozitás normál értékének felső határa 4,5 mPas, a plazma viszkozitás normál értékének felső határa pedig 1,3 mPas.



2. ábra: HEVIMET 40 viskoziméter

1.3. A haematocrit meghatározása: A vért lítium-heparin (143 IU/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le, a haematocrit meghatározása microhaematocrit centrifugával (Hemofuge, Heraeus Instr., Németország) történt.

1.4. A vörösvérsejt aggregáció mérése: A vért lítium-heparin (143 IU/4,5 ml) tartalmú Vacutainer csövekbe vettük le. A mérések Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németország) történtek (3. ábra). Az aggregométer egy kúp-sík nyírási kamra segítségével, Schmid-Schönbein által leírt fényáteresztő-képesség változás alapján működik (69). A mérési elv lényege, hogy a vvs szuszpenzió fényáteresztő-képessége megnő abban az esetben, ha a vvs-ek aggregátumokat formálnak ("pénztekercs képződés"), mivel a komplexumok között kialakuló sejtszegény terek több fény átjutását teszik lehetővé. Az aggregáció mértékét az aggregációs index-szel (AI_M , AI_{M1}) jellemeztük. Az aggregométer két módban működtethető: M és M1. Mindkét mérés során $30 \mu\text{l}$ vérmintát 600 s^{-1} sebességgrádienssel először diszaggregáltuk, majd a sebességgrádiens hirtelen nullára

(M mód), vagy igen alacsonyra, 3 s^{-1} -ra (M1 mód) csökken, miközben a készülék a vérminta fénytranszmissziójának megváltozása alapján aggregációs indexet számít (70, 71). A fénytranszmissziót befolyásolja a vérminta haematocrit értéke, hemoglobin koncentrációja, a hemoglobin molekulák oxigéntelítettsége és a vérplazma turbiditása.



3. ábra: Myrenne aggregométer

1.5. A vörösvérsejt filterábilítás meghatározása: A filtrációs méréseket St. George elven működő Carat FT-1 filtrométerrel (CARAT Diagnosztikai Kft., Budapest) végeztük. A mérőműszerben a vér egy $5 \mu\text{m}$ pórusméretű membránon áramlik keresztül, az áramlást 4 vízcm állandó hidrosztatikus nyomás tartja fent. A számítógéphez kapcsolt műszer méri az áramlási sebesség változását. A lineárisan csökkenő áramlási sebességből meghatározható a sejtáthaladási idő (RCTT: Relative

Cell Transit Time) (72). Minden mérést szobahőmérsékleten (22 ± 1 °C) végeztünk, és háromszor megismételtük.

2. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata

A vérmintákat cubitalis vénából lítium-heparin tartalmú kémcsövekbe vettük 6 önkéntes, nemdohányzó, egészséges férfitől. A vérmintákat 10 percig centrifugáltuk 2500 g-n, majd a plazmát és a fehérvérsejteket eltávolítottuk. Ezt követően a vvs szuszpenziót kétszer mostuk PBS-ben (phosphate buffered saline), egy glükóz tartalmú foszfát pufferben (pH: 7,4, ozmolalitása 300 mOsm, 10 mM glükózt tartalmaz). A második mosás után a felülúszót eltávolítottuk, majd a vvs szuszpenzió haematocritjét PBS-sel 20 %-ra állítottuk be. Ezt követően a vvs szuszpenzióhoz 1-1 cerebrovascularis gyógyszert adtunk három koncentrációban: az in vivo használt maximális terápiás szérumszint koncentrációban, annak tízszeresében és százszorosában, majd a vvs-ek oxidatív károsodását 1 mM-os fenazin-metoszulfáttal hoztuk létre (73). Az E-vitamin vízoldékony formáját, a Troloxot, szérumszint koncentrációban használtuk. A kontroll vérmintákat gyógyszer nélkül PMS-sel, ill. PMS nélkül mértük. A PMS és a gyógyszer hozzáadását követően a mintákat 20 %-os haematocrit mellett, 37 °C-on 120 percig inkubáltuk. Az inkubációs idő lejártá után a mintákat lecentrifugáltuk, a felülúszót eltávolítottuk, majd PBS puffer segítségével a vvs szuszpenzió haematocrit értékét 10 %-ra állítottuk be.

Vizsgált gyógyszerek:

Tanulmányunkban három széles körben elterjedt cerebrovascularis támadáspontú szer antioxidáns hatását vizsgáltuk a terápiás szérumszint koncentrációjuknak megfelelő dózisban (pentoxiphyllin 0,5 μ M, piracetam 50 μ M, vinpocetin 0,05 μ M), annak tízszeres és százszoros mennyiségében, és hasonlítottuk az ismert antioxidáns, a Trolox (az E-vitamin vízoldékony formája) terápiás szérumszint koncentrációjában (2 μ M) tapasztalható antioxidáns hatásához.

A pentoxiphyllint, a piracetamot és a Troloxot a Sigma-Aldrich Rt.-től, a vinpocetint a Richter Gedeon Rt.-től szereztük be.

A vörösvérsejt filtráció mérése:

A filtrációs méréseket St. George elven működő Carat FT-1 filtrométerrel (CARAT Kft., Budapest) végeztük, a korábban ismertetett módon. Az eredményeket a PMS indukálta RCTT emelkedés preventiójának százalékban kifejezett értékében adtuk meg:

$$(RCTT_{PMS} - RCTT_{PMS+gyogyszer}) / (RCTT_{PMS} - RCTT_{kontroll}) \times 100.$$

Kálium koncentráció meghatározása:

A filtrációs mérések mellett megvizsgáltuk a sejtekből történő kálium kiáramlást is. A kálium koncentrációt OMSZÖV OE 851 (OMSZÖV, Budapest) digitális lángfotométerrel határoztuk meg. Eredményeinket a PMS indukálta kálium kiáramlás preventiójának százalékban kifejezett értékében adtuk meg:

$$(K^+_{PMS} - K^+_{PMS+gyogyszer}) / (K^+_{PMS} - K^+_{kontroll}) \times 100.$$

3. Endothel diszfunkció vizsgálata

A vérmintákat a Shield Diagnostics módszertani leírása szerint perifériás vénából 3,2 %-os trinátrium citrátos Vacutainer csőbe vettük, 10 percig 2500 g-n centrifugáltuk, és a plazmából 1 ml-t Eppendorf csőbe szívunk le. A méréseket a vérvételt követően 1 hónapon belül végeztük el, a mérésig a plazmát 2-8 °C-on tároltuk.

A von Willebrand faktor aktivitás meghatározása kvantitatív direkt ELISA kit-tel történt (termék kód: FVW200, Shield Diagnostics Ltd, UK) (74). A szobahőmérsékletre (22±1 °C) felmelegített mintákat, valamint a kit-ben található ismert aktivitású két kontrollt 1 : 20 arányban a mellékelt puffer oldattal hígítottuk. A kitéhez mellékelt, ismert aktivitású kalibrátor oldatból nyolc koncentrációt tartalmazó

feles hígítási sorozatot készítettünk. Az ily módon előkészített mintákból, kontroll és kalibrátor oldatokból meghatározott mennyiséget pipettáztunk a vWf funkcionális epitópját (GP Ib kötőhely) felismerő tisztított egér anti-vWf monoclonalis antitesttel fedett lemezre. Szobahőmérsékleten 60 perces inkubáció után a mintákat leöntöttük a lemezről, és a nem kötött plazma-alkotórészeket mosópufferrel távolítottuk el. Ezt követően vWf konjugátumot, egér anti-humán monoclonalis anti-vWf antitestet pipettáztunk a lemezre. Szobahőmérsékleten 15 percig inkubáltuk, majd a nem kötött vWf konjugátumot mosással eltávolítottuk. A tetrametil-benzidin szubsztrátot tartalmazó oldat hozzáadása után a színreakció kialakulásáig 15 percig inkubáltuk a mintákat, majd kénsavat tartalmazó „stop” oldattal állítottuk le a reakciót. A minták extinkciós értékeit 450 nm-es hullámhosszon olvastuk le. Az ismert aktivitású kalibrátor oldatok extinkciós értékei alapján kalibrációs görbét vettünk fel, és a minták aktivitási értékeit ennek segítségével határoztuk meg.

4. Thrombocytá aggregáció gátlás vizsgálata

A thrombocytá aggregáció méréséhez cubitális vénából 12 ml vért vettünk, 3,8 %-os nátrium-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A mintákat 150 g-n 10 percig centrifugáltuk, majd a thrombocytá dús felülúszót (platelet rich plasma, PRP) óvatosan eltávolítottuk. Ezt követően thrombocytá szegény plazma (platelet pure plasma, PPP) nyeréséhez a maradék mintákat 10 percig 2500 g-n ismételt centrifugáltuk. A mérésekhez használt küvettákba 450-450 μ l PRP-t, illetve PPP-t pipettáztunk, majd a vérlemezkék aggregációját 50 μ l ADP (50 μ M és 10 μ M), kollagén (2 μ g/ml), illetve adrenalin (10 μ M) hozzáadásával indukáltuk. Vizsgálatainkat a Born-féle turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) négycsatornás thrombocytá aggregométerrel végeztük (63). Az individuális különbségek kiküszöbölésére a készülék tárolja a thrombocytá dús és thrombocytá szegény plazmák fényáteresztő képességét (PRP: 0 %, PPP: 100 %), majd az induktorokkal kiváltott aggregáció mértékét a PPP-PRP optikai

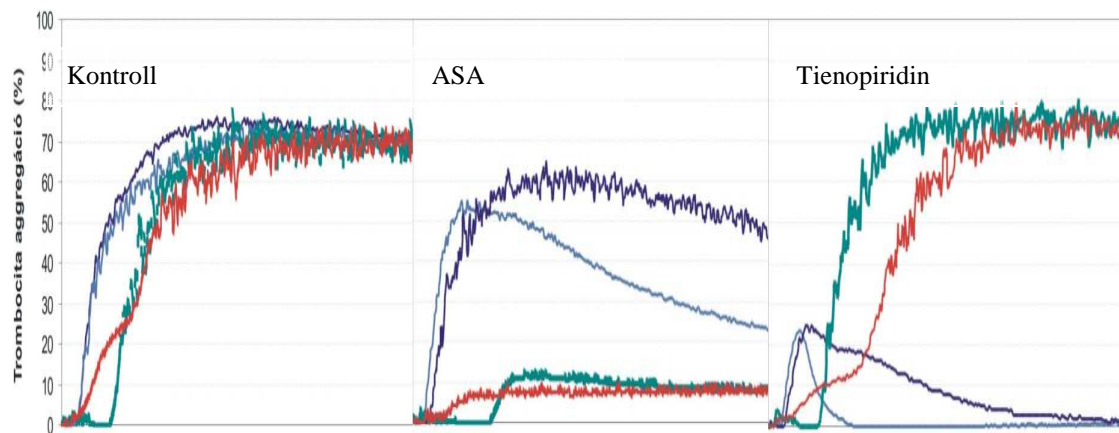
sűrűségkülönbségéhez viszonyítva számolja. A szuszpenzió fényáteresztő képessége az aggregáció mértékével párhuzamosan nő, melyet a műszerhez kapcsolt számítógép programja ábrázol. Az így nyert görbe egyik jellegzetes paraméterét, a maximális aggregáció értékét – mely a megfelelő gyógyszeres kezelés hatására csökken – egészséges, gyógyszermentes egyéneken mért referencia értékekkel hasonlítottuk össze. A mérés 10 perces időtartama alatt 37°C-os inkubációt és folyamatos mágneses keverést (1000 rpm) alkalmaztunk. A minták vizsgálata a vérvételt követő 2 órán belül megtörtént.

Az ASA hatásának kontrolljához a kollagén és adrenalin, míg a tineopiridinek esetén az ADP indukálta aggregációt vizsgáltuk. Az aggregáció maximumának csökkenését akkor tekintettük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kezeletlen kontroll populációra jellemző normál tartományon (átlag ± 2 SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak véleményeztük a kezelést. Amennyiben az alkalmazott gyógyszeres terápia kontrolljához használt induktorokkal kiváltott maximális aggregáció a referencia tartomány minimuma és 40 % közé esett, akkor gyenge, míg 30-40 % között mérsékelt gátlást állapítottunk meg. Teljes (optimális) gátlást véleményeztünk, ha a maximális aggregáció értéke 30 % alatt volt (1. táblázat).

Klinikai szempontból akkor tekinthetjük hatásosnak a thrombocyta aggregáció gátló terápiát, ha szignifikánsan csökkenti az artériás trombózis kockázatát. ASA készítmények esetén laboratóriumiilag megfelelő a gátlás, ha a kollagén és adrenalin indukálta maximális aggregáció mérsékelt vagy teljes tartományba esik. Ticlopidin kezeléskor szintén a mérsékelt és teljes, míg clopidogrel esetében a multicentrikus vizsgálatok eredményeit figyelembe véve - a fenti módszer alkalmazásakor már az ADP indukálta aggregáció gyenge gátlásakor is megfelelőnek véleményeztük a terápiát (4. ábra).

1. táblázat: Az egyes induktorokra vonatkozó, a maximális aggregáció értéke alapján meghatározható aggregációs szintek.

Induktor	Gátlás foka (%)			
	Referencia tartomány (hatástalan gátlás)	Gyenge	Mérsékelt	Teljes
ADP 5 μ M	62-91	41-61	31-40	0-29
ADP 10 μ M	62-91	41-61	31-40	0-29
Kollagén 2 μ g/ml	64-92	41-63	31-40	0-29
Adrenalin 10 μ M	60-88	41-59	31-40	0-29



4. ábra: Acetilszalicilsav illetve tienopiridin hatásos aggregometriás görbéje.

5. Neurológiai vizsgálatok és beavatkozások

5.1. Akut ischaemiás stroke kapcsán elvégzett vizsgálatok.

Akut ischaemiás stroke miatt felvett betegek haemorheológiai vizsgálatát végeztük el. Az akut ischaemiás stroke diagnózisát a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok (koponya CT, MRI, MRA) bizonyították. A vizsgálatba beválasztott stroke betegeknél a haemorheológiai laboratóriumi vizsgálatok minden esetben az első 24 órán belül elvégezhetőek voltak. A klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok alapján agyérbetegeinket 3 alcsoportra osztottuk: 1. Nagy artériás infarctus, 2. Agyi embólia, 3. Agyi kisérbetegség (status lacunaris).

Carotis duplex scannel (ALT APOGEE 800 Plus) diagnosztizált carotis stenosis mértéke alapján 5 csoportot különítettünk el. Az első csoportba tartoztak azok a betegek, akiknek nem volt carotis stenosisa. A második csoportban enyhe fokú carotis stenosis volt kimutatható (<30%). A harmadik csoportban a szűkület mértéke 30-60 % (közepes fokú), a negyedik csoportban 60-99% (súlyos fokú) közötti volt. Az ötödik csoportot a carotis oclusios esetek alkották.

A neurológiai tünetek súlyossága alapján - a CT vizsgálat eredményének figyelembevételével – a betegeket 3 csoportra osztottuk. Az elsőbe az enyhe neurológiai tünetekkel rendelkező betegeket soroltuk, a második és a harmadik csoportba a közepesen súlyos, és a súlyos tünetekkel rendelkező betegek kerültek.

A betegség kimenetele alapján a következő kategóriákat hoztuk létre: 1. Javuló vagy stagnáló állapot, 2. Progresszív klinikai kép és/vagy exitus.

Vizsgáltuk a stroke-hoz társuló infekcióra utaló klinikai tüneteket és laboratóriumi paramétereket (CRP, fehérvérsejtszám, procalcitonin, süllyedés, leoltások mikrobiológiai vizsgálata).

5.2. Krónikus agyérbetegek vizsgálata

Valamennyi beteg esetében rutin belszervi és neurológiai vizsgálat történt. Az agyérbetegség diagnózisát a klinikai kép és a képalkotó vizsgálatok (koponya CT, MRI, MRA) eredménye alapján állítottuk fel, az anamnézisben szereplő agyi

ischaemiás történés a vizsgálatot minimum 3 hónappal megelőzte. A dinamika szerinti osztályozást használva az agyérbetegeket TIA-t illetve agyi infarctust (stroke) elszenvedett csoportokra osztottuk. Utóbbi betegeinknél a pathomechanizmus alapján 3 alcsoportot hoztunk létre:

1. Nagy artériás infarctus, 2. Agyi embólia, 3. Kisér betegség (status lacunaris).

Értékeljük a cardiovascularis rizikófaktorok előfordulási gyakoriságát és összefüggésüket a haemorheologiai eltérésekkel.

Carotis duplex scannel (ATL APOGEE 800 Plus) és angiográfiával diagnosztizált carotis stenosis mértéke alapján 5 csoportot különítettünk el az akut stroke betegeknél ismertetett módon.

6. Beteganyag

Munkánkban a klinikai vizsgálatok során összesen 764 beteg és 94 egészséges önkéntes kontroll vérmintájának mérése során kapott eredményeinket ismertetjük.

6.1. Akut ischaemiás stroke betegek

46 akut ischaemiás stroke beteg (31 férfi, 15 nő, átlagéletkor: 67 ± 13 év) haemorheologiai vizsgálatát végeztük el. Betegeink megoszlása a stroke típusa szerint:

1. Nagy artériás infarctus: 21 beteg (átlagéletkor: 68 ± 8 év)
2. Agyi embólia: 6 beteg (átlagéletkor 65 ± 10 év)
3. Agyi kisérbetegség: 19 beteg (átlagéletkor: 66 ± 9 év)

6.2. Krónikus ischaemiás agyérbetegenek

297 krónikus fázisú (több mint 3 hónappal a stroke vagy TIA kialakulása után) ischaemiás cerebrovascularis beteg (173 férfi és 124 nő, átlagéletkor 61 ± 8 év) haemorheologiai vizsgálata. Betegeink megoszlása a stroke típusa szerint:

1. Nagy artériás infarctus: 82 beteg (átlagéletkor: 63 ± 6 év)

2. Agyi embólia: 57 beteg (átlagéletkor: 57 ± 7 év).

3. Kisér betegség (status lacunaris): 80 beteg (átlagéletkor: 61 ± 6 év).

6.3. Parenteralis vinpocetin kezelés haemorheologiai hatásának értékelése

30 krónikus stádiumú (több mint 3 hónappal az ictus után) agyérbeteg részletes haemorheologiai vizsgálatát végeztük el parenterális vinpocetin alkalmazása mellett. A betegek felénél (kis dózisos csoport) 7 napon keresztül napi 30 mg vinpocetin intravénás adását alkalmaztuk (500 ml Salsol infúzióban). A többi beteg esetében (nagy dózisos csoport) 7 alkalommal növekvő dózisban napi 30-30-40-40-60-60-70 mg vinpocetint adtunk 500 ml Salsol infúzióban. Betegeink kiindulási rheologiai paramétereit egészséges kontroll csoport értékeihez viszonyítottuk. A haemorheologiai paraméterek meghatározására közvetlenül az infúziós kezelés előtt, illetve azt követően került sor.

6.4. Atorvastatinnal végzett vizsgálatok

27 krónikus ischaemiás, hyperlipidaemiás agyérbeteg vizsgálatát végeztük el. A beválasztásra került betegek teljes plazma koleszterin szintje meghaladta az 5,2 mmol/l-es értéket, az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) – koleszterin szintje a 3,4 mmol/l –es értéket (75). A betegek a vizsgálat előtt lipid csökkentő kezelésben nem részesültek. Napi 10 mg hidroximetil-koenzimA (HMG-CoA) reduktáz gátló atorvastatin adagolása mellett meghatároztuk a teljes koleszterin, LDL-koleszterin, plazma triglycerid és a magas densitású lipoprotein (HDL) szinteket. A teljes koleszterin, a HDL-koleszterin és a triglycerid szintek mérését Hitachi 917 analizátorral végeztük el, az LDL-koleszterin kiszámítása a Friedewald formula segítségével történt meg (76). Értékeljük a haemorheologiai paramétereket valamint a thrombocytá aggregációt az atorvastatin kezelés előtt, majd 1 és 3 hónappal a kezelést követően. Meghatároztuk a von Willebrand faktor aktivitás értékét kiinduláskor, majd 1 hónapos kezelést követően.

6.5. Aggregometriás vizsgálatok

661, thrombocyta aggregáció gátló gyógyszert szedő krónikus ischaemiás cerebrovascularis beteg (379 férfi, 282 nő, átlagéletkor: 60 ± 11 év) aggregometriás vizsgálatát végeztük el. A secunder prevencióban alkalmazott vérlemezke gátló kezelés indikációja 446 főnél megelőző ischaemiás stroke volt, míg 210 esetben TIA szerepelt az anamnézisben. Az aggregometriás vizsgálatot legalább 3 hónappal az akut eseményt követően végeztük el.

6.6. Egészséges kontrollok

Akut ischaemiás stroke betegek és krónikus agyérbetegek haemorheológiai paramétereinek, valamint vinpocetinnel és atorvastatinnal végzett kezelés kiindulási haemorheológiai paramétereinek összehasonlító vizsgálatánál: 68 egészséges kontroll (38 férfi és 30 nő, átlagéletkor 36 ± 6 év).

6.6.1. Egészséges önkéntesek az in vitro mérésekhez: 6 fiatal, egészséges férfi.

6.6.2. Atorvastatinnal végzett kezeléskor a von Willebrand faktor aktivitás összehasonlító vizsgálatánál: 20 egészséges kontroll (12 nő, 8 férfi, átlagéletkor 30 ± 8 év).

7. Statisztikai értékelés

Az adatokat középérték, SD, SEM és Student féle "t"-próba segítségével értékeltük. Az eredmények interpretálásához a $p < 0,05$ eltéréseket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak (77).

IV. Eredmények

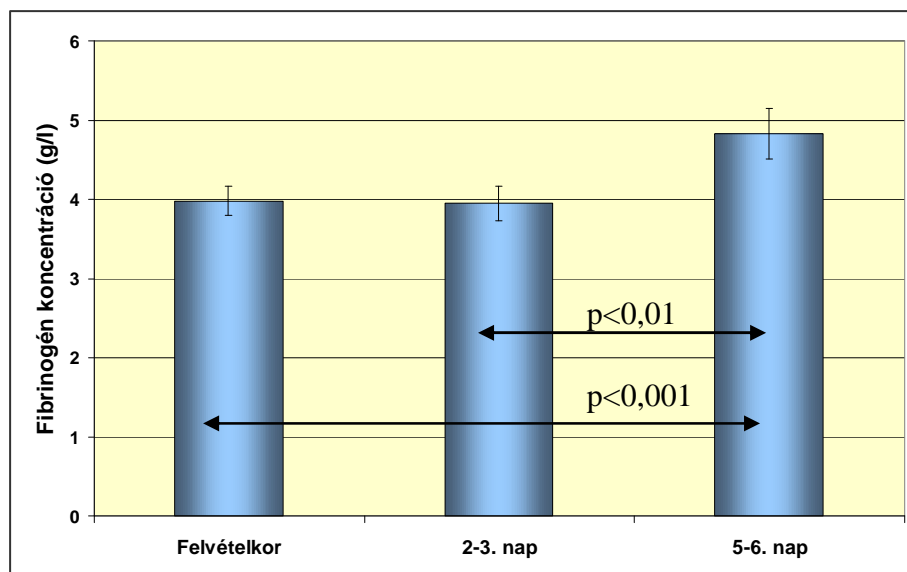
1. Haemorheológiai paraméterek vizsgálata akut ischaemiás stroke-ban

Az 2. táblázat az akut ischaemiás stroke betegek felvételkor meghatározott haemorheológiai paramétereit mutatja, összehasonlítva normál kontroll csoport értékeivel. Betegeinknél a Htc, a PFC, a PV és TVV szignifikánsan emelkedett volt ($p < 0,05-0,0001$) a kontrolloknál mért értékhez képest. Nem mutatott érdemi különbséget az M1 módban meghatározott vvs aggregáció.

2. táblázat: A felvételkor mért haemorheológiai paraméterek betegeinknél, összehasonlítva kontroll csoporttal.

Vizsgált paraméterek	Akut stroke betegek (n= 46)	Kontroll (n=68)	p
Haematocrit (%)	44,4 ± 0,66	40,7 ± 0,40	<0,0001
Fibrinogén (g/l)	3,98 ± 0,18	2,53 ± 0,11	<0,001
Plazma viszkozitás (mPas)	1,32 ± 0,02	1,18 ± 0,01	<0,0001
Teljes vér viszkozitás (90 l/s)(mPas)	4,78 ± 0,13	3,89 ± 0,09	<0,0001
AI _{M1}	25,42 ± 0,95	25,20 ± 1,60	NS

Megvizsgáltuk a rheológiai paraméterek alakulását felvételkor, a stroke 2-3. napján, illetve az 5-6. napon. Szignifikáns ($p < 0,01-0,001$) emelkedést csak a fibrinogén koncentráció esetében találtunk az 5-6. napon, a felvételi értékekhez és a 2-3. napon mért értékhez képest (5. ábra).

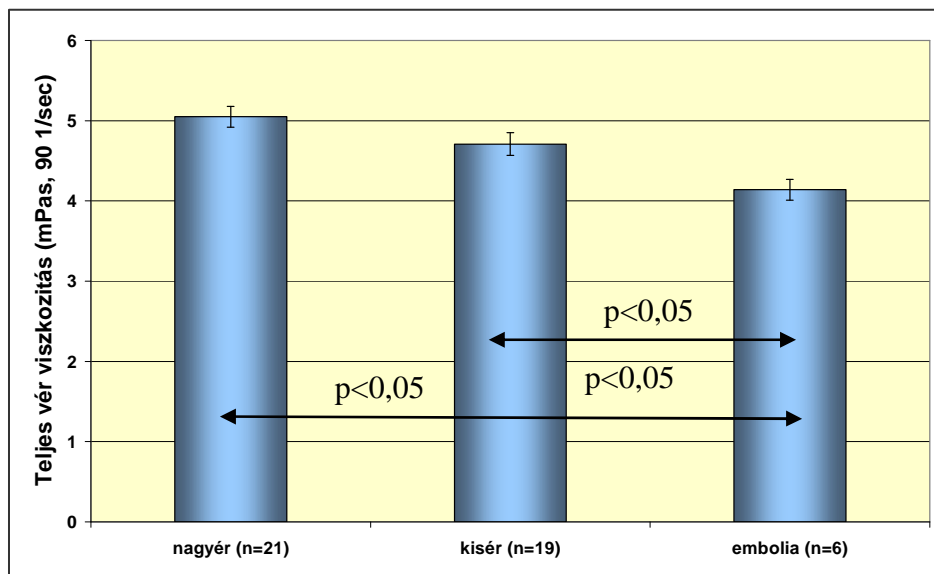


5. ábra: A PFC felvételtkor, a felvétel utáni második-harmadik, és az ötödik-hatodik napon (átlag \pm SEM).

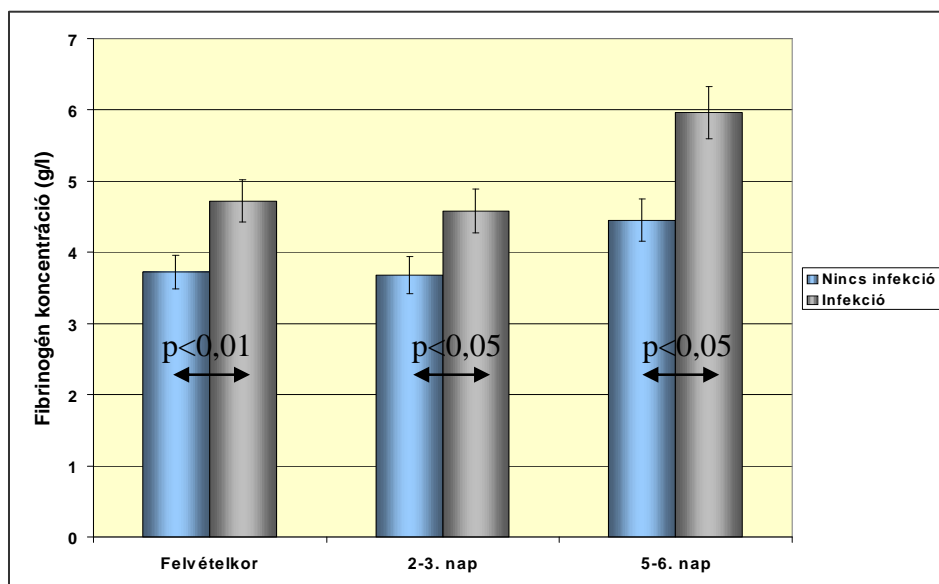
Értékeltek a rheológiai faktorok jellegzetességeit a stroke különböző alcsoportjaiban. A vér viszkozitás felvételtkor szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt a nagyér és kisér thrombosisal rendelkező csoportokban, mint az agyi embóliás betegeknél (6. ábra). Az 5-6. napon mért aggregációs index szintén a kisérbeteg csoportban volt emelkedett ($p < 0,05-0,01$), összehasonlítva a nagyér infarctusos csoporttal.

Megvizsgáltuk, hogy az akut stroke kapcsán észlelhető fertőzőes, gyulladásos szövődmények milyen hatással bírnak a rheológiai viszonyokra. Mind a három mérési időpontban szignifikánsan ($p < 0,05-0,01$) emelkedettebb volt a PFC azon betegeknél, akiknél infekcióra utaló jelet találtunk (7. ábra). Az 5-6. napon mért vérviszkozitás szintén magasabb ($p < 0,05$) volt az infekcióval rendelkező betegeknél.

Összefüggést kerestünk a rheológiai faktorok és a carotis stenosis mértéke között. Szignifikáns eltérést egyik paraméter esetében sem találtunk.



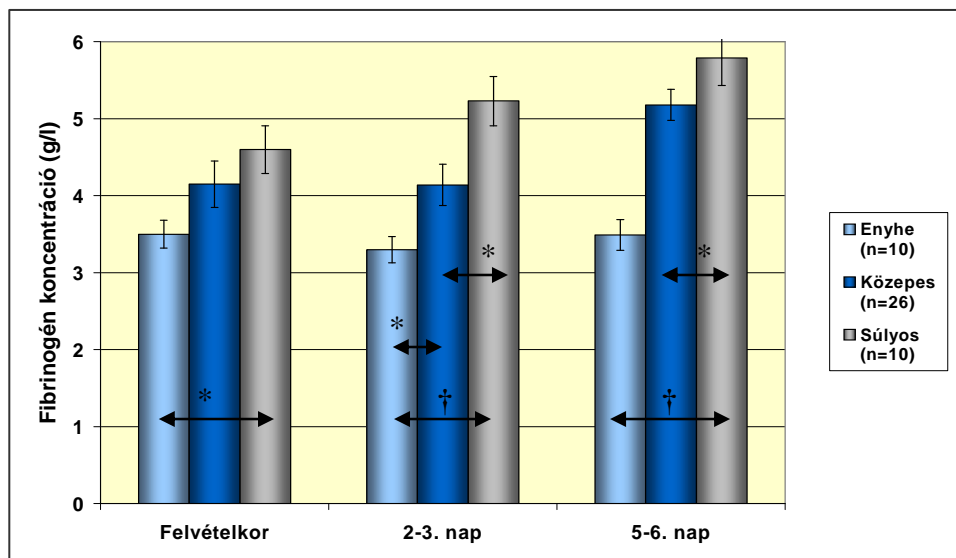
6. ábra. A teljes vér viszkozitás alakulása a stroke alcsoportjaiban a felvétel napján (átlag±SEM).



7. ábra. A fibrinogén koncentráció átlagértékei a felvételtkor, a 2-3. napon, az 5-6. napon az infekcióra utaló jelet mutató és nem mutató csoportban (átlag±SEM).

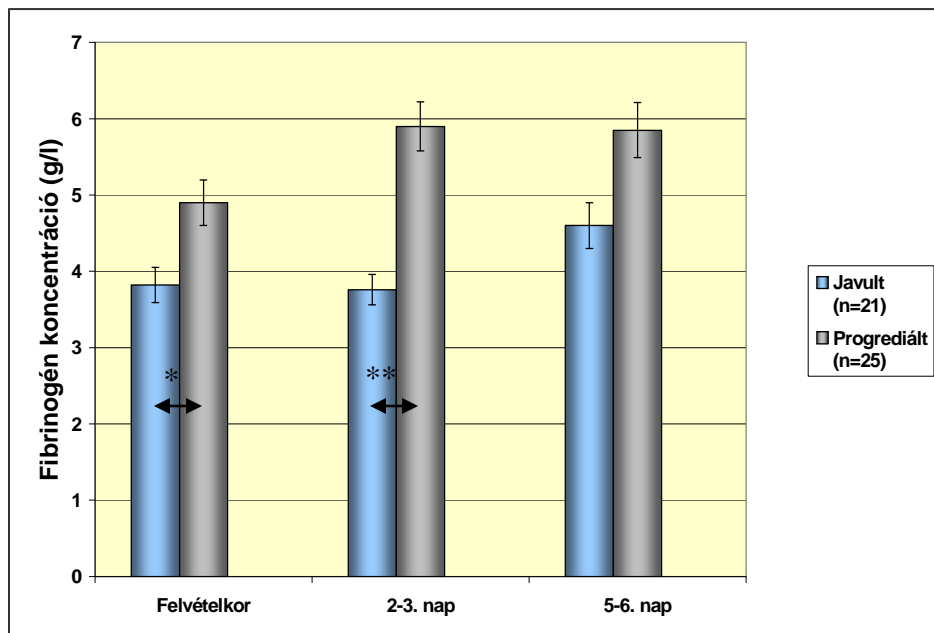
Értékeltek a tünetek súlyossága és a rheologiai paraméterek közötti kapcsolatot. A PFC mindhárom mérési időpontban szignifikánsan ($p < 0,05-0,001$)

magasabb volt a súlyos tünetekkel rendelkező betegekben, mint az enyhe esetekben. Ugyanezen paraméter a 2-3. és 5-6. napon magasabb ($p < 0,05$) volt a közepes súlyosságú tünetekkel bíró esetekben is, mint az enyhe tüneteket okozó stroke-ban (8. ábra). Az 5-6. napon a PV értékei szignifikánsan ($p < 0,05-0,01$) magasabbak voltak a közepesen súlyos és a súlyos stroke-os betegekben, mint az enyhe esetekben.



8. ábra. A plazma fibrinogén koncentráció alakulása a stroke súlyosságának függvényében (átlag \pm SEM). * $p < 0,05$, † $p < 0,001$.

Megvizsgáltuk, van-e kapcsolat a betegség kimenetele és a rheológiai paraméterek közt. A felvételkor és a 2-3. napon mért PFC szignifikánsan magasabb volt azon betegekben, akik elhunytak-és/vagy progrediált az állapotuk, mint azokban, akik tüneteik javultak (9. ábra).



9. ábra: A plazma fibrinogén koncentráció alakulása a stroke kimenetelének függvényében (átlag±SEM), *p<0,05, **p<0,01.

2. Haemorheologiai faktorok vizsgálata krónikus agyérbetegeknél

Agyérbetegeink és a kontroll csoport rheologiai paramétereit a 3. táblázat mutatja be. A cerebrovascularis betegeknél a Htc, a PFC valamint a PV és a TVV, valamint a vvs aggregáció szignifikánsan emelkedett volt a kontroll csoportéhoz képest ($p < 0,05-0,0001$). A vvs deformabilitás mértéke ugyanezen betegeknél szignifikánsan ($p < 0,01$) alacsonyabb volt a kontroll csoporténál. Pozitív korrelációt észleltünk a férfi nem és a Htc, valamint a TVV között ($p < 0,0001$).

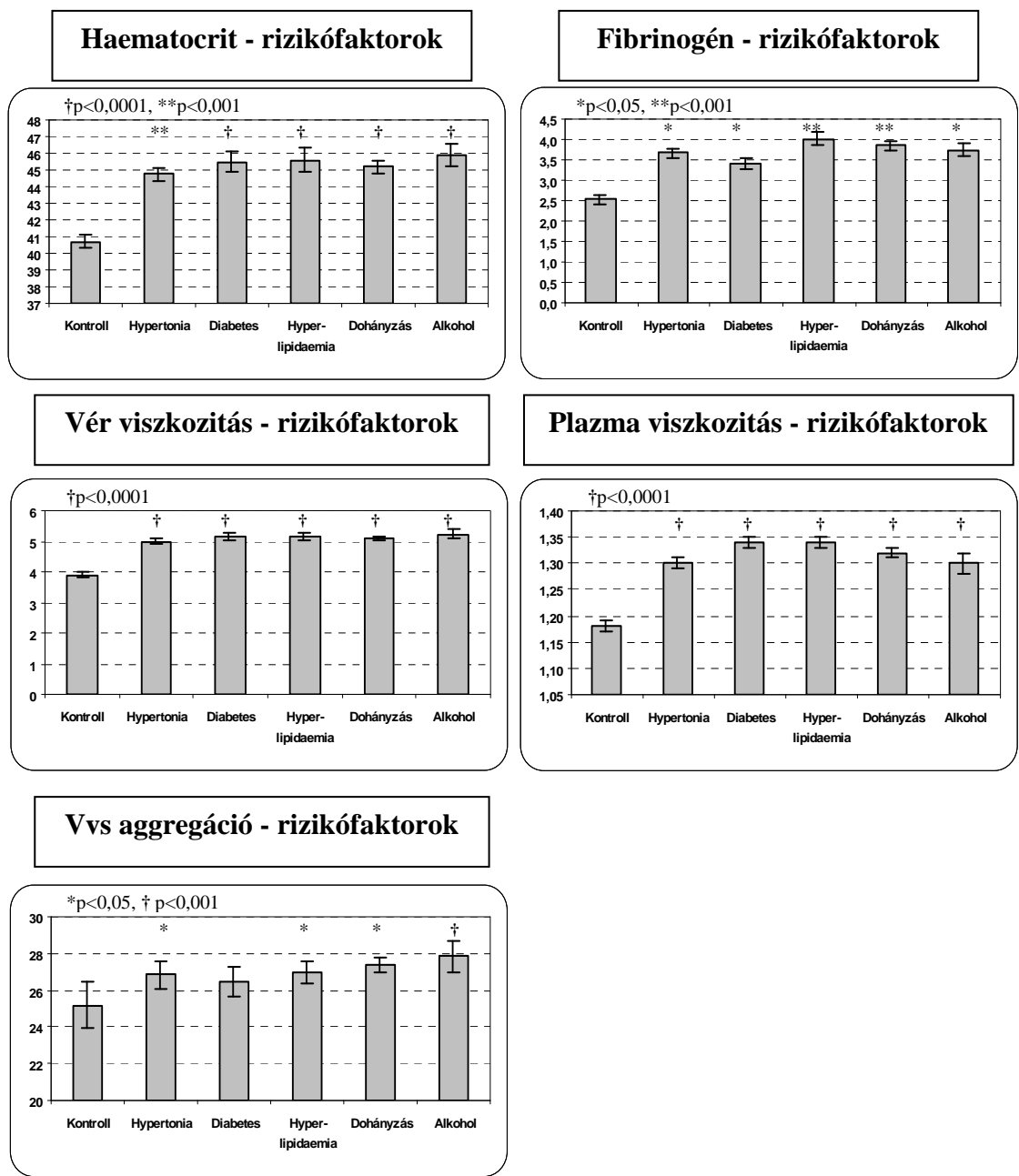
3. táblázat: A cerebrovascularis betegek és a kontroll csoport rheologiai adatai (átlag \pm SEM).

Vizsgált paraméterek	Cerebrovascularis betegek (n=297)	Kontroll (n=68)	p
Haematocrit (%)	44,4 \pm 0,20	40,7 \pm 0,40	<0,0001
Fibrinogén (g/l)	3,73 \pm 0,06	2,53 \pm 0,11	<0,001
Plazma viszkozitás (mPas)	1,30 \pm 0,05	1,18 \pm 0,01	<0,0001
Teljes vér viszkozitás 90 s ⁻¹ – nál (mPas)	4,93 \pm 0,03	3,89 \pm 0,09	<0,0001
Vvs aggregáció (AI _{M1})	26,77 \pm 0,23	25,20 \pm 1,60	<0,05
Vvs deformabilitás (RCTT)	7,20 \pm 0,10	6,74 \pm 0,11	<0,01

A cardiovascularis rizikófaktorok és az egyes haemorheologiai paraméterek összefüggéseit összehasonlítva az egészséges kontrollokkal a 10. ábra mutatja be. A hypertoniás, hyperlipidaemiás betegek esetében a Htc, a PFC, a PV és TVV, valamint a vvs aggregáció szignifikánsan emelkedett volt a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,05-0,0001$). Ugyanezen rheologiai paraméterek mutattak pozitív korrelációt a dohányzó és rendszeres alkoholfogyasztó betegek esetében ($p < 0,05-0,0001$) is. A diabeteses agyérbetegeknél a Htc, a PFC, PV, TVV kóros emelkedését észleltük ($p < 0,0001$). Ischaemiás szívbetegség társulása esetén csak a Htc mutatott szignifikáns emelkedést ($p < 0,025$).

A 4. táblázatban a TIA-n átesett betegeknekél valamint a stroke különböző alcsoportjaiban mért rheologiai faktorokat hasonlítottuk össze. A TIA betegek valamennyi paramétere szignifikánsan kóros eltérést mutatott a kontroll csoporthoz képest. Nem találtunk szignifikáns különbséget a TIA és stroke betegek rheologiai paraméterei között. A stroke különböző alcsoportjaiban a kóros rheologiai paraméterek nem mutattak jellemző megoszlást.

Értékeltek a rheologiai paraméterek a carotis stenosis súlyossága szerint (5. táblázat). A Htc, a PV, TVV valamint a vvs aggregáció szignifikánsan emelkedett volt súlyos fokú carotis stenosis esetén, összehasonlítva a normál és enyhe carotis statusú betegeknekél mért értékekkel.



10. ábra: A haematocrit (%), a plazma fibrinogén koncentráció (g/l), a plazma és teljes vérviszkozitás (mPas), valamint a vvs aggregáció (AI) és a vascularis rizikófaktorok kapcsolata.

4. táblázat: Haemorheológiai paraméterek a tranziens ischémias attackot (TIA) átvészelt betegekben, és a stroke alcsoportjaiban.

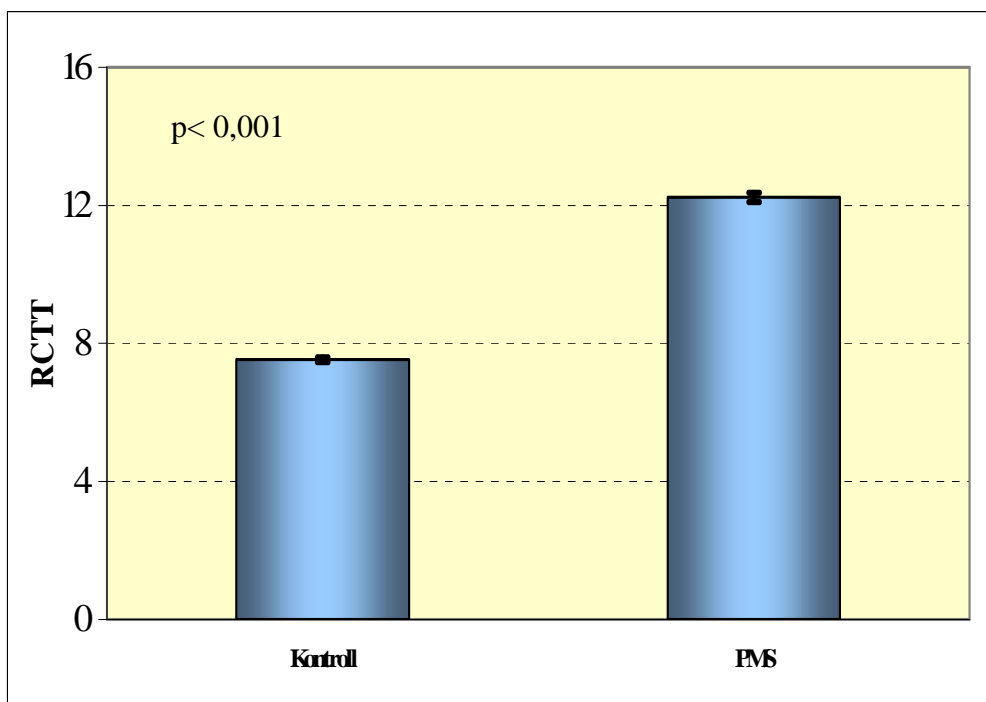
Rheológiai paraméterek	TIA n=78	Krónikus cerebralis infarctus n=219		
		Nagyér occlusio n=82	Emboliás infarctus n=57	Kisérbetegség n=81
Htc (%)	44,3 ± 0,3	44,7 ± 0,4	43,7 ± 0,6	44,6 ± 0,4
Fibrinogén (g/l)	3,54 ± 0,09	3,74 ± 0,1	3,69 ± 0,08	3,71 ± 0,09
PV (mPas)	1,30 ± 0,01	1,30 ± 0,01	1,30 ± 0,01	1,29 ± 0,01
TVV 90 s ⁻¹ (mPas)	4,89 ± 0,06	5,02 ± 0,07	4,83 ± 0,09	4,92 ± 0,07
AI _{M1}	26,61 ± 0,5	26,28 ± 0,4	26,85 ± 0,5	26,84 ± 0,3
RCTT	7,14 ± 0,10	7,21 ± 0,10	7,13 ± 0,12	7,18 ± 0,11

5. táblázat: Rheológiai paraméterek összevetése az arteria carotis stenosis (CS) súlyosságával, * p<0,025-0,001 szignifikáns különbség a normál és enyhe carotis stenosisú betegcsoporthoz képest.

Carotis stenosis	Htc (%)	Fibrinogén (g/l)	PV (mPas)	TVV (90s ⁻¹ mPas)	AI (M ₁)	RCTT
Nincs	43,8 ± 0,6	3,38 ± 0,05	1,28 ± 0,01	4,76 ± 0,08	25,85 ± 0,61	7,18 ± 0,10
Enyhe	44,2 ± 0,4	3,58 ± 0,06	1,29 ± 0,01	4,86 ± 0,67	26,50 ± 0,34	7,20 ± 0,11
Mérsékelt	43,9 ± 0,6	3,80 ± 0,16	1,33 ± 0,01	4,82 ± 0,09	28,43 ± 0,50	7,20 ± 0,10
Súlyos	46,1 ± 0,6*	3,64 ± 0,18	1,35 ± 0,01*	5,29 ± 0,11*	28,63 ± 0,67*	7,21 ± 0,10

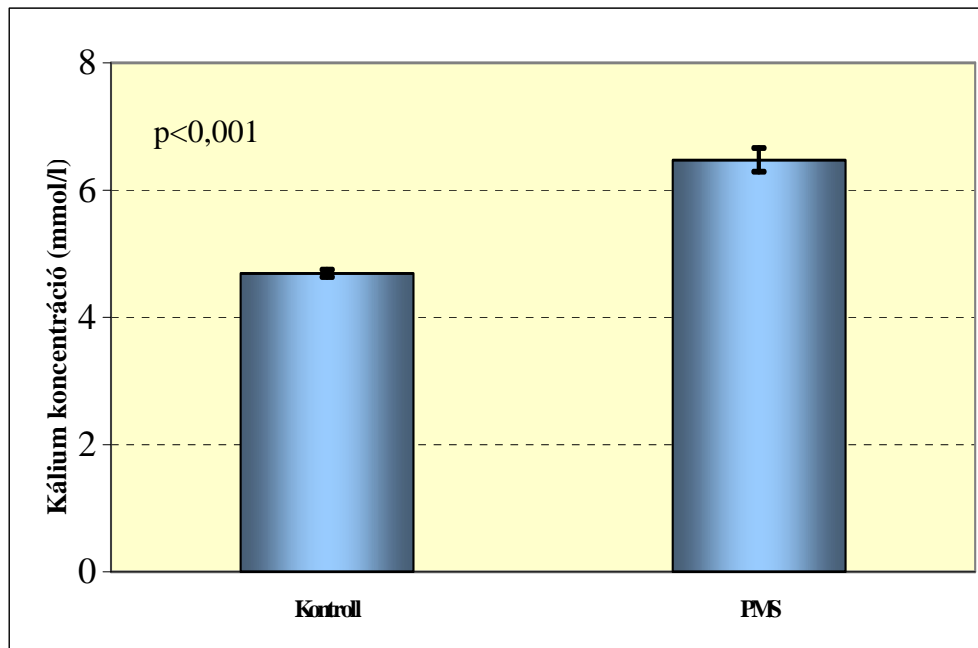
3. Cerebrovascularis támadásponitú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata

A 11. ábrán látható a kontroll, ill. a PMS-sel kezelt vvs szuszpenziók filtrálhatósága. Az oxidatív stressz hatására a vvs-ek rigiditása jelentős mértékben fokozódott, filtrálhatóságuk csökkent, az RCTT szignifikánsan ($p < 0,001$) megnyúlt.



11. ábra: A PMS-sel és PMS nélkül inkubált vvs szuszpenzió RCTT értéke (átlag \pm SEM), PMS: fenazin-metoszulfát, vvs: vörösvérsejt).

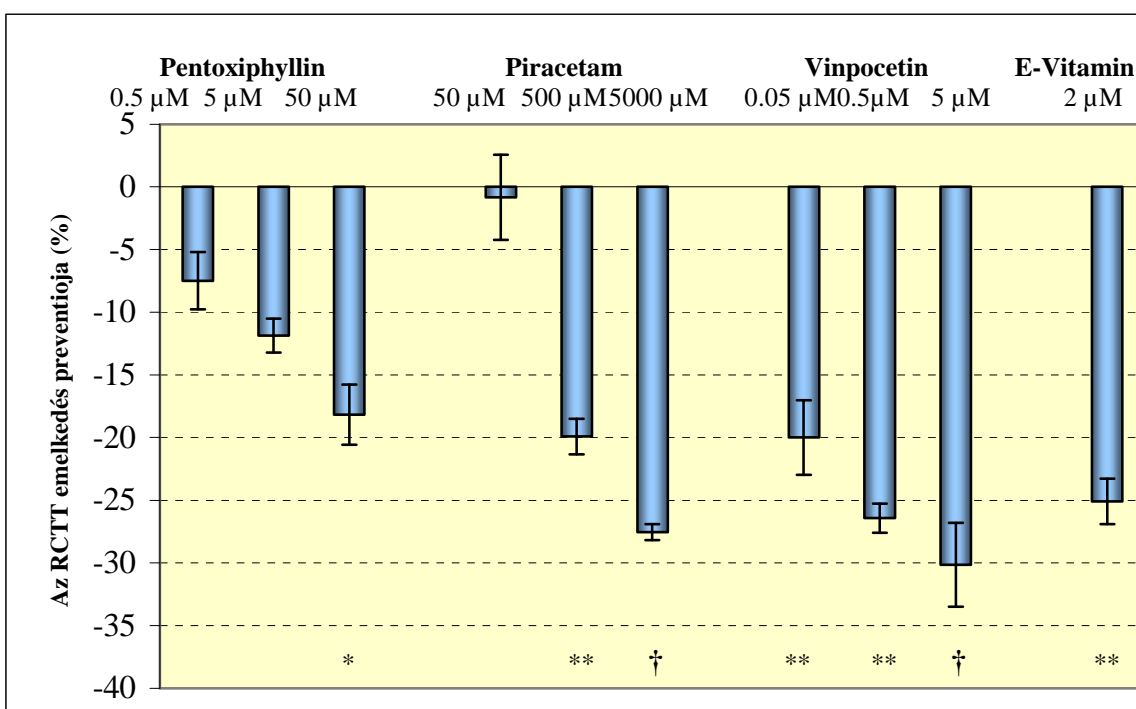
A 12. ábra a kontroll, illetve a PMS-sel kezelt minták felülúszójának kálium koncentrációját mutatja. A sejtmembrán károsodása következtében kálium áramlott ki a sejtekből, a felülúszó kálium koncentrációja szignifikánsan ($p < 0,001$) megemelkedett.



12. ábra: A PMS-sel és PMS nélkül inkubált vvs szuszpenzió felülúszójának kálium koncentrációja.

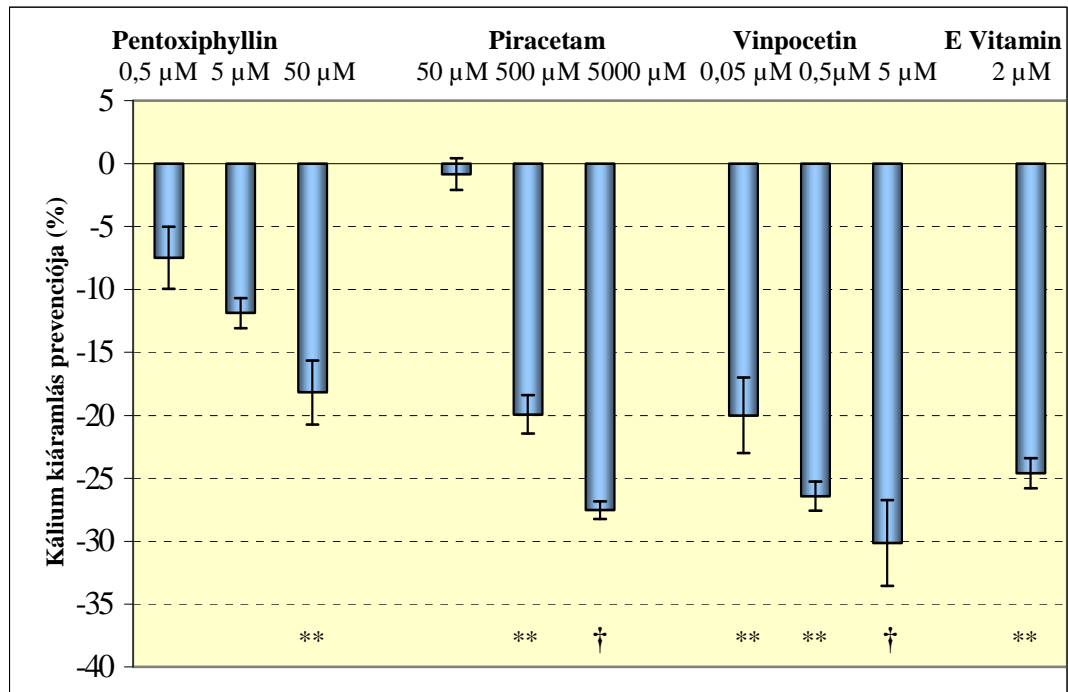
A 13. ábrán a különböző cerebrovasculáris gyógyszerek és az ismert antioxidáns, az E-vitamin scavenger kapacitása látható a vvs deformabilitás javulása tekintetében, a különböző vizsgált koncentrációkban. Terápiás szérumszint mellett csak a vinpocetin rendelkezett szignifikáns ($p < 0,01$) scavenger aktivitással. Szignifikáns ($p < 0,05$) antioxidáns kapacitást a pentoxiphyllin csak százszoros szérumszint mellett mutatott. A piracetam tízszeres szérumszint mellett fejtett ki szignifikáns protektív hatást ($p < 0,01$), és ez a koncentráció emelésével fokozódott ($p < 0,001$). A vinpocetin már alacsony (terápiás),

0,05 μM koncentrációt alkalmazva is szignifikáns ($p < 0,01$), kb. 20 %-os protektív, antioxidáns sajátsággal rendelkezett, ez a hatás a koncentráció emelésével tovább nőtt, és az alkalmazott legmagasabb koncentráció mellett volt a legnagyobb ($p < 0,001$). A referencia szerként használt E- vitamin szignifikáns ($p < 0,01$) scavenger aktivitással rendelkezett, melyet a vinpocetin terápiás koncentrációban is megközelített.



13. ábra: A vizsgált cerebrovasculáris gyógyszerek és az E-vitamin antioxidáns hatása az alkalmazott koncentrációkban: a PMS indukálta RCTT emelkedés prevenciója százalékban kifejezve (átlag SEM), (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, † $p < 0,001$).

A 14. ábrán a vizsgált gyógyszerek antioxidáns kapacitása a kálium kiáramlás megelőzésében látható. Ezzel a vizsgálati módszerrel is az előzőhöz hasonló eredményt kaptunk.



14. ábra: A vizsgált cerebrovaszularis gyógyszerek és az E-vitamin antioxidáns hatása az alkalmazott koncentrációkban: a PMS indukálta kálium kiáramlás megelőzése %-ban kifejezve (átlag ± SEM), (**p<0,01, †p<0,001).

4. Parenterális vinpocetin haemorheológiai hatásainak vizsgálata

A krónikus cerebrovaszularis betegek vinpocetin infúziós kezelését megelőzően meghatározott haemorheológiai paramétereinek átlagértékeit egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva a 6. táblázat mutatja be. Kiinduláskor valamennyi vizsgált rheológiai faktor emelkedett volt az agyérbeteg csoportban, szignifikáns

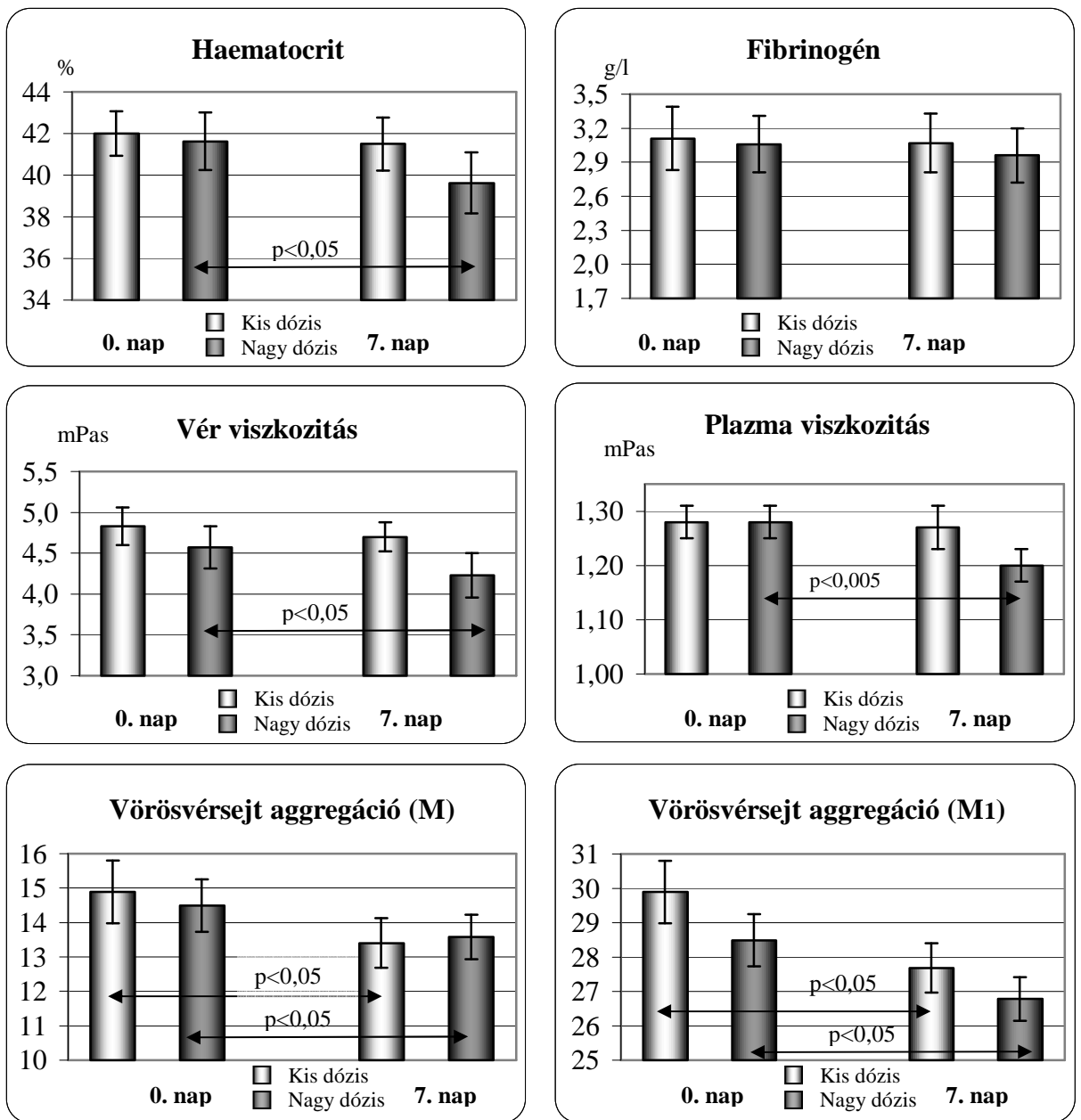
eltérést ($p < 0,01-0,0001$) a PFC, a PV és TVV, valamint a vvs deformabilitás értékeiben tapasztaltunk. A kis illetve nagy dózisú vinpocetinnel kezelt betegek kiindulási rheológiai paraméterei egymáshoz viszonyítva érdemi eltérést nem mutattak.

	Kontroll (n=68)	Cerebrovascularis betegek (n=30)
Haematocrit (%)	40,7 ± 0,40	41,8 ± 0,86
Fibrinogén (g/l)	2,53 ± 0,11	3,09 ± 0,18**
PV (mPas)	1,18 ± 0,01	1,28 ± 0,02‡
TVV (90 l/s) (mPas)	3,89 ± 0,09	4,67 ± 0,17‡
Vvs aggregáció AI_M	13,90 ± 1,30	14,73 ± 0,60
Vvs aggregáció AI_{M1}	25,20 ± 1,60	29,27 ± 1,23
RCTT	6,74 ± 0,11	7,37 ± 0,13**

6. táblázat: Cerebrovascularis betegeink vinpocetin kezelés előtt mért haemorheológiai paramétereinek összehasonlítása normál kontroll csoporttal (átlag ± SEM), ** $p < 0,01$, ‡ $p < 0,0001$ mértékű, szignifikáns eltérés a kontroll csoport értékéhez képest.

A hét napos vinpocetin infúziós kezelés haemorheológiai faktorokra gyakorolt hatását a készítmény adagjának függvényében a 14. ábrán mutatjuk be. A kis dózisban alkalmazott vinpocetin kezelés során szignifikáns javulást ($p < 0,05$) észleltünk a vvs aggregáció mértékében mind az M, mind az M1 módú vizsgálat során. A többi vizsgált rheológiai paraméter értékei a kezelés mellett csökkentek, de a javulás mértéke nem volt szignifikáns. A nagy dózisban alkalmazott vinpocetin esetében a legtöbb rheológiai paraméter, így a Htc, a PV, TVV valamint a vvs

aggregatio szignifikáns csökkenése ($p < 0,05 - 0,005$) volt igazolható a kezelést követően. A PFC és a vvs deformabilitás értékei nem szignifikáns mértékű javulást mutattak.



14. ábra: Parenterális vinpocetin hatása az agyérbetegek haemorheologiai viszonyaira.

5. Atorvastatin hatásának vizsgálata a haemorheologiai paraméterekre, endothel diszfunkcióra és thrombocyta aggregációra

A kiindulási illetve a kezelést követő első és harmadik hónapban mért plazma lipid értékeket a 7. táblázat mutatja be. A plazma össz koleszterin 1 és 3 hónappal a kezelést követően egyaránt 27 % -kal csökkent ($p < 0,001$). A triglycerid az 1 hónap után 20 %-kal, a 3 hónap után 10%-kal csökkent ($p < 0,001$). Az LDL-koleszterin redukciója 40 % és 38 % volt ($p < 0,001$). A HDL-koleszterin szint nem változott szignifikánsan.

	Alapérték	1 hónap	3 hónap
Össz koleszterin (mmol/l)	7,03 ± 0,24	5,11 ± 0,16†	5,11 ± 0,24†
Triglycerid (mmol/l)	2,32 ± 0,21	1,86 ± 0,21†	2,08 ± 0,26†
LDL-koleszterin (mmol/l)	4,32 ± 0,20	2,61 ± 0,13†	2,68 ± 0,17†
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,55 ± 0,09	1,57 ± 0,10	1,39 ± 0,11

7. táblázat: A plazma lipid szintek kiinduláskor, majd atorvastatin kezelést követően (mean ± SEM) † $p < 0,001$.

A 8. táblázat a vizsgált agyérbetegek kiindulási rheologiai paramétereit mutatja be, összehasonlítva normál kontroll csoporttal. Betegeink valamennyi vizsgált paramétere szignifikáns, kóros eltérést mutatott a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,05-0,001$).

	Cerebrovascularis betegek	Kontroll	p
	(n=27)	(n=68)	
Haematocrit (%)	45,0 ± 0,9	40,7 ± 0,4	<0,0001
Fibrinogén (g/l)	3,84 ± 0,17	2,53 ± 0,1	<0,001
PV (mPas)	1,38 ± 0,02	1,18 ± 0,01	<0,0001
TVV 90 s⁻¹ (mPas)	4,95 ± 0,13	3,89 ± 0,09	<0,0001
AI_{M1}	26,11 ± 0,63	25,20 ± 1,60	<0,05
RCTT	7,40 ± 0,42	6,74 ± 0,11	<0,01

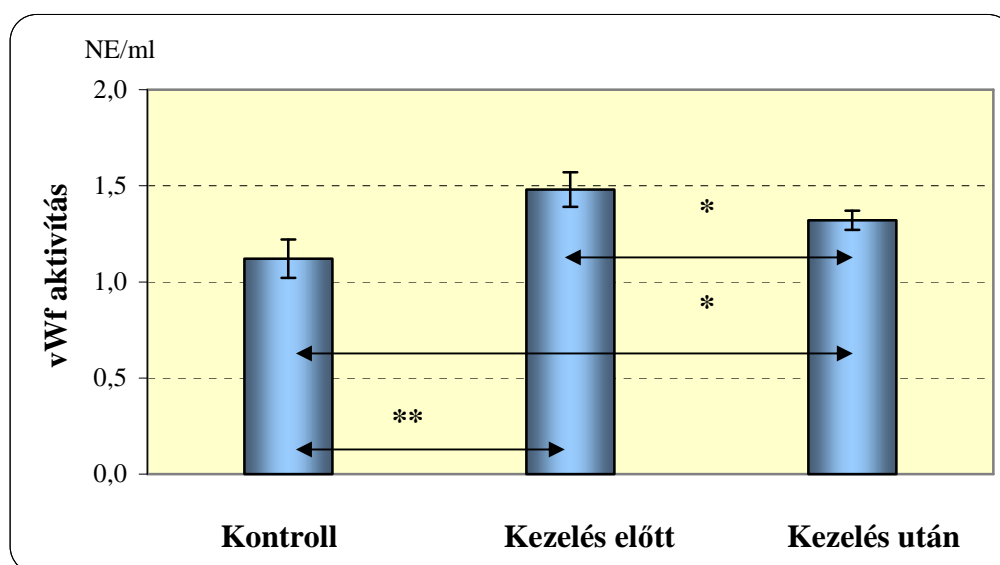
8. táblázat: A betegek kiindulási haemorheologiai paramétereit kontroll csoporttal összehasonlítva (mean ± SEM).

A haemorheologiai faktorok és a thrombocytá aggregáció kiindulás értékeit, majd alakulásukat az atorvastatin kezelés 1. és 3. hónapját követően a 9. táblázatban ábrázoltuk. A Htc, a PFC, a PV és a vvs aggregáció nem mutattak szignifikáns változást. A TVV a kezelés első hónapjában csökkenő tendenciájú volt, majd szignifikáns csökkenést mutatott a 3. hónapot követően ($p < 0,05$). A vvs deformabilitás szignifikáns ($p < 0,05$) javulását észleltük már 1 hónapos kezelés során. A kollagén indukálta thrombocytá aggregáció szignifikánsan csökkent 1 és 3 hónap múlva változatlan thrombocytá aggregáció gátló terápia ellenére ($p < 0,05-0,001$). Az adrenalin és az ADP indukált vérlemezke aggregáció nem mutatott statisztikailag értékelhető változást.

A 15. ábra a vWf aktivitás értékét mutatja be kiinduláskor, kontroll csoporttal összehasonlítva, majd 1 hónapos kezelést követően. A kiinduláskor mért vWf aktivitás szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt az agyérbetegeknél a kontroll csoport értékéhez képest. 1 hónapos atorvastatin kezelés során értéke szignifikáns csökkenést mutatott az alapértékhez képest ($p < 0,05$).

	Alapérték	1 hónap	3 hónap
Haematocrit (%)	45,0 ± 0,9	43,1 ± 0,2	43,8 ± 0,8
Fibrinogén (g/l)	3,84 ± 0,17	4,13 ± 0,24	3,53 ± 0,17
PV (mPas)	1,38 ± 0,02	1,39 ± 0,02	1,36 ± 0,02
TVV 90 s⁻¹ (mPas)	4,95 ± 0,13	4,88 ± 0,15	4,81 ± 0,14*
Vvs aggregáció (AI_{M1})	26,11 ± 0,63	25,83 ± 0,68	25,95 ± 0,71
RCTT	7,40 ± 0,42	6,69 ± 0,23*	6,88 ± 0,39*
Kollagén indukálta TA (%)	69,5 ± 2,1	60,2 ± 4,1 *	46,9 ± 5,9**
Adrenalin indukálta TA (%)	72,2 ± 4,3	63,3 ± 5,7	66,1 ± 0,1
ADP (5 µM) indukálta TA (%)	55,1 ± 4,3	51,4 ± 4,9	53,8 ± 4,6
ADP (10 µM) indukálta TA (%)	54,3 ± 4,6	49,2 ± 4,5	54,9 ± 5,1

9. táblázat: Haemorheologiai paraméterek és a maximális thrombocyta aggregáció (TA) kiinduláskor, majd kezelést követően (mean ± SEM) * p<0,05, ** p<0,01.



15. ábra: von Willebrand faktor aktivitás kiinduláskor, majd 1 hónapos kezelést követően (* p<0,05; **p<0,01).

6. Thrombocyta aggregáció gátló szerek aggregometriás vizsgálata

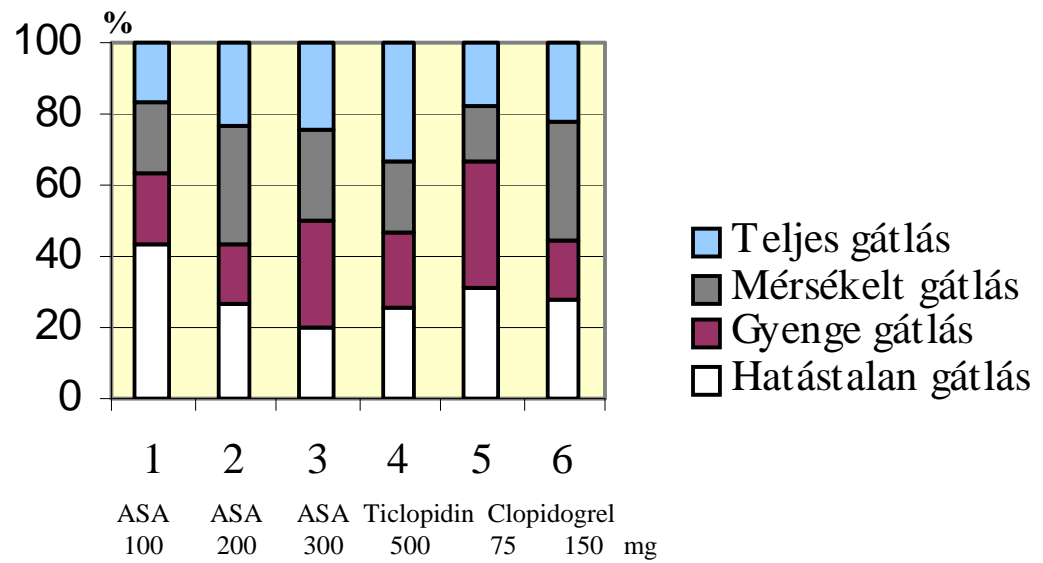
A napi 100 mg ASA-t szedő betegek mindössze 17%-ánál volt teljesen hatásos a thrombocyta aggregáció gátlás, 20%-nál mérsékelt eredményt hozott a kezelés. Mindezen laboreredmények alapján a kezelték csupán 37%-a részesült egyértelműen hatékony prevencióban. A betegek 20%-nál gyenge, 43%-nál hatástalan volt 100 mg ASA kezelés antiaggregációs hatása (19. ábra).

A teljesen hatásos gátlást mutató betegeknél változatlan dózisban folytattuk tovább a gyógyszeres kezelést. Mérsékelt hatású 100 mg ASA terápia esetén, 44 betegnél 200 mg-ra, 55-nél pedig 300 mg-ra emeltük az ASA napi dózisát. A 200 mg-os dózist szedők közül 23% teljes, 34% mérsékelt, 16% gyenge, 27% hatástalan aggregáció gátlást mutatott. Eszerint ezen dózis mellett a betegek 57%-a ért el hatásosnak értékelhető eredményt.

A napi 300 mg ASA kezelésben részesült betegek 24%-ánál kaptunk hatásos gátlást, mérsékelt eredményt mutatott a betegek 26%-a, 30%-nál gyenge, 20%-nál hatástalan gátlást mértünk. Eredményeink alapján a 300 mg ASA dózist szedő betegeknél közel 50%-ban volt a kezelés hatékony.

82 beteg a korábban ismertetett indikációk alapján 2x250 mg ticlopidin terápiában részesült. Ezen esetek 33%-nál teljes, 20%-nál mérsékelt, 21%-nál gyenge, 26%-nál pedig hatástalan volt a thrombocyta aggregáció gátlás. Összesítve, a ticlopidint szedő betegek 53%-ánál tapasztaltunk laboratóriumiilag eredményes kezelést.

Napi 75 mg clopidogrel esetében a betegek 18%-a teljes, 15%-a mérsékelt, 36%-a gyenge, míg 31%-uk hatástalan thrombocyta aggregáció gátlást mutatott. A hatástalan és gyenge gátlás esetén a dózist emelve napi 150 mg-ra az esetek 22%-ban teljes, 33%-ban mérsékelt, 17%-ban gyenge és 28%-ban hatástalan gátlást kaptunk (16. ábra).



16. ábra: Az alkalmazott különböző thrombocyta aggregáció gátló készítmények hatékonysága az aggregometriás mérés alapján.

V. Eredmények megbeszélése

Az agyérbetegségek közel 80%-a ischaemiás eredetű, az agyi ischaemia előidézésében egyrészt az intracraniális artériák obstrukciójának, másrészt a mikrocirkuláció szintjén kialakuló perfúziós zavarnak van döntő jelentősége (78). A véráramlás sajátosságait meghatározó haemorheológiai faktorok fontos szerepet játszanak a cerebrovascularis betegségek pathogenesisében. Mind az akut, mind a krónikus agyi keringészavarok kialakulásában a haemorheológiai faktorok szerepe döntő jelentőségű (9, 20, 21). Több rheológiai paraméter mint a stroke független rizikófaktora ismert (11, 20, 21, 26, 30). A mikrocirkuláció szintjén zajló agyérbetegségek legfontosabb rheológiai paraméterei a PV, a vvs aggregáció és deformabilitás (15, 79). A csökkent vvs deformabilitás miatt csökken a vvs-ek azon képessége, hogy a kapillárisokon átjussanak, míg az emelkedett fibrinogénszint kedvez a vvs-ek és a vérlemezkék aggregációjának (80, 81, 82). Ennek következtében az abnormális rheológiai paraméterek súlyosbíthatják a cerebrovascularis ischaemiát az amúgy is csökkent áramlású területeken.

Normális keringési viszonyok között az agyi perfúzió fő determinánsai a nyomásgradiens és az érátmérő. Akut cerebrális ischaemia kialakulásakor a vér viszkozitás is meghatározó tényezővé válik. A kóros rheológiai viszonyok a kompenzáló mechanizmusok kimerüléséhez és cerebrális keringési zavar kialakulásához vezetnek. (12)

A hyperviszkozitást okozó tényezők az agy vérátáramlását csökkentik. A Htc értéke és a viszkozitás szoros korrelációban van. A magas Htc érték szerepe a makrocirkuláció szintjén döntő jelentőségű (13). Tohgi vizsgálatai szerint 46 % feletti Htc érték esetén a cerebrális infarctus előfordulása szignifikánsan gyakoribb (83). A Framingham-study alapján a haemoglobin férfiakban 150 g/l, nőkben 140 g/l feletti értéke a cerebrális infarctus kockázatának megduplázódását eredményezi, annak ellenére, hogy ezen haemoglobin értékek csupán a kóros tartomány felső zónáját jelentik (84). Thomas és mtsai akut ischaemiás stroke betegek haemodilutioja során az agyi perfúzió akár 50 %-os növekedését tapasztalták (85). Korábbi

tanulmányok pozitív korrelációt észleltek a Htc értéke és az agyi infarctus mérete között (86, 87, 88).

Vizsgálatunkban az akut ischaemiás stroke betegek Htc értéke szignifikánsan emelkedett volt felvételnél a kontroll csoporttal összehasonlítva, alakulása a következő napokon nem mutatott jellegzetességet. Nem befolyásolta a Htc alakulását a betegek neme, a rizikófaktorok előfordulási gyakorisága, infektív szövődmények fellépte. Nem mutatott korrelációt a stroke típusával, súlyosságával, kimenetelével.

A PFC a stroke független rizikófaktora, a plazma viszkozitás fő meghatározója. Egyes szerzők szerint erősebb prediktor faktor lehet, mint a hipertonia (89). Több szerző észlelt fordított asszociációt a PFC és az agyi perfúzió mértéke között (90, 91). Fisher tanulmányában a PFC szignifikánsan emelkedett volt az akut ischaemiás stroke csoportban, ennek mértéke a stroke súlyosságával korrelált, két hónapos utánkövetés során a kóros érték perzisztált (9). Tanahashi és mtsai akut ischaemiás stroke valamennyi alcsoportjában emelkedett PFC-t igazoltak, ugyanakkor a fibrinogén szint szignifikánsan magasabb volt az atherothrombotikus és cardiogen embolizációs betegekben, mint lacunaris infarctusban (15). A PFC emelkedése számos kórállapot, így gyulladás, stressz, trauma és az akut események kapcsán észlelhető akut fázis reakció következménye (19). Ez infektív, gyulladásos és szöveti károsodással járó folyamatok következtében fellépő reakció, mely során különböző plazma proteinek – alfa-1 antitripsin, C-reaktív protein, stb. - emelkedése figyelhető meg. Az akut myocardialis infarctust követő reakcióval az irodalom részletesen foglalkozik (92, 93), az agyi vascularis eseményeket kísérő akut fázis reakció kevésbé ismert. Syrjänen és mtsai tanulmányukban az akut stroke-ot kísérő reakciót ritkábban és enyhébb formában észlelték, mint cardialis kórképek esetében (94). Az akut stroke kapcsán bakteriális infekciót elszenvedő betegek akut fázis proteinjeinek emelkedett szintje arra utal, hogy a stroke kapcsán észlelt reakció bakteriális vagy más infekció megjelenésével mutathat asszociációt, nem észleltek kapcsolatot a reakció mértéke és az infarctus nagysága között.

Betegeink PFC-ja felvételnél szignifikánsan meghaladta a kontroll csoport értékeit, nem mutatott jellemző mozgást az első három napban, majd szignifikáns

emelkedést észleltünk az 5-6. napon. Ennek magyarázatát egyrészt az észlelt szoros korreláció adhatja a stroke-hoz társuló infekciókkal, igazolva az akut fázis reakció fent vázolt szerepét. Összefüggésben lehet a PFC emelkedése a betegek immobilizációjával is, ezt látszik igazolni, hogy értéke párhuzamosan növekedett a stroke súlyossági fokával. Anyagunkban a PFC döntően befolyásolta a stroke kimenetelét, hiszen elhunyt betegeink felvételkor és a stroke első napjaiban mért értéke szignifikánsan magasabb volt a kedvező kimenetelű esetekhez viszonyítva.

A vér viszkozitásának a növekedése nemcsak kockázati tényezője, hanem az akut stroke kimenetelét is kedvezőtlenül befolyásolja. Experimentális adatok alapján a fokozott TVV lehet a csökkent agyi perfúzió egyik magyarázata (95, 96). PET tanulmányok alapján akut stroke-ban egyes agyi régiók csökkent perfúziót mutatnak az infarctus korai stádiumában, majd normalizálódás, sőt egyes területek hyperperfúziója is megfigyelhető (90, 97). Ezek az eredmények alátámasztják a viszkozitás szerepét az akut infarctus korai szakaszában. Erre utal az is, hogy a stroke rizikófaktoraival rendelkező nem agyérbetegek is kóros rheológiai viszonyokat mutatnak. A vér és a plazma hyperviszkozitás súlyossága fokozatosan emelkedik, a normál kontroll csoportot, rizikófaktorral rendelkező csoportot, TIA-s betegeket és a stroke betegeket egymással összehasonlítva (20).

Betegeink esetében mind a PV, mind a TVV szignifikánsan emelkedett már a felvétel pillanatában, valószínűsítve e faktorok oki szerepét. A felvételkor mért TVV a nagyér thrombotikus betegek esetében volt a legmagasabb. A stroke-hoz társuló infekciók az 5-6. napon a TVV szignifikáns emelkedését eredményezték. A PV a stroke 5-6. napján pozitív korrelációt mutatott a stroke súlyosságával, ennek hátterét az egyre növekvő fibrinogén koncentráció adhatja.

Akut ischaemiás stroke kapcsán gyakran észlelt jelenség a vvs-ek hyperaggregabilitása (16). Több korábbi tanulmány szerint a fokozott vvs aggregáció a mikrovasculatúra szintjén járul hozzá döntően az ischaemiás szövetkárosodáshoz (17, 18). Más szerzők akut stroke mindhárom típusában szignifikáns fokozódást észleltek, függetlenül az infarctus méretétől (15). Plazmamolekulák, mint például a fibrinogén, kötést tudnak képezni a vvs membránok közt, így egyértelmű, hogy a vvs

hyperaggregabilitás egyik oka az emelkedett PFC (98). Kérdés, hogy a vvs hyperaggregabilitás az akut stroke eredményeként jön létre, vagy pedig már az ictus előtt is megfigyelhető, így oki szerepet tölt be (16). A jelenség sokszor az akut esemény után is perzisztál, predispozíciót jelentve újabb agyi esemény kialakulására (9).

Betegeink felvételkor mért vvs aggregációja nem tért el szignifikánsan a kontroll csoport értékétől. A vvs aggregáció kísérbetegségekben betöltött szerepére utal, hogy saját anyagunkban is ezen stroke alcsoport esetében mértük a legmagasabb értéket. Az egyéb vizsgált paraméterek nem befolyásolták a vvs aggregáció alakulását.

A vörösvérsejtek deformabilitásának csökkenése elsősorban a mikrocirkuláció keringészavarához vezethet. Méréstechnikai nehézségek miatt ezen paraméter kevésbé tanulmányozott, de több adat is utal az akut stroke-ban játszott szerepére (99, 100). Anyagunkban szintén technikai okok miatt csak kis számú mérés történt, ezek statisztikailag nem voltak feldolgozhatók.

Az akut agyi infarctus klinikai képének súlyossága és az extracraniális erek állapota között pozitív összefüggés igazolható. A súlyos carotis stenosisú betegek 50%-ánál egyidejűleg haemorheologiai zavarok is észlelhetők. Korábbi tanulmányok akut stroke betegeknél a PV, a PFC és a carotis stenosis súlyossága között mutattak korrelációt (101). Harrison és mtsai carotis oclusios betegeknél észleltek a leggyakrabban poliglobuliát, feltételezhető tehát, hogy a Htc hatással van a carotis atheromatosis súlyosságára (86).

Vizsgálatunkban egyik mért haemorheologiai paraméter sem mutatott korrelációt a carotis stenosis súlyosságával.

Az akut agyi ischaemia esetén jól ismert kóros haemorheologiai eltérések a betegek közel felében tartósan perzisztálnak (9). Ez manifesztálódhat emelkedett teljes vér és plazma viszkozitásban, fokozott vvs és tct aggregációban, a vvs-ek fokozott rigiditásában, emelkedett haematocrit és fibrinogénszintben. A Htc, a PFC, a PV és TVV emelkedése negatív hatással bír az agyi perfúzióra, mely effektus az idős agyérbetegeknél a sok esetben károsodott autoreguláció miatt fokozottan

érvényesül (10, 90). A krónikus agyérbetegeknél az eddigi irodalmi adatok szelektíven vizsgálták a rheologiai faktorokat, hyperviszkozitást, emelkedett PFC-t, fokozott vvs aggregáció és csökkent vvs deformabilitást írnak le (10, 102).

Saját eredményeink a krónikus ischaemiás agyérbetegek gyógyszeres kezelése mellett is fennálló, súlyos, komplex haemorheologiai zavarára utalnak, kiemelkedő a Htc, a PV és a TVV eltérése.

Számos közlemény foglalkozik a rheologiai paraméterek és a különböző „klasszikus” vascularis rizikófaktorok kapcsolatával. A haemorheologiai paraméterek életkori alakulásával kapcsolatban az irodalom nem egységes, egyes tanulmányok a Htc, a TVV és PV, valamint a fibrinogén koncentráció emelkedését írják le az öregedés kapcsán (103, 104, 105), más adatok szerint az életkor nem befolyásolja érdemben a rheologiai paraméterek alakulását (21). A hypertóniás betegek esetében a Htc, a PFC, a PV, TVV korrelál az emelkedett vérnyomással (106, 107). Diabetes mellitus esetében a rheologiai zavarok a betegség előrehaladott fázisában jelennek meg, jellemző a hyperviszkozitás, a csökkent vvs deformabilitás, ezek az eltérések az alapbetegség kezelése során mérséklődnek (108, 109, 110). Diabetikus retinopathiában szenvedő betegeknél a Htc, a fibrinogén, a TVV, PV és a vvs aggregáció értékei szignifikánsan emelkedettek a kontrollokhöz képest (32, 33). A dohányzás növeli a Htc, PV, TVV és a PFC mértékét (111, 112, 113). Az alkohol haemorheologiai hatásait korábbi tanulmányok általában heveny, nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó egyénnél vizsgálták, a TVV növekedését, fokozott thrombocytá aggregációt észleltek (114, 115), mérsékelt alkoholfogyasztás viszont javítja a vvs-ek deformabilitását (116). Hypertóniás és diabetikus betegeinknél jellemző a Htc, a PFC, a PV és a TVV emelkedése, a hypertóniások fokozott vvs aggregációja. Súlyos, komplex rheologiai defektus észlelhető hyperlipidaemia, dohányzás és krónikus alkohol fogyasztás esetén. Adataink alapján a „klasszikus” vascularis rizikófaktorok az agyérbetegek haemorheologiai viszonyait negatívan befolyásolják. Ez valószínűsíti, hogy az alapbetegségek kezelésének stroke preventív hatásában a javuló rheologiai mechanizmusok is szerepet játszhatnak.

A stroke-ban szenvedő betegek mintegy 30%-ának anamnézisében szerepelnek korábbi TIA-k. A TIA-t elszenvedett betegeink valamennyi haemorheologiai paramétere szignifikánsan emelkedett, illetve a vvs deformabilitása csökkent az egészséges kontroll csoporthoz képest, mely adataink korrelálnak Ernst eredményeivel (21). Az észlelt eltérések támogatják azt a hipotézist, miszerint a véráramlási sajátosságai már az akut agyi ischaemiát megelőzően károsodottak és ezáltal fontos szerepet játszanak a stroke pathomechanizmusában. Összevetve a TIA betegek rheologiai paramétereit és a krónikus cerebralis infarctus alcsoportjaiban mért értékeket megállapítható, hogy a kóros rheologiai faktorok nem mutatnak lényeges eltérést az egyes csoportok között. Korábbi vizsgálatok adatai alapján az agyi kísérbetegeknél a vvs aggregáció és deformabilitás határozza meg döntően a véráramlási sajátosságait (9, 16). Saját eredményeink a stroke valamennyi típusában komplex haemorheologiai zavart mutatnak, de nem észlelhető jellegzetesség az egyes csoportok esetében. Ez valószínűsíti, hogy a haemorheologiai paraméterek az ischaemiás agyérbetegségek pathomechanizmusában mind a makro-, mind a mikrocirkuláció szintjén fontos szerepet játszanak.

A stroke pathomechanizmusában döntő jelentőségű az extracraniális artériák atheroscleroticus kórfolyamata, részben az általa okozott stenosis, részben a plakkokból származó agyi embolizáció révén. A rheologiai abnormalitások szerepe fokozottan érvényesül az egyidejűleg súlyos fokú atherosclerosist mutató betegek esetében. Korábbi tanulmányok szerint pozitív korreláció áll fenn a megnövekedett plazma fibrinogén koncentráció és az artéria carotis stenosis súlyosságának mértéke között, valószínűsítve az emelkedett PFC atherosclerosist felgyorsító szerepét (117, 118, 119). Saját adataink a fenti összefüggést nem támasztják alá, viszont anyagunkban a súlyos carotis stenosisú betegeknél mért Htc, PV, TVV, valamint a vvs aggregáció szignifikáns emelkedést mutat a normál és enyhe carotis státuszú esetekhez képest. Az eredményeket magyarázhatja az a tény, mely szerint a haemodinamikailag szignifikáns stenosisok a szűkületnél és a post stenoticus régióban nagy belső súrlódást, fokozott thrombocytá aggregációt, hyperviszkozitást

eredményeznek, e folyamatok során a keringés beszűkül, recirkulál, megnövekszik a lokális viszkozitás, és „circulus vitiosus” alakul ki.

A szabad gyökök alapvető fontossággal bírnak az aerob szervezetek normális működésében, azonban kóros körülmények között szerepet játszanak a DNS károsításában, enzim és hormon inaktivációban, membrán, illetve számos egyéb sejtkárosodás kialakulásában. Részt vesznek számos patológiás folyamatban, mint pl. a központi idegrendszer ischaemia-reperfusio okozta károsodása (120, 121, 122). A szabad gyökök hatására a vörösvérsejtek funkcionális és strukturális károsodása jöhet létre. Hatásukra fokozódik a lipidperoxidáció, ezáltal pedig csökken a membrán fluiditása, megváltozik a sejtmembrán kationokkal szembeni permeabilitása és csökken a vvs-ek deformabilitása (123, 124, 125). A KIR területén fellépő ischaemia-reperfusio hatására fokozódik a szabad gyökök képződése, melyek egyrészt direkt módon, másrészt excitatorikus neurotranszmitterek felszabadítása révén sejtkárosodást képesek létrehozni. Ebből következik, hogy a különböző szabad gyök-scavengerek, mint potenciális neuroprotektív szerek hasznosak lehetnek az ischaemia-reperfusio okozta sejtkárosodás kivédésében (126, 127).

In vitro vizsgálatunkban három, széles körben használt cerebrovascularis gyógyszer scavenger aktivitását vizsgáltuk. A pentoxiphyllin egy methilxantin származék széleskörű farmakológiai hatással. Javítja a mikrocirkulációt és a szövetek oxigéntenzióját a vvs deformabilitás növelésével, a thrombocytá aggregáció gátlásával és a plazma fibrinogén koncentráció csökkentésével, ezen kívül rendelkezik központi idegrendszeri stimuláns tulajdonsággal is (128, 129, 130). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat annak eldöntésére, hogy mennyire hatásos a stroke prevenciójában és terápiájában (131). Bár jelen vizsgálatunkban a pentoxiphyllin mutatott antioxidáns hatást, ez statisztikailag csak igen magas, százszoros szérumszint mellett volt szignifikáns, melyet a klinikai gyakorlatban nem lehet elérni. Ez az eredmény összhangban van korábbi

tanulmányokkal, mely szerint a pentoxiphyllin csak igen magas koncentrációban rendelkezik scavenger kapacitással (132).

A piracetam a γ -amino-vajsav származéka, és mint az első nootropicus gyógyszer vált ismertté. A gyógyszer rendelkezik membránstabilizáló, illetve a membrán regenerálódó képességét fokozó hatással, és ezek a hatások összefüggésben lehetnek a szer antioxidáns tulajdonságával (133). Ismert még a gyógyszer vvs deformabilitást javító, az agyi ereket tágító, illetve vvs és vérlemezke aggregációt gátló hatása is (134). A piracetam neuroprotektív, kedvező haemorheológiai és antithrombotikus tulajdonsága előnyös lehet a cerebrovascularis betegek kezelésében. A gyógyszer a „Piracetam in Acute Stroke Study-ban” javította az ischaemiás stroke kimenetelét, ha azt a stroke kialakulását követő 12 órán belül adták (136). Eredményeink szerint a piracetam erősebb antioxidáns hatással rendelkezett, mint a pentoxiphyllin, azonban ez a protektív hatás csak a szérum koncentrációnál lényegesen magasabb, tízszeres koncentrációt alkalmazva volt szignifikáns. Azonban a szernek az agyszövetben történő kumulálódása következtében lehetséges, hogy a KIR területén - átlagos terápiás szérumkoncentrációt alkalmazva is - képes lehet e kedvező, scavenger hatását kifejteni.

A vinpocetin a *Vinca minor* egyik alkaloidjának kémiai modifikációjával előállított gyógyszer (136), mely széleskörű farmakológiai hatással rendelkezik, és különböző cerebrovascularis betegségek terápiájában használatos. A gyógyszer javítja az oxigén hasznosítását és csökkenti a hypoxia okozta neuronkárosodást. Tágítja az agyi ereket, és ezáltal növeli az agyi vérátáramlást (137, 138). Pozitron emissziós tomográffal vizsgálva kimutatták, hogy egyszeri dózis vinpocetin kezelés is szignifikánsan javítja a glükóz transzportot a vér-agy gáton keresztül az egész agyban (139). A gyógyszer javítja a vvs filterabilitást (140) és csökkenti a thrombocytá aggregációt (136). Régóta ismert a vinpocetin neuroprotektív tulajdonsága, ami összefüggésben lehet a foszfodiészteráz enzim gátlásával, a biogén aminokkal való interakciójával, a nem-NMDA típusú glutamát receptorok részleges gátlásával és a feszültségfüggő nátrium csatornák gátlásával (141). Tanulmányunk eredményei alapján a vinpocetin már terápiás szérum koncentrációt alkalmazva is

szignifikáns antioxidáns hatással rendelkezett, és ez a hatás a koncentrációt emelve jelentősen fokozódott.

Az E vitamin egy ismert antioxidáns szer (142), melyet jelen tanulmányunkban referencia szerként mértünk meg. Eredményeinkből látszik, hogy a vinpocetin szérum koncentrációt alkalmazva is megközelítette e jól ismert antioxidáns szer scavenger kapacitását.

Korábbi feltételezések a krónikus agyi keringészavarokat két stádiumba sorolták. Az egyikben a hypoperfúzió agyi infarctust eredményezett, a másik esetben sem szöveti, sem elektrofiziológiai deficittel nem járt (23). Az újabb eredmények alapján valószínűsíthető egy harmadik kategória is, ez esetben az agyi véráramlás 25-50%-os redukciója az idegsejtek funkciózavarát eredményezi, szöveti elhalás nélkül (23, 143). Az agy krónikus hypoperfúziójával leggyakrabban a már stroke-ot elszenvedett betegek esetében találkozhatunk, de leírták a jelenséget az extracraniális erek szűkülete, cardialis diszfunkció és degeneratív, demenciát okozó kórfolyamatok (pl. Alzheimer-kór) esetében is (144, 145). A sokféle kiváltó mechanizmus azonos pathomorfológiai és biokémiai eltéréseket hoz létre, a fehérállomány diffúz károsodása jellemző (146). A képalkotó vizsgálatokon gyakran látható, leukoaraiosisként definiált fehérállomány eltérések részben a krónikus hypoperfúzióval magyarázhatók (146).

A krónikus cerebrovascularis betegek vinpocetinnel végzett vizsgálatának metaanalízise a szer hatékonyságát igazolta, mely valószínűleg az ép agyterületek áramlásának és metabolizmusának fokozódásával magyarázható (147). Az agyi erek rezisztenciájának csökkentése révén szelektíven javítja az agyi véráramlást (148, 149). Az összetett hatásmechanizmusú szer haemorheológiai vonatkozásaival kapcsolatos korábbi irodalmi adatok a szer per os alkalmazásával kapcsolatosak. Osawa és mtsai krónikus stádiumú agyérbetegek két hetes per os vinpocetin kezelése során (napi 15 mg) a teljes vér és a plazma viszkozitás szignifikáns csökkenését észlelték, kedvező, de nem szignifikáns effektussal bírt a szer a haematocritra és a fibrinogén koncentrációra is (150). A vinpocetin a vvs-ek deformabilitását is képes

fokozni, szignifikáns javulást észleltek mind egyszeri 10 mg-os dózis esetén egészséges kontrollokban, mind napi 30 mg per os vinpocetin 3 hónapos alkalmazása során agyérbetegekben (151, 152). Szintén egészséges kontroll csoportban pentoxiphyllin, nicergolin és vinpocetin vvs deformabilitásra gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata során csak az utóbbi szer esetében sikerült szignifikáns javulást kimutatni (153). Korábbi tanulmányok igazolják a vinpocetin vvs és thrombocytá aggregáció csökkentő effektusát is (154). Nem találtunk korábbi irodalmi utalást parenterálisan alkalmazott vinpocetin haemorheologiai hatását illetően.

Saját vizsgálati eredményeink a per os vinpocetin kezelés során megfigyelt kedvező haemorheologiai változásokat a parenterális adagolás során is igazolják, agyérbetegeink kóros kiindulási rheologiai paraméterei 7 napos kezeléssel javíthatók. A pozitív hatás azonban egyértelműen dóziszfüggőnek bizonyult, a kis dózisú vinpocetin infúziós kezelés haemorheologiai szempontból nem kellően effektív, csupán a vvs aggregációt javította szignifikáns mértékben. Az emelkedő adagban, napi 70 mg-ig emelt vinpocetin terápia során több rheologiai faktor szignifikáns csökkenése volt igazolható, ami az infúziós kezelés ilyen formában történő alkalmazását támasztja alá. Az eredmények a vinpocetin haemorheologiai hatásainak újabb vizsgálatait indikálhatják. További dózistartományokban és különböző időtartammal végzett parenterális vinpocetin kezelés mellett történő tanulmányok a rheologiai szempontból leghatékonyabb kezelési forma megválasztását segíthetnék elő. Az infúziós kezelést követően a betegek rheologiai követése a kedvező terápiás effektus időtartamának megítélését biztosíthatná, ezáltal a krónikus agyérbetegek infúziós kezelésének gyakorisága is optimálisabban meghatározható lenne.

A statinok a koleszterin szintézis kulcsenzimének, a 3-HMG-CoA reduktáz gátlása révén az teljes koleszterin és az LDL-koleszterin szint csökkentésének jelenleg leghatékonyabb szereit (155). Míg a cardiovascularis kórképek esetében a plazma koleszterin szint rizikótényező szerepe egyértelmű, addig a cerebrovascularis kórképek esetében ez az összefüggés kevésbé kifejezett (156). A statinokkal végzett

multicentrikus vizsgálatok analízise alapján ugyanakkor a készítmények szignifikánsan csökkentik a stroke előfordulási gyakoriságát, a cardiovascularis mortalitást. (156, 157, 158).

Az atorvastatin kimagaslóan hatékony és jól tolerálható statin (158), az LDL-koleszterin szintet 25-60 %-ban csökkenti (159, 160). Az irodalmi adatok igen gyors hatásra utalnak (161). Betegeinknél az eddigi vizsgálati eredményeknek megfelelően a kis dózisú atorvastatin a teljes- és LDL-koleszterin, valamint a triglycerid szint gyors és szignifikáns csökkenését eredményezte, a kedvező effektust a 3 hónapos vizsgálati időtartam alatt végig kimutatható volt. Ellentétben korábbi adatokkal (158, 162), vizsgálatunkban nem tudtuk igazolni a HDL-koleszterin szint szignifikáns emelkedését. A kezelés során nem észleltünk mellékhatást, köztük a serum transzamináz és a kreatin foszfokináz emelkedését.

Korábbi publikációk szerint a hyperlipidaemia negatívan képes befolyásolni a haemorheologiai paramétereket (163, 164, 165). Emelkedett PV és TVV, a vvs-ek fokozott aggregációja a leggyakrabban észlelt eltérések (35, 166). Vizsgált hyperlipidaemiás agyérbetegeink valamennyi rheologiai paramétere szignifikánsan kóros eltérést mutatott a kontrollokhöz képest.

A statinok haemorheologiai faktorokra gyakorolt hatása ellentmondásos. Egy korábbi vizsgálatban a lovastatin szignifikánsan csökkentette a TVV-t, de nem volt kedvező hatása a többi rheologiai paraméterre (167). Wierzbicki és mtsai atorvastatin kezelés során a PFC dózistól független, szignifikáns emelkedését észlelték (168) Dujove és mtsai 3 hónapos nagy dózisú atorvastatin kezelésnél a PV plazma fibrinogén koncentrációtól független, szignifikáns csökkenését igazolták (169). Más munkacsoportok pravastatin kezelés során a PFC és a TVV szignifikáns csökkenését írták le, simvastatin kezelés ugyanakkor nem befolyásolta a fenti paramétereket (170). További vizsgálatok az atorvastatin kedvező hatását mutatták ki a PV-ra, TVV-ra és a vvs aggregációra, a PFC kisfokú emelkedése mellett (171). Mindkét vizsgálatban a thrombocytá aggregáció szignifikáns javulása volt észlelhető. A statinok a hyperlipidaemia fokozta thrombocytá aggregációt mérsékelni képesek,

egyenlőre nem egyértelmű, hogy ezen effektusuk független-e a plazma lipid szintek csökkenésétől (172).

Vizsgálatunkban a TVV fokozatos javulása volt észlelhető, melynek mértéke a 3 hónapra szignifikánssá vált. A vvs deformabilitás már 1 hónapos kezelés során szignifikánsan javult. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan betegeinknél is észlelhető volt a PFC kezdeti, nem szignifikáns emelkedése, ezt követően viszont értéke csökkenő tendenciát mutatott. A kollagén indukálta tct aggregáció szignifikánsan csökkent a kezelés során, változatlan antiaggregációs kezelés mellett, mely eredmény az atorvastatin gyorsan kialakuló tct aggregáció gátló hatására utal.

Az endothel diszfunkció az atherosclerosis korai markere (173). A von Willebrand faktor az endothel sejtek glycopeptid produktuma, fokozott aktivitása a endothel károsodás egyik indikátora, mértéke korrelál az atherosclerosis súlyosságával (174, 175, 176, 177). Korábbi adatok szerint az endothel diszfunkció statin kezeléssel javítható, a protektív hatás háttérében az endothelialis nitrogén-oxid szintetáz aktiválása állhat (173). Nagy dózisu atorvastatin kezelés normokoleszterinemiás egyéneknél akutan fokozza az endothelium függő alkar áramlást, a gyógyszer elhagyásakor az endothel funkció rapidan romlik (162). Kario és mtsai 3 hónapos simvastatin kezelést követően a vWf aktivitás szignifikáns csökkenését észlelték, mely javulás perzisztált a két éves vizsgálati periódus során (178). Tanulmányunkban a kis dózisu atorvastatin kezelés már 1 hónap alatt szignifikánsan csökkentette a vWf aktivitást, alátámasztva a készítmény kedvező effektusát az agyérbetegek igazolt endothel diszfunkciójára. Mivel a vWf a tct adhézió és aggregáció fontos paramétere, szerepe különösen a patológiás stenosis esetén kialakuló magas nyírófeszültség esetén válik döntővé, az eredmény arra utalhat, hogy az atorvastatin a vWf aktivitás redukciója révén tudja csökkenteni a magas nyírófeszültség indukálta tct aggregációt.

Korábbi multicentrikus tanulmányok igazolták, hogy a vérlemezkék funkciójának gyógyszeres gátlása hatékonyan csökkenti a vasculáris események ismételt előfordulását, valamint e betegségek által okozott mortalitást (52). Az acetilszalicilsav irreverzibilisen gátolja a thrombocyta aggregációt, hatékonyságában

azonban individuális különbségek észlelhetők, sőt felmerült, hogy a populáció jelentős százaléka rezisztens a terápiára, a jelenség háttere a mai napig sem tisztázott egyértelműen (56, 57, 60).

Az ASA-val kapcsolatban végzett korábbi „ex vivo” vizsgálatok az alacsony dózisú (100-160 mg) ASA-t szedő betegek körében a non-responderek arányát 10-40 % között adják meg (179, 180). Saját eredményeink alapján kis dózisú ASA-val kezelt betegek közel felében ineffektív thrombocyta aggregáció gátlás mutatható ki. A korábbi tanulmányokban 250 illetve 300 mg ASA terápia esetén a non-responderek aránya 30-40 % körüli (49, 59, 180, 181), mely érték a napi 200 mg ASA terápiában részesült betegek körében mért eredménnyel egyezik, az ASA dózisznövelésével párhuzamos effektivitás növekedést mutatva. Napi 300 mg ASA antiaggregációs hatása vizsgálatunkban hasonlóan bizonyult a 200 mg-os dózis esetében mért értékekhez, ez alapján úgy tűnik, hogy a dózis további emelése nem csökkenti jelentősen a non-responder betegek számát.

Az ADP-receptor blokkoló tienopiridin származékok kerültek bevezetésre, melyek irreverzibilisen gátolják a thrombocyták ADP függő funkcióit, hatékonyságuk a multicentrikus vizsgálatok eredménye alapján az ASA-ét mérsékelten felülmúlja (54, 55, 57, 180, 182, 183). Ticlopidin ex vivo laboratóriumi módszerekkel történő vizsgálatával kapcsolatosan egyetlen korábbi irodalmi hivatkozást találtunk, melyet szintén magyar orvoscsoport végzett. A Pongrácz és munkatársai által vizsgált betegek kb. 18%-a a kezelés kezdetén mérsékelt aggregáció gátlást mutatott, 14 napos kontroll során változatlan dózis mellett minden betegnél teljes thrombocyta aggregáció gátlást véleményeztek (180). Az általunk vizsgált ticlopidint szedő betegek 53%-a kielégítően reagált a terápiára, ami közel azonos, mint az emelt dózisú ASA kezelés mellett mért értékek. Jelentős különbség azonban, hogy ticlopidin esetében a megfelelő prevencióban részesült betegek közel 33%-ánál teljes aggregáció gátlást regisztráltunk, míg a magasabb ASA dózis mellett ez az arány csak 23 % volt. Ellentétben a korábban említett vizsgálatnál a ticlopidint szedő betegek közel felében nem tudtunk effektív thrombocyta aggregáció gátlást

elérni, azaz az ASA rezisztenciához hasonlóan ezen szerek esetén is beszélhetünk non-responsioról.

A legújabb ADP-receptor blokkoló clopidogrel stroke relatív rizikót csökkentő effektusa a multicentrikus vizsgálatok alapján az ASA-ét 8%-kal meghaladja (184). A clopidogrellel kapcsolatos korábbi ex vivo vizsgálati eredményeket nem találtunk, saját aggregometriás vizsgálatunk alapján hatékony kezelés ezen készítménnyel az esetek közel 70%-ában érhető el, mely érték a dózis emelésekor már jelentősen nem változik, viszont az aggregáció gátlás mértéke növekszik. A betegek 28%-ában ezen készítmény aggregáció gátló hatása nem volt kellően effektív.

VI. Következtetések, az eredmények gyakorlati hasznosítása

Vizsgálataink során tanulmányoztuk a haemorheológiai paraméterek változásait akut és krónikus cerebrovascularis betegségekben. Megvizsgáltuk több cerebrovascularis támadáspontú készítmény in vitro antioxidáns effektusát. Értékeltek a parenteralis vinpocetin kezelés haemorheológiai, atorvastatin kezelés haemorheológiai és haemostaseológiai hatásait. Tanulmányoztuk a gyakorlatban használt thrombocytá aggregáció gátló gyógyszerek ex vivo hatékonyságát.

1./ Akut ischaemias stroke kapcsán értékeltük a rheológiai paraméterek alakulását.

Megállapítottuk, hogy az ictus napján a legtöbb rheológiai paraméter már kóros tartományban volt, valószínűsítve a kedvezőtlen áramlási sajátságok fennállását már az agyi érelzáródást megelőzően, jelezve azok oki szerepét a kórkép pathomechanizmusában. Eredményeink alapján a legmeghatározóbb és legjellemzőbben viselkedő rheológiai faktornak a plazma fibrinogén koncentráció bizonyult, szoros korrelációt mutatva a stroke súlyosságával, kimenetelével, a társuló infekciókkal. A plazma fibrinogén koncentráció alakulásával párhuzamosan jellemző a teljes vér viszkozitás infekciókkal és a plazma viszkozitás stroke súlyosságával mutatott asszociációja. A korábbi irodalmi adatok és jelen vizsgálatunk alapján a haemorheológiai tényezők döntő jelentőséggel bírnak egyrészt az agyi érkatasztrófa létrejöttében, másrészt a stroke akut fázisában a vér áramlási viszonyainak alakulása döntően befolyásolhatja a kórkép kimenetelét.

2./ Krónikus ischaemiás agyérbetegek haemorheológiai jellemzőit vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy a betegcsoportot komplex, súlyos haemorheológiai zavar jellemzi a szekunder prevenciók terápia ellenére. Adataink alátámasztják a korábbi megfigyeléseket, melyek szerint a „klasszikus” vascularis rizikófaktorok az agyérbetegek haemorheológiai viszonyait kedvezőtlen irányba befolyásolják. A stroke különböző alcsoportjaiban az egyes paraméterek domináló szerepe tanulmányunkban nem igazolható. A kóros haemorheológiai eltérések pozitív korrelációt mutatnak az artéria carotis interna stenosis súlyossági fokával,

valószínűsítve a rheológiai faktorok fontos szerepét az atherosclerosis indukálásában. A kóros rheológiai viszonyok az újabb stroke fellépésének valószínűségét növelik, a betegek rendszeres haemorheológiai vizsgálata elősegíti az aktuálisan alkalmazott preventív gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítélését, szükség szerint annak módosítását vagy kiegészítését indikálja.

3./ In vitro rheológiai modellen tanulmányoztuk a szabadgyök generátor fenazin-metoszulfát (PMS) vörösvérsejt károsító hatását illetve a károsodás kivédésének lehetőségeit.

A vizsgált cerebrovascularis gyógyszerek közül a vinpocetin rendelkezett jelentős, míg a piracetam még klinikailag értékelhető antioxidáns hatással. Figyelembe véve a szabad gyökök kóros szerepét számos cerebrovascularis betegség pathogenesisében és/vagy progressziójában, eredményünk rávilágíthat e széles körben elterjedt gyógyszerek használatának további lehetséges előnyeire.

4./ Különböző dózisú vinpocetin infúziós kezelés haemorheológiai hatásait értékeltük.

Vizsgálati eredményünkkel elsőként igazoltuk, hogy a parenterálisan, nagy dózisban alkalmazott vinpocetin több rheológiai paraméter szignifikáns javulását eredményezi. A vér áramlási tulajdonságainak kedvező irányú változása az agyi perfúzió javulását eredményezi. A vinpocetin kedvező rheológiai, agyi keringést fokozó és neuroprotektív hatásai a készítmény alkalmazását indikálják mind a stroke szekunder prevenciójában, mind a krónikus agyi hypoperfúzióval járó kórállapotok esetében.

5./ Értékeltük a haemorheológiai paraméterek, a thrombocytá aggregáció és az endothel diszfunkció alakulását krónikus cerebrovascularis betegeknél atorvastatin kezelést követően.

Az atorvastatin kezelés kedvező antilipaemiás effektusa mellett már kis dózisban és rövid távon alkalmazva is javította a haemorheológiai paramétereket és az endothel diszfunkciót. Ezen hatások, valamint a valószínűsíthető direkt thrombocytá aggregációt gátló effektus adhatják az atorvastatin igazolt cardio- és

cerebrovascularis preventív effektusának egyik hátterét, igazolják a gyógyszer használatát a secunder prevencióban.

6./ Különböző, rutinszerűen használt thrombocyta aggregáció gátló készítmények ex vivo hatékonyságát értékeltük.

Eredményeink alapján a prevencióban rutinszerűen alkalmazott 100 mg ASA kezelés a betegek mindössze 37%-ában biztosít hatékony aggregáció gátlást. Magasabb dózisú (200-300 mg) ASA kezeléssel az aggregáció gátló hatás 50-57%-ban optimális, azaz dóziszfüggő effektivitás igazolható. Az ADP-receptor blokkolók laboratóriumi igazolható hatékony antiaggregációs hatása 53-72%, azaz az ADP-receptor blokkolók esetében is beszélhetünk a non-responsio fogalmáról. Kiemelendő, hogy teljes aggregáció gátlás legnagyobb arányban ticlopidin esetében észlelhető. Clopidogrel esetében elsőként igazoltuk, hogy a dózis növelése az antiaggregációs hatás fokozódásával jár együtt.

A laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek klinikai felhasználásával kapcsolatban felmerülő kérdések megválaszolását nagymértékben elősegítené egy, a morbiditási és mortalitási végpontokat az alkalmazott thrombocyta aggregáció gátló kezelés ex-vivo hatékonyságával összehasonlító prospektív, multicentrikus tanulmány elvégzése.

VII. A szerző publikációi

1. Az értekezés alapjául szolgáló teljes közlemények

1. PÁL E., MAGYAR H., SZAPÁRY L. Az artéria vertebralis duplex ultrahang vizsgálata. *Lege Artis Medicinae*, 7, 427-77, 1997.
2. SZAPÁRY L., SZŐTS M., PÁL E., NAGY Á., CZOPF J. Fiatalkori ischaemiás stroke. *Orv. Hetilap*, 142, 607-610, 2001.
3. HORVÁTH B., MÁRTON Zs., HALMOSI R., ALEXY T., SZAPÁRY L., VÉKÁSI J., BÍRÓ Zs., HABON T., KÉSMÁRKY G., TÓTH K. Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. *Orv. Hetilap*, 143, 13-17, 2002.
4. HORVATH, B., MARTON, ZS., HALMOSI, R., ALEXY, T., SZAPARY, L., VEKASI, J., BIRO, ZS., HABON, T., KESMARKY, G. and TOTH, K. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam and vinpocetine. *Clin. Neuropharmacol.*, 25, 37-42, 2002.
5. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., ALEXY T., MÁRTON Zs, KÉSMÁRKY G., SZŐTS M., NAGY F., CZOPF J. és TÓTH K. Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben szenvedők hemoreológiai viszonyaira. *Orv. Hetilap*, 144, 973-978, 2003.

6. SZAPÁRY L., SZÓTS M., HORVÁTH B., MÁRTON Zs., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., JURICKAY I., NAGY F., GAÁL V., PÁLFI A., KOLTAI K. és TÓTH K. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek hemoreológiai viszonyaira. Orv. Hetilap, 144, 1085-1090, 2003.

7. ALEXY T., STEF Gy., MÁRTON Zs., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A., FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G., TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés hatékonyságának felmérése érbetegekben. Kardiológus, 2, 5-24, 2003.

8. SZAPÁRY L. A cerebrovaszkuláris kórképek kezelése. Granum, VI, 1.szám, 26-30, 2003.

9. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., PUSCH G., GAÁL V., PÁLFI A., KOLTAI K., JURICKAY I., TÓTH K. A krónikus ischaemiás agyérbetegségek haemorheológiai jellemzői. Agyérbetegségek, 9, 2-7, 2003.

10. HORVÁTH B., HEGEDÜS D., SZAPÁRY L., MÁRTON Zs., ALEXY T., KOLTAI K., GYEVNÁR Zs., JURICKAY I., TÓTH K. és KÉSMÁRKY G. A von Willebrand faktornak, mint az endothelium diszfunkció markerének vizsgálata érbetegekben. Orv. Hetilap, 144, 2471-2476, 2003.

11. SZAPARY, L., HORVATH, B., MARTON, Zs., ALEXY, T., KESMARKY, G., SZOTS, M., KOLTAI, K., CZOPF, J., TOTH, K. Short term effect of low dose atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial dysfunction in cerebrovascular patients with hyperlipidemia. CNS Drugs, 18(3), 165-172, 2004.

12. SZAPARY, L., HORVATH, B., MARTON, Zs., ALEXY, T., DEMETER, N., SZOTS, M., KLABUZAI, A., KESMARKY, G., JURICKSKAY, I., GAAL, V., CZOPF, J., TOTH, K. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. Clin. Hemorheol. Microcirc., in press, 2004.

13. HORVATH, B., SZAPARY, L., MARTON, Zs., ALEXY, T., KESMARKY, G. and TOTH, K. Short-term effects of atorvastatin on hemorheologic parameters, platelet aggregation and endothelium dysfunction in patients with hypercholesterolemia. (reviewed research letter) Eur. Heart J., 25, 96, 2004.

14. SZAPÁRY L., CSALÓDI R., PUSCH G., HORVÁTH B., ALEXY T., MÁRTON Zs., KÉSMÁRKY G., SZÓTS M., KOLTAI K., TÓTH K: A thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonyságának aggregometriás vizsgálata ischaemiás agyérbetegeknél. Agyérbetegségek, 9, 12-17, 2003.

15. HORVATH, B., HEGEDUS, D., SZAPARY, L., MARTON, Zs., ALEXY, T., JURICKSKAY, I., KOLTAI, K., TOTH, K. AND KESMARKY G. Examination of von Willebrand factor activity and effect of atorvastatin therapy on endothelial dysfunction in vascular diseases. Clin. Cardiol., under publication.

2. A szerző egyéb publikációi

Könyvfejezet

SZAPÁRY L. Nyelészavart okozó neurológiai kórképek. In: Szondatáplálás Magyarországon 2000. Eds.: Mózsik Gy., Figler M., Terján É. Akadémiai Kiadó, 2000; 66-72.

Teljes közlemények

1. PFUND, Z., SZAPARY, L., JASZBERENYI, O., NAGY, F., CZOPF, J. Headache in intracranial tumors. Cephalalgia, 19, 787-790, 1999.
2. SZAPÁRY L., PÁL E., ILLÉS ZS., NÁDOR GY., KASÓ G., CZOPF J. Spontán cerebellaris vérzések. Idegyógyászati szemle, 51, 113-118, 1998.
3. SZÓTS M., SZAPÁRY L., NAGY F., VETŐ F. Herediter haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása. Orv. Hetilap, 142, 2309-2312, 2001.
4. SZAPÁRY L. A stroke és következményei. Granum, VI, 5. szám, 5-7, 2003.

3. Idézhető előadáskivonatok

1. SZAPARY, L., HORVATH, B., MARTON, ZS., ALEXY, T., DEMETER, N., SZOTS, M., KLABUZAI, A., JURICKAY, I., GAAL, V., CZOPF, J., and TOTH, K. Hemorheological disturbances in chronic phase cerebrovascular patients. 11th European Stroke Conference, 29 May – 1 June, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 37, 2002.
2. SZAPARY, L., HORVATH, B., MARTON, ZS., ALEXY, T., SZOTS, M., CSALODI, R., KLABUZAI, A., JURICKAY, I., CZOPF, J. and TOTH, K. Effects of low dose acetyl salicylic acid (ASA) and ticlopidine on platelet aggregability in chronic phase ischemic stroke (IS) patients. 11th European Stroke Conference, 29 May –1 June, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 19, 2002.

3. KLABUZAI, A., CZOPF, J., GATI, I., SZAPARY, L., MERKLI, H. Low-oestrogen oral contraceptives in cerebral venous thrombosis. 11th European Stroke Conference, 29 May - 1 June, 2002, Geneva, Switzerland, Cerebrovasc. Dis., 13 (Suppl. 3), 35, 2002.

4. SZAPARY, L., HORVATH, B., MARTON, Zs., ALEXY, T., KESMARKY, G., SZOTS, M., JURICKSKAY, I., CZOPF, J., TOTH, K. Hemorheological disturbances and platelet aggregation in patients with chronic cerebrovascular diseases. 11th International Congress of Biorheology and 4th International Conference on Clinical Hemorheology, September 22-26, 2002, Antalya, Turkey, Biorheology 39, 606-607, 2002.

5. KLABUZAI, A., CZOPF, J., GATI, I., NAGY, A., MELEG, B., SZAPARY, L. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis in Pécs (Hungary). 6th Congress of European Federation of Neurological Societies, October 26-29, 2002, Vienna, Eur. J. Neurol., 9 (Suppl. 2), 104, 2002.

6. SZAPARY, L., SZOTS, M., HORVATH, B., MARTON, Zs., ALEXY, T., KESMARKY, G., KLABUZAI, A., JURICKSKAY, I., GAAL, V., CZOPF, J. and TOTH, K. The effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in patients with chronic cerebrovascular diseases. 6th Congress of European Federation of Neurological Societies, October 26-29, 2002, Vienna, Eur. J. Neurol., 9 (Suppl. 2), 169, 2002.

7. KÉSMÁRKY G., HORVÁTH B., HEGEDŰS D., ALEXY T., MÁRTON Zs., SZAPÁRY L., JURICKSKAY I. és TÓTH K. A von Willebrand-faktornak mint az endothelium diszfunkció markerének mérése érbetegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság XXXIX, Nagygyűlése, 2002, november 21-23, Budapest, Magyar Belorv. Arch., 55, 80, 2002.

8. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON Zs., ALEXY T., JURICSKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR ZS., és TÓTH K. A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával érbetegekben. Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, 2002, május 14-17, Balatonfüred. Card. Hung. Suppl. 2. A9, 2003.

9. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZŐTS M., CZOPF J., TÓTH K. Effect of vinpocetine on the hemorheological condition of chronic cerebrovascular patients. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, 2003, április 10-12, Zalakaros. Clinical Neuroscience, 56, 261, 2003.

10. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZŐTS M., JURICSKAY I., GAÁL V., PÁLFI A., KOLTAI K., CZOPF J., TÓTH K. Hemorheological parameters and cardiovascular risk factors of stroke. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, 2003, április 10-12, Zalakaros. Clinical Neuroscience, 56, 261, 2003.

11. SZAPÁRY L., HORVÁTH B., MÁRTON ZS., ALEXY T., KÉSMÁRKY G., SZŐTS M., KOLTAI K., CZOPF J., TÓTH K. Short term effect of low dose atorvastatin on hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in cerebrovascular patients with dyslipidemia. A Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, 2003, április 10-12, Zalakaros. Clinical Neuroscience, 56, 262, 2003.

12. PUSCH G., SZAPÁRY L., ALEXY T., HORVÁTH B., KÉSMÁRKY G., MÁRTON ZS., SZŐTS M., PÁLFI A., KOLTAI K., CZOPF J., TÓTH K. Effects of antiplatelet drugs on platelet aggregability in the secondary prevention of stroke. A

Magyar Stroke Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, 2003, április 10-12, Zalakaros.
Clinical Neuroscience, 56, 262, 2003.

13. HORVÁTH B., HEGEDŰS D., KÉSMÁRKY G., SZAPÁRY L., MÁRTON Zs.,
ALEXY T., JURICKAY I., KOLTAI K., GYEVNÁR Zs., és TÓTH K. A von
Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvastatin terápiával
érbetegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50. Nagygyűlése, Pécs, 2003, június
26-28, Magyar Belorv. Arch., Suppl. 2, 56, 58-59, 2003.

14. ALEXY T., STEF GY., MÁRTON Zs., HORVÁTH B., KOLTAI K., PÁLFI A.,
FEHÉR G., BÓCSA Z., PUSCH G., SZAPÁRY L., KÉSMÁRKY G., VERESS G.
és TÓTH K. A rutinszerűen alkalmazott trombocita aggregáció gátló kezelés
hatékonyságának felmérése érbetegekben. A Magyar Belgyógyász Társaság 50.
Nagygyűlése, Pécs, 2003, június 26-28, Magyar Belorv. Arch., Suppl. 3/2, 56, 31,
2003.

15. KESMARKY, G., ALEXY, T., HORVATH, B., MARTON, ZS, KOLTAI, K.,
SZAPARY, L., and TOTH, K. Efficiency of antiplatelet therapy in vascular patients.
Congress of the European Society of Cardiology, 30 August-3 September, 2003,
Vienna, Austria, Eur. Heart J., 24, 370, 2003.

16. PUSCH, G., SZAPARY, L., ALEXY, T., HORVATH, B., KESMARKY, G.,
MARTON, ZS., SZOTS, M., CZOPF, J., TOTH, K. Effects of antiplatelet drugs on
platelet aggregation in the secondary prevention of stroke. Congress of the European
Federation of Neurological Societies, 30 August- 2 September, 2003, Helsinki,
Finland, Eur. J. Neurol. 10(Suppl. 1) 59, 2003.

17. SZAPARY, L., HORVATH, B., ALEXY, T., MARTON, Zs., KESMARKY, G.,
SZOTS, M., KOLTAI, K., CZOPF, J., TOTH, K. Short-term effect of atorvastatin on
hemorheological parameters, platelet aggregation and endothelial function in

cerebrovascular patients with dyslipidemia. Congress of the European Federation of Neurological Societies, 30 August- 2 September, 2003, Helsinki, Finland, Eur. J. Neurol. 10 (Suppl. 1) 131, 2003.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a PTE ÁOK Neurológiai Klinikán és az I. sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheologiai Laboratóriumában végeztük.

Köszönetet szeretnék mondani program és témavezetőmnek, Dr. Tóth Kálmán professzornak, aki biztosította a lehetőséget a kutatások technikai feltételeihez, munkámat végig támogatta és szakmailag felügyelte.

Köszönettel tartozom munkahelyem, a PTE Neurológiai Klinika igazgatójának, dr. Czopf József professzornak, aki mind tudományos, mind klinikai pályámat önzetlenül segítette.

A dolgozat nem készülhetett volna el a Haemorheologiai Laboratóriumban dolgozó munkatársaim segítsége és támogatása nélkül, melyért köszönetet szeretnék mondani dr. Horváth Beátának, dr. Alexy Tamásnak, dr. Márton Zsoltnak és dr. Koltai Katalinnak, valamint a Laboratórium vezetőjének, dr. Késmárky Gábornak.

Eredményeink statisztikai értékelésében dr. Juricskay István nyújtott önzetlen segítséget, munkám klinikai részét több munkatársam támogatta, kiemelt köszönet illeti dr. Szóts Mónikát és dr. Pusch Gabriellát.

A technikai segítségért hálával tartozom Nagy Lászlóné, Pavlik Ferencné, Ángyán Lászlóné, Halas Anna és Pál Attiláné asszisztensnőknek, valamint Bognár Ernő informatikusnak.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom családomnak szeretetükért, támogatásukért és türelmükért.

IRODALOM

1. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F: The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 1988;19:1083-1092.
2. Bonita R: Epidemiology of stroke. *Lancet*, 1992;339:342-44.
3. Csornai M, Pongrácz E: Cerebrovascularis betegségek. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;115-126.
4. Adams HP, Biller J: Vascular diseases of the nervous system. A. Ischemic cerebrovascular diseases. In: *Neurology in Clinical Practice*. Eds.: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et al. Butterworth-Heinemann, Newton, 1996;II:993-1031.
5. Tóth K: Történeti áttekintés. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;9-11.
6. Tóth K, Juricskay I: Rheologiai alapfogalmak. In: A klinikai haemorheologia alapjai. Eds.: Bernát-Pongrácz, Kornétás, 1999;13-24.
7. Szegedi N, Nagy Z: Az agyi érbetegségek osztályozása kórlefolyás és kórokok szerint. In: *A Stroke Kézikönyve*. Eds.: Nagy Z. Springer, 1998;60-66.
8. Adams HP, Biller J: Vascular disease of the nervous system. In: *Neurology in Clinical Practice*. Eds.: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Newton, Butterworth-Heinemann, 1996; 993-1031.
9. Fisher M, Meiselman HJ: Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke*, 1991;22:1164-1169.
10. Cavestri R, Radice L, Ferrarini F, Longhini M, Longhini E: The influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF with aging. *Acta Neurol. Scand.*, 1992;85:292-298.
11. Ernst E, Matrai A, Marshall M: Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 1988;19:634-636.
12. Kee DB, Wood JH: Rheology of the cerebral circulation. *Neurosurgery*, 1984;15:125-131.

13. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB: Haematocrit and the risk of cardiovascular diseases: The Framingham study: a 34 year follow-up. *Am. Heart J.*, 1994;127:674-682.
14. Burge PS, Johnson WS, Prankerd TA: Morbidity and mortality in pseudopolycythaemia. *Lancet I*, 1975; 1266
15. Tanahashi N, Tomita M, Kobari M, Konno S, Takeda H, Yokoyama M, Takao M, Fukuuchi Y: Erythrocyte aggregability in subtypes of cerebral infarction. *Clin. Hemorheol.*, 1996;16:143-149.
16. Tanahashi N, Gotoh F, Tomita M, Shonohara T, Terayama Y, Mihara B, Ohta K, Nara M: Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke*, 1989;20:1202-1207.
17. Gaethens P, Marx P: Hemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia. *Cerebr. Blood Flow and Metabol.*, 1987;7:259-265.
18. Stoltz JF, Donner M: Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clin. Hemorheol.*, 1987;7:15-23.
19. Eisenberg G: Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation*, 1966; 33-34:10-14.
20. Coull BM, Beamer N, Garmo B, Sexton G, Nordt F, Knox R, Geoffrey VFS: Chronic blood hyperviscosity in subject with acute stroke, transient ischemic attack, risk factors for stroke. *Stroke*, 1991;22:162-168.
21. Ernst E, Resch KL, Matrai A, Buhl M, Schlosser P, Paulsen HF: Impaired blood rheology: risk factor after stroke? *J. Intern. Med.*, 1991, 229, 457-462.
22. Horváth S: Vinpocetin alkalmazása krónikus agyi keringészavarral járó kórállapotokban. *Orvosi hetilap*, 2001;142:383-389.
23. Sekhon LHS, Morgan MK, Spence I, Weber NC: Chronic cerebral hypoperfusion and impaired neuronal function in rats. *Stroke*, 1994;25:1022-1027.
24. Ott E, Fazekas F, Tschinkel M, Bertha G, Lechner H: Rheological aspects of cerebrovascular disease. *Eur. Neurol.*, 1983;22:35-37.

25. Fieschi C, Agnoli A, Battistini N, Bozzao L, Prencipe M: Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology*, 1968;18:1166-1179.
26. Ernst E: Fibrinogen: Its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology*, 1994; 45: 87-93.
27. Koenig W, Ernst E, Matrai A.: Blood rheology associated with cardiovascular risk factors and chronic cardiovascular diseases: results of an epidemiologic cross-sectional study. *Angiology*, 1988; 39:986-995.
28. Toth K: Connection between classical risk factors and hemorheological parameters in ischemic heart disease. *Turk. J. Hemat.*, 2000;17:209-211.
29. Aszalós Zs, Radnóti L, Nagy Z: Kockázati tényezők különböző stroke-beteg csoportokban (A Budapesti Stroke Adatbank 500 esetének elemzése). *Orvosi Hetilap*, 1999;140:1155-1163.
30. Vekasi J, Toth K, Juricskay I, Kovacs B: The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1996;16:187-192.
31. Dutta TK, Das AK: Haemorheology in diabetes. *J. Assoc. Physicians India*, 1990;38:919-920.
32. Vékási J, Márton Zs, Késmárky G, Cser A, Russai R, Kovács B: Haemorheologiai faktorok szerepe hypertóniás és diabeteses retinopathiában. *Orvosi Hetilap*, 2001;142:1045-1048.
33. Vekasi J, Marton Zs, Kesmarky G, Cser A, Russai R, Horvath B: Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001; 24:1-6.
34. Rosenson RS, Lowe GDO: Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis*, 1988;140:271-280.
35. Sepowitz AH, Chien S, Smith FR: Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1981;38:89-95.
36. Ernst E: Haemorheological consequences of chronic cigarette smoking. *J. Cardiovasc. Risk.*, 1995;2:435-439.

37. Boda Z: A haemostasis tényezői. In: Klinikai hemosztazeológia. Eds.: Boda Z, Rák K, Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2000; 22-40.
38. Bérczi V: Atherosclerosis és szervi manifestatioi. In Kardiológia 2000. Eds.: Temesváry A, Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000; 85-106.
39. Blann AD, McCollum CN: von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1994;8:10-15.
40. Lip GY, Blann AD: von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br. Heart. J.*, 1995;74:580-583.
41. Sadler JE: Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Biochem.*, 1998; 67:395-424.
42. Ewenstein BE: Vascular biology of von Willebrand factor. In *Vascular endothelium*. Eds: Born GV, Schwartz CJ, Schattauer GmbH., Stuttgart. 1997; 107-122.
43. Tornai I, Declerck PJ, Smets L, Arnout J, Deckmyn H, Caekebeke-Peerlinck KM, Vermynen J: Measurement of von Willebrand factor antigen in plasma and platelets with an enzyme-linked immunosorbant assay based on two murine monoclonal antibodies. *Haemostasis*, 1991; 21:125-134.
44. Boda Z: Willebrand betegség. In: Klinikai hemosztazeológia. Eds.: Boda Z, Rák K, Udvardy M. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest, 2000; 349-359.
45. Furie B, Furie BC: Molecular and cellular histology of blood coagulation. *N. Eng. J. Med.*, 1992;326:800-806.
46. De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, Pannacciulli N, Giorgino R: Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1997;21:527-535.
47. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharett AR, Chambless LE: Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997;96:1102-1108.

48. Keltai M: Ischaemiás szívbetegség - Instabil angina. In: Kardiológia 2000. Eds.: Temesváry A, Gyenes G. Melania Kft., Budapest. 2000;140-148.
49. Lipsky PE, Brooks P, Crofford JL, DuBois R, Graham D, Simon LS, van de Putte LB, Abramson SB: Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch. Intern. Med.*, 2000;160:913-920.
50. Valentin LI, Sicard GA, Freeman MB, Allen BT, McGoff MA, Anderson CB: Combined arachidonic acid and ADP platelet inhibition maximises patency of small diameter vascular grafts. *Surgery*, 1988;104:178-184.
51. Easton JD: Future perspectives for optimizing oral antiplatelet therapy. *Cerebrovasc. Dis.*, 2001;11: 23-28.
52. Antithrombotic Trials' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Brit. Med. J.*, 2002;324: 71-86.
53. Saltiel E, Ward A: Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in platelet dependent disease states. *Drugs*, 1987;34: 222-226.
54. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Philips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N. Eng. J. Med.*, 1989;321:501-507.
55. Hankey GJ: Current oral antiplatelet agents to prevent atherothrombosis. *Cerebrovasc. Dis.*, 2001;11:11-17.
56. Cambria-Kiely JA: Possible mechanism of aspirin resistance. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2002;13:49-56.
57. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S: Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002;105:1650-1655.

58. Buchanan MR, Brister SJ: Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implication for the use of ASA clinically. *Can. J. Cardiol.*, 1995;11:221-227.
59. Grottemeyer KH: Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb. Res.*, 1991;63: 587-593.
60. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ: Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2001;88:230-235.
61. Pharmacodynamics. In: aspirin: antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Bayer, 1995;19-36.
62. Tarján J, Salamon A, Jáger R, Poor F, Barczy V, Dinnyés J, Hamvas J, Kinczel Á, Pál A, Blaskó Gy: Az acetilszalicilsav nonresponderek gyakorisága akut coronária-szindróma miatt kórházba felvett, megelőzően acetilszalicilsav szekunder preventív kezelésben részesült betegek körében. *Orvosi Hetilap.*, 1999; 140:2339-2343.
63. Born GVR, Gross MJ: The aggregation of blood platelets. *J. of Physiol.*, 1963;168: 178-195.
64. Riess H., Braun G., Brehm G. et al.: Critical evaluation of platelet aggregation in whole human blood. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1986, 85:50-56.
65. Lepantalo A, Beer JH, Siljander P, Syrjala M, Lassila R: Variability in platelet responses to collagen-comparison between whole blood perfusions, traditional platelet function test and PFA-100. *Thromb. Res.*, 2001;103:123-133.
66. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, Feigen LP, Lansky DM, Salyers AK: Assessment of platelet function assays. *Am. Heart J.*, 1998;135:S170-S178.
67. Clauss A: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.*, 1957;17:237-246.

68. Toth K, Habon T, Horvath I, Mezey B, Juricskay I, Mozsik Gy: Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and peak exercise. *Clin. Hemorheol.*, 1994;14:329-338.
69. Klose HJ, Volger E, Brechtelsbauer H, Heinich L, Schmid-Schonbein H: Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch.*, 1972;333:126-139.
70. Marton Zs, Kesmarky G, Vekasi J, Cser A, Russai R, Horvath B, Toth K: Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001;24:75-83.
71. Toth K, Wenby RB, Meiselman HJ: Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by poloxamer 188. *Biorheology*, 2000;37:301-312.
72. Marton Zs, Halmosi R, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Vekasi J, Battyany I, Hideg K, Toth K: Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2001;38:745-753.
73. Toth K, Wittmann I, Past T, Javor T, Juricskay I: Increase of red blood cell suspension viscosity caused by free radical generator. *Biorheol.*, 1989;26:643.
74. Fischer BE, Thomas KB, Dorner F: von Willebrand factor: measuring its antigen or function? Correlation between the level of antigen, activity, and multimer size using various detection systems. *Thromb. Res.*, 1998;91:39-40.
75. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001;285:2486-2497.
76. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972;18:499-502.
77. StatSoft, Inc. (1997). *Electronic statistic Textbook*. Tulsa, <http://www.statsoft.com>.

78. Mchedlishvili G, Shakarishvili R, Momtselidze N: Elaborated – 'Georgian index' of erythrocyte aggregability characterizing the microrheological disorders associated with brain infarct. *Clin. Hemorheol.*, 1995;15:783-793.
79. Mchedlishvili G, Shakarishvili R, Momtselidze N, Gobejishvili L, Aloeva M, Mantskava M: Comparative values of erythrocyte aggregability versus other indices of hemorheological disorders in patients with ischemic brain infarcts. *Clin. Hemorheol.* 2000;22:9-15.
80. Chien S: Hemorheology-its clinical implication. *Vasc. Med.*, 1983;1:123-126.
81. Marcus AJ: Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke*, 1983;14:475-479.
82. Ott E, Lechner H: Hemorheologic and hemodynamic aspects of cerebrovascular disease. *Pathol. Biol.*, 1982;30:611-614.
83. Thogi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M: Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke*, 1978;9:369-374.
84. Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, McNamara P: Hemoglobin and the risk of cerebral infarction. The Framingham Study. *Stroke*, 1972;3:409-420.
85. Thomas DJ, Marshall J, Russel RW, Wetherley-Mein G, du Boulay GH, Pearson TC, Zilkha E: Effect of haematocrit on cerebral blood-flow in man. *Lancet II*, 1977; nov. 941-943.
86. Harrison MJG, Pollock S, Dendell BE, Marshall J: Effect of haematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet*, 1981;2:114-115.
87. Pollock S, Tsitsopoulos P, Harrison MJD: The effect of hematocrit on cerebral perfusion and clinical status following carotid occlusion in the gerbil. *Stroke*, 1982;13:167-170.
88. Sundt TM, Waltz AG, Sayre GP: Experimental cerebral infarction: modification by treatment with hemodiluting. *J. Neurosurgery*, 1967;26:46-56.
89. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: Fibrinogen as a risk faktor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1984;311:501-505.

90. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 1982;13:296-301.
91. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M: Correlates of Middle Cerebral Artery Blood Velocity in the Elderly. *Stroke*, 1990;21:1579-1583.
92. Smith SJ, Bos G, Esseveld MR, van Eijk HG, Gerbrandy J: Acute phase proteins from the liver and enzymes from myocardial infarction; a quantitative relationship. *Clin. Chim. Acta*, 1977;81:75-85.
93. Shainkin-Kestenbaum R, Winikoff Y, Cristal N: Serum amyloid A concentrations during the course of acute ischaemic heart disease. *J. Clin. Pathol.*, 1986;39:635-637.
94. Syrjänen J, Teppo AM, Valtonen VV, Ilvanainen M, Maury CPJ: Acute phase response in cerebral infarction. *Clin. Pathol.*, 1989;42:63-68.
95. Sokoloff L: Aspects of cerebral circulatory physiology of relevance to cerebrovascular disease. *Neurology*, 1961;11:34-40.
96. Ott EO, Lechner H, Aranibar H: High blood viscosity syndrome in cerebral infarction. *Stroke*, 1974;5:330-333.
97. Kuhl DE, Phelps ME, Kowell AP, Metter EJ, Selin C, Winter J: Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: Mapping by emission computed tomography of ¹⁸FDG and ¹³NH₃. *Ann. Neurol.*, 1980;8:47-60.
98. Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI, Manninga LB and Guest MM: Blood viscosity: influence of erythrocyte aggregation. *Science*, 1967;157:829-831.
99. Lorient-Roudaut M, Manuau H, Bricaud H, Buisseau M: Filterability and cerebrovascular thrombosis. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 1981;41:203-208.
100. Guerrini M, Rossi C, Acciavatti A, Piercalli D, Forconi S, Di Perri T: Haemorheological aspects of strokes. 2nd Eur. Conf. Clinical Hemorheology, London 1981.

101. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T: Hemoreologic profiles of plasma fibrinogen and blood viscosity from silent to acute and chronic cerebral infarction. *J. Neurol. Sci.*, 1977;147:49-54.
102. Sakuta S: Blood filterability in cerebrovascular disorders with special referencies to erythrocyte deformability and ATP content. *Stroke*, 1981;12:824-828.
103. Coppola L, Caserta F, De Lucia D, Guastafierro S, Grassia A, Coppola A, Martella R, Varricchio M: Blood viscosity and aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2000;31:35-42.
104. Csornai M: Az ischaemiás cerebrovascularis betegek rheologiai viszonyai. *Magyar Belorvosi Arch.*, 1989;42:57-67.
105. Gudmundsson M, Bjelle A: Plasma, serum and whole-blood viscosity variations with age, sex, and smoking habits. *Angiology*, 1993;44: 384-391.
106. Sandhagen, B: Red cell fluidity in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999;21:179-181.
107. Toth K, Kesmarky G, Vekasi J, Nemes J., Czopf L, Kapronczay P, Halmosi R, Juricskay I: Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999;21:209-216.
108. Sandhagen B, Ewald U, Tuvemo T: Haemorheology in insulin-dependent diabetes is still normal five years after onset of the disease. *Acta Paediatr.*, 1997;418:21-23.
109. Dutta TK, Das AK: Haemorheology in diabetes. *J. Assoc. Physicians India*, 1990;38:919-920.
110. Ernst E, Matrai A: Altered red and white blood cell rheology in type II diabetes. *Diabetes*, 1986;35:1412-1415.
111. Lowe GDO, Drummond MM, Forbes CD, Barbenel JC: The effects of age and cigarette smoking on blood and plasma viscosity in men. *Scot. Med. J.*, 1980;25:13-17.

112. Ernst E, Koenig W, Matrai A, Filipiak B, Stieber J: Blood rheology in healthy cigarette smokers. Results from the MONICA project, Augsburg. *Arteriosclerosis*, 1988;8:385-388.
113. Galea G, Davidson RJ: Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. *J. Clin. Pathol.*, 1985;38: 978-984.
114. Nagai Y, Ishida K, Hirooka M, Nishimaru K: Effect of ethanol on hemorheology in patients with ischemic cerebrovascular disease and elderly healthy men. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2001;25:135-144.
115. Numminen H, Syrjala M, Benthin G, Kaste M, Hillbom M: The effect of acute ingestion of large dose of alcohol on the hemostasis. *Stroke*, 2000;31:1269-1273.
116. Marotta F, Safran P, Tajiri H, Princess G, Anzulovic H, Ideo GM, Rouge A, Seal MG, Ideo G: Improvement of hemorheological abnormalities in alcoholics by oral antioxidant. *Hepatogastroenterology*, 2001;48:511-517.
117. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, Rhoades H, Bratina P, Vital D, Alam R, Earls R, Picone C: Prediction of carotid stenosis progression by lipid and haematologic measurements. *Neurology*, 1989;39:1325-1331.
118. Qizilbash N: Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur. Heart. J.*, 1995;16:42-45.
119. Szirmai IG, Kamondi A, Magyar H, Juhasz C: Relation of laboratory and clinical variables to the grade of carotid atherosclerosis. *Stroke*, 1993;24:1811-1816.
120. Chan PH: Oxygen radicals in focal cerebral ischemia. *Brain Pathol.*, 1994;4:59-65.
121. Coghlan JG, Flitter WD, Ilsley CD, Rees A, Slater TF: Reperfusion of infarcted tissue and free radicals. *Lancet*, 1991; 338:1145-1146.
122. Downey JM: Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion. *Annu Rev. Physiol.*, 1990;52: 487-504.
123. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ: Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998;24:102-110.

124. Hebbel RP, Leung A, Mohandas N: Oxidation-induced changes in microrheologic properties of the red blood cell membrane. *Blood*, 1990;76:1015-1020.
125. Habon T, Szabados E, Kesmarky G, Halmosi R, Past T, Sumegi B, Toth K: The effect of carvedilol on enhanced ADP-ribosylation and red blood cell membrane damage caused by free radicals. *Cardiovasc. Res.*, 2001;52, 153-160.
126. Hall ED, Andrus PK, Althaus JS, VonVoigtlander PF: Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain. *J. Neurosci. Res.*, 1993;34:107-112.
127. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY: Polyethylene-glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am. J. Physiol.*, 1989;256:H589-H593.
128. Seiffge D, Kieseletter H: Effect of pentoxiphylline on single red cell deformability. *Klin. Wochenschr.*, 1981;59:1271-1272.
129. Smud R, Sermukslis B, Kartin D: Changes in blood viscosity induced by pentoxiphylline. *Pharmacotherapeutica*, 1976;1:229-233.
130. Weithmann KU: Reduced platelet aggregation by pentoxiphylline stimulated prostacyclin release. *Vasa*, 1981;10: 249-252.
131. Frampton JE, Brogden RN: Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drug Aging.*, 1995;7/6:480-503.
132. Habon T, Toth K, Wittmann I: The protective effect of pentoxiphylline on the free radical induced red blood cell membrane damage. *Clin. Hemorheol.*, 1993;13:316.
133. Tkacova R, Tomori Z, Nistiarova A: Anti-hypoxic potency of cerebroprotective drugs studied in a model of acute reversible respiratory failure. *Biomed. Biochim. Acta*, 1989;48/7: 465-471.
134. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, von Frenckell R, Col-Debeys C: Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993;43/1:110-118.

135. Orgogozo JM: Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry*, 1999;32/1:25-32.
136. Kuzuya F: Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. *Therapia Hungarica*, 1985;33:22-34.
137. Bencsath P, Debreczeni L, Takacs L: Effect of ethyl apovincamate on cerebral circulation of dogs under normal conditions and in arterial hypoxia. *Arzenmittelforschung*, 1976;26:1920-1923.
138. Karpati E, Szporny L: General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate. *Arzenmittelforschung*, 1976;26:1908-1912.
139. Gulyas B, Csiba L, Kerenyi L, Galuska L, Tron L: The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In *Positron Emission Tomography: A Critical Assesment of Recent Trends*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands. 1998;291-306.
140. Hayakawa M: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneimittelforschung*, 1992;42:281-283.
141. Sitges M, Nekrassov V: Vinpocetine selectively inhibits neurotransmitter release triggered by sodium channel activation. *Neurochem. Res.*, 1999;24/12:1585-1591.
142. Venditti P, Masullo P, Di-Meo S, Agnisola C: Protection against ischemia-reperfusion induced oxidative stress by vitamin E treatment. *Arch. Physiol. Biochem.*, 1999;107/1:27-34.
143. Sekhon LHS, Morgan MK, Spence I, Weber NC: Chronic cerebral hypoperfusion: pathological and behavioral consequences. *Neurosurg.*, 1997;40:548-556.
144. George AE, de Leon MJ, Kalnin A, Rosner L, Googgold A, Chase N: Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging. II. MRI of brain lucencies. *AJNR*, 1986;7:567-570.
145. Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leuko-araiosis. *Arc. Neurol.*, 1987;44:21-23.

146. Horváth S: A krónikus agyi keringészavarok patológiai és klinikai következményei. *Orvosi Hetilap*, 2000;142:323-329.
147. Nagy Z: Cavinton metaanalízis. Krónikus cerebrovaszkuláris betegségek per os vinpocetin kezeléséről folytatott dupla vak, placebo kontrollált nemzetközi vizsgálatok metaanalízise. *Praxis*, 1998;7:63-68.
148. Szobor A, Klein M: Ethyl apovincamate therapy in neurovascular diseases. *Arneim-Forsch./Drug Res.*, 1976;26:1984-1989.
149. Tamaki N, Kusunoki T, Matsumoto S: Effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. *Adv. Ther.*, 1985;2:53-59.
150. Osawa M, Maruyama S: Effects of TCV-3B (Vinpocetin) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. *Therapia Hungarica*, 1982;33:7-12.
151. Hayakawa M: Effect of vinpocetin on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992;42:425-427.
152. Hayakawa M: Effect of vinpocetin on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992;42:281-283.
153. Hayakawa M: Comparative efficacy of vinpocetin, pentoxiphylline and nicergoline on red blood cell deformability. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992;42:108-110.
154. Lebedeva NV, Lobkova TN, Ionova VG, Khrapova EV: Status of microcirculation and rheological properties of blood in patients with cerebral circulatory disorders. *Klin. Med. (Mosk.)*, 1990;68:31-33.
155. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA*, 1997;278:313-321.
156. Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R: Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur. Heart J.*, 2002;23:1908-1921.
157. Bucher HC, Lauren E, Griffith MS, Guyatt GH: Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A Meta-Analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, 1998;128:89-95.

158. Davidson M, McKenny J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, Black D, for the Atorvastatin Study Group I: Comparison of one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolaemia. *Am. J. Cardiol.*, 1997;79:1475-1481.
159. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprecher DL, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH, Haber HE, Black DM: Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15:678-682.
160. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators: Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with Hypercholesterolemia. 10 mg of atorvastatin reduce LDL-cholesterol levels in 38% (The CURVES Study). *Am. J. Cardiol.*, 1998;81:582-587.
161. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, Ribaldo N, Michael B, Nickenig G: Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am. J. Cardiol.*, 2001;88:1306-1307.
162. Smilde TJ, Trip MD, Wollersheim H, van Wissen S, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH: Rationale design and baseline characteristics of a clinical trial comparing the effects of robust vs conventional cholesterol lowering and intima media thickness in patients with familial hypercholesterolemia: the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study. *Clin. Drug Invest.*, 2000; 20:67-79
163. Toth K, Ernst E, Habon T, Horvath I, Juricskay I, Mozsik Gy: Hemorheological and hemodynamical effects of fish oil (Ameu) in patients with ischemic heart disease and hyperlipoproteinemia. *Clin. Hemorheol.*, 1995;15:867-875.
164. Habon T, Kesmarky G, Toth K: Omega-3 fatty acids improve haemodynamic and haemorheologic parameters and lipid profile in patients with cardiovascular diseases. (reviewed letter) *Eur. Heart J.*, 2002;23, 89.

165. Otto C, Ritter MM, Richter WO, Minkenberg R, Schwandt P: Hemorrheologic abnormalities in defined primary dyslipoproteinemias with both high and low atherosclerotic risks. *Metabolism*, 2001;50:989-990.
166. Vaya A, Martinez M, Dalmau J, Aznar J: Hemorheological changes in children with polygenic hypercholesterolemia. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1998;19:250-262.
167. Czopf L, Halmosi R, Kesmarky G, Habon T, Totk K, Juricskay I, Roth E, Mozsik Gy: Lovastatin and nitrate therapy induced changes in hemorheological parameters and in free radical mediated processes in patients with ischemic heart disease. *Perfusion*, 1999;12:50-58.
168. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA: Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet*, 1998;351:569-70.
169. Dujove CA, Harris WS, Altman R, Overhiser RW, Black DM: Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am. J. Cardiol.*, 2000;85:350-353.
170. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Hosomi N: Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen and blood rheology in type II hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1996;22:225-233.
171. Banyai S, Banyai M, Falger J, Jansen M, Alt E, Derfler K, Koppensteiner R: Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term apheresis treatment. *Atherosclerosis*, 2001;159:513-519.
172. Davi G, Averna M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A, Notarbartolo A, Ciabattini G, Patrono C: Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation*, 1992;85:1792-1798.
173. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Bohm M, Nickenig G: HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, 2001;37:1450-1457.

174. Giustolisi R, Lombardo T, Musso R, Cacciola E: Factor VIII antigen plasma levels in diabetes mellitus. Enhanced endothelial release and storage. *Thromb. Haemost.*, 1980; 44:46
175. Blann AD, Naqvi TZ, Waite MA, McCollum CN: von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J. Human Hypertension*, 1993;7:107-111.
176. Duffy A, Blann AD, Anderson J, Miller P, Gowland E, McCollum CN: Increased von Willebrand factor antigen in familial hypercholesterolaemia with or without vascular disease. *Atherosclerosis*, 1991;90:226.
177. Galatius S, Wroblewski H, Sorensen VB, et al. Endothelin and von Willebrand factor as parameters of endothelial function in idiopathic dilated cardiomyopathy: Different stimuli for release before and after heart transplantation? *Am. Heart. J.*, 1999; 137:549-54
178. Kario K, Matsuo T, Hoshide S, Kobayashi H, Sakata T, Mizuno O, Mitsuhashi T, Ikeda U, Miyata T, Shimada K: Lipid-lowering therapy corrects endothelial cell dysfunction in a short time but does not affect hypercoagulable state even after long-term use in hyperlipidemic patients. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1999;10:269-276.
179. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H: Platelet aggregability after myocardial infarction. evidence of aspirin non-responsiveness in a subpopulation? *Eur. Heart J.*, 1996; 17(Abstr Suppl): 262.
180. Pongrácz E, Bauer E, Bernát SI, Bálint K: ASA non-responsio vizsgálata, az Ipaton filmtablettával szerzett tapasztalatok *Novitates*, 2002;1:15-23.
181. Mueller MR, Salat A, Strangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E: Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb. Haemost.*, 1997;78:1003-1007.
182. Bogousslavsky J. D.: Benefit of ADP receptor antagonists in atherosclerotic patients: new evidence. *Cerebrovasc. Dis.* 2001; 1 (Suppl 2): 5-10.

183. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J: The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann. Intern. Med.*, 1998;129:394-405.
184. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patient at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996;348:1329-1339.