

İnme ve Hipertansiyon

Yrd. Doç. Dr. Yakup Krespi

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edip Aktin İnme Ünitesi, İstanbul

Prof. Dr. Oğuzhan Çoban

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edip Aktin İnme Ünitesi, İstanbul

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Yakup Krespi

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Edip Aktin İnme Ünitesi

34390, Çapa-İstanbul-TÜRKİYE

Tel: (212) 5340000/2572

Fax: (212) 5334393

E mail: mykrespi@superonline.com

İnme ve Hipertansiyon

ÖZET İnme gelişmiş ülkelerde koroner damar hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en önemli ölüm ve birinci erişkin yeti yitimi nedenidir. Nedeni ne olursa olsun kronik hipertansiyon inme için değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür. Tüm inmeler birlikte değerlendirildiğinde ilk inme sıklığı ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki ilişki doğrusaldır. Kronik hipertansiyon tedavisi gerek genç gerekse de yaşlı hastalarda ilk inme sıklığında önemli bir azalmaya yol açar. Tedavi ile muhtemelen tüm inme tiplerinin sıklığı azalmaktadır. Yüksek kan basıncı ile tekrarlayıcı inme arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmıştır. Kan basıncının düzeyi ne olursa olsun, The Heart Outcome Prevention Evaluation Study (HOPE) çalışması, inme öyküsü olan hastalar da içinde olmak üzere yüksek kardiyovas-

küler risk taşıyan hasta gruplarında, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ile yapılan bir tedavinin inme riskini azalttığını kesin olarak ortaya koymuştur. İnmenin akut döneminde saptanan hipertansiyonun tedavisi tartışmalıdır. Bu konuda objektif veriler sunacak geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Ciddi hipertansiyon (sistolik >220-230, diastolik >130-140 mm Hg), hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, miyokard iskemisi ve aort disseksiyonu, akut böbrek yetmezliği gibi mutlak tedavi gerektiren hipertansiyon acilleri dışında, inmenin akut döneminde en azından ilk 72 saat eğer mümkünse de ilk bir-iki hafta süresince hipertansiyona müdahale etmek temkinli bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, inme

Hypertension and stroke

ABSTRACT Stroke is the third leading cause of death after coronary heart disease and cancer and is the first cause of disability. Hypertension is the major risk factor of stroke, independent of its aetiology. The relation between the incidence of stroke and systolic or diastolic hypertension is linear and treatment reduces the incidence of first ever stroke in all age groups. Treatment of high blood pressure reduces the incidence of all type of stroke. While the relation between hypertension and recurrent stroke is not well defined, HOPE study (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study) has recently clearly shown that the treatment of hypertension with an ACE inhibitor in patients with

high cardiovascular risk, including patients with a history of stroke, reduces the incidence of stroke, independent of the initial blood pressure levels. Treatment of high blood pressure levels early after acute stroke is controversial. In the absence of objective data, it is wise not to immediately lower blood pressure levels during the first 72 hours or if possible during the first one-two weeks, unless one is faced with hypertension emergencies such as very high blood pressure levels (systolic >220-230, diastolic >130-140 mm Hg), hypertensive encephalopathy, congestive heart failure, evidence of acute myocardial ischaemia, aortic dissection or acute renal failure, necessitating rapid treatment.

Key words: Hypertension, stroke

İnme gelişmiş ülkelerde koroner damar hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en önemli ölüm ve birinci erişkin yeti yitimi nedenidir. Nedeni ne olursa olsun kronik hipertansiyon inme için yaştan bağımsız değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür.

Bu çalışmada önce sırayla yüksek kan basıncının beyin kan dolaşımını nasıl etkilediği ve beyni besleyen damarlarda ne tip patolojik değişikliklere yol açtığı kısaca gözden geçirilecektir. Daha sonra epidemiolojik veriler ışığında, inmeye yönelik birincil ve ikincil koruma

yaklaşımları içinde hipertansiyon tedavisinin yeri konusundaki bilgiler özetlenmeye çalışılacaktır. Güncel ve pratik önemi olması nedeniyle akut inmeli hastalarda hipertansiyona yaklaşım konusu ayrıca ele alınacaktır.

Yüksek kan basıncı beyin kan dolaşımını nasıl etkiler?

Normal erişkinde ortalama kan basıncında (OKB) 60-150 mm Hg arasındaki oynamalar beyin kan akımında (BKA) herhangi bir değişikli-

ge yol açmaz. Sistemik kan basıncı değişikliklerine rağmen BKA'yı sabit tutmaya yönelik bu mekanizmaya beyin otoregülasyonu adı verilir. Beynin direnç damarları olan arteriol duvarındaki düz kas hücrelerinin transmüral basınç değişikliklerinden etkilenecek kasılıp gevşemeleri otoregülasyonu sağlayan temel mekanizmadır.⁴⁷ Kronik hipertansiyonda otoregülasyonun alt ve üst sınırları yükselir ve otoregülasyon eğrisi sağa kayar.⁴⁵ Otoregülasyon sınırlarında artış bir taraftan hipertansiyona direnci artırırken diğer taraftan da beynin hipotansiyona duyarlılığını arttırmaktadır. Ortalama kan basıncı otoregülasyonun alt sınırına ulaşmadan %25-30 kadar düşürülebilir. Ortalama kan basıncındaki düşüş %50'yi geçerse kandan O₂ ekstraksiyonunu da içeren kompensasyon mekanizmaları artık yeterli olmaz ve global veya fokal iske mi ortaya çıkar.⁴⁶ Bunun tersine, ortalama kan basıncında otoregülasyon eğrisinin üst sınırını geçecek şekilde ortaya çıkan artışlar beyin direnç arteriollerinde vazokonstriksiyona, segmenter vazodilatasyona, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışa ve multifokal beyin ödemine yani klinikte rastladığımız hipertansif ensefalopatiye yol açar.¹³ Akut iskemik inmede iskemik beyin dokusunda otoregülasyon ortadan kalkar. İske mik dokudaki damarlarda hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi güçlü vazodilatatör uyarıların etkisinde maksimal derecede vazodilatasyon gelişir. Ortaya çıkan bu vazomotor paralizi nedeniyle iskemik dokunun perfüzyon basıncı tamamen sistemik kan basıncına bağımlı hale gelir.¹⁵

Kronik hipertansiyonun tedavisi otoregülasyon eğrisinin normale dönmesini sağlayabilir.⁴⁶ Kan basıncını düşüren ilaçlar içinde serebral vazodilatasyona yol açan kalsiyum kanal inhibitörleri, sodyum Nitroprusid (sodium Nitroprussid), Dihidralazin (Dihydralazine) gibi ilaçlar otoregülasyonu ortadan kaldırılabılır.⁴⁸ Buna karşılık anjiotensin konverting enzim (angiotensine-converting enzyme) (ACE) inhibitörlerinin hem sağlıklı erişkinlerde¹² hem de hipertansiyonlu hastalarda³⁴ beyin otoregülasyonunda herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, hipertansiyon nedeniyle sağa kaymış oto-

regülasyon eğrisinin tekrar sola dönmesini sağlayabildikleri öne sürülmektedir.⁴⁶

Kronik hipertansiyon ne tip serebral damar lezyonlarına yol açar?

Kronik hipertansiyon ön planda arkus aortada, servikal büyük damarların proksimal segmentlerinde ve intrakranyal orta boy arterlerde aterosklerotik sürecin gelişimini hızlandırır. Preklinik aterosklerotik sürecin önemli bir göstergesi olan karotis arteri intima-media kalınlığının yıllar içinde gösterdiği artış yüksek kan basıncı ile bağımsız ve doğrudan ilişkilidir.²⁸ Dört yüz ile 700 mikronluk küçük penetran arterlerde oluşan mikroaterom plaklarının subkortikal küçük infarktüslere yol açtığı iyi bilinmektedir.¹⁷ Üç yüz mikrondan küçük penetran arterlerde hipertansiyon fibrinoid nekroz ve lipohyalinoza yol açar. Diğer bir morfolojik değişiklik de mikroanevrizma gelişimidir. Fibrinoid nekroz akut ve ciddi hipertansiyonun karakteristik lezyonudur; damar lümeninde mikrotrombüs gelişimine ve parenkimde peteşial hemorajilere yol açar.⁹ Lipohyalinoz damar lümeninde progressif daralma ve tıkanmaya yol açarak laküner infarktlerin gelişiminden sorumludur.¹⁶ Hipertansiyona bağlı beyin kanamalarının mikroanevrizmaların rüptürüne bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.⁴⁰

Epidemiolojik veriler

Kronik hipertansiyon inme için yaştan bağımsız değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür. Bu ilişki muhtemelen tüm inme tipleri için geçerlidir.⁵⁵ Tüm inmeler birlikte değerlendirildiğinde ilk inme sıklığı ile diastolik kan basıncı arasındaki ilişki doğrusaldır³¹ ve bu özellik en azından 8. dekada kadar anlamlı bir şekilde devam etmektedir.³⁹ İnme ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişki daha da sıkıdır,²⁶ inme riski artan nabız basıncı ile orantılı olarak artmaktadır.³⁶ Son yıllarda yüksek kan basıncının ve de özellikle yüksek sistolik kan basıncının inme dışında vasküler demansın da en önemli risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir.⁴¹

Birincil korunma ilaç çalışmaları

Kronik hipertansiyon tedavisi gerek genç gerekse de yaşlı hastalarda ilk inme sıklığında önemli bir azalmaya yol açar. Tedavi ile muhtemelen tüm inme tiplerinin sıklığı azalmaktadır.⁵⁶ Birincil korumada diüretik veya beta blokerlerle gerçekleştirilmiş 14 ilaç çalışmasını inceleyen ilk metaanaliz çalışması tedavi edilen hastalarda inme sıklığının %42 oranında azaldığını göstermiştir. Koroner olay riskinde azalma oranı ise yalnızca %14'tür.¹⁰ Diğer bir metaanaliz yaşlı hastaların da tedavi sonuçlarını gözden geçirmiş ve bu tedavinin inme riskini %34 azalttığını belirlemiştir.³² Tedaviyle sistolik kan basıncında sağlanan düşüşler de diastolik kan basıncındakine benzer şekilde inme riskinde %37, koroner hastalık riskinde %21 oranında azalmaya yol açmaktadır.²² Bu olumlu etki yalnızca sistolo-diastolik hipertansiyonda değil izole sistolik hipertansiyonun tedavisinde de ortaya çıkmaktadır.^{42,44} Kardiyovasküler komplikasyonlar dışında izole sistolik hipertansiyonun tedavisi demans sıklığını da plasebo gurubuna oranla yaklaşık %50 azaltmaktadır.⁴⁴ Çok ileri yaşlarda yani 8. dekadadan sonra hipertansiyon tedavisinin yararı konusunda bilgilerimiz yetersizdir. Şimdiye dek yapılmış randomize ilaç çalışmalarına alınmış 80 yaşından büyük 1670 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde tedavi ile inme sıklığında %34, majör kardiyovasküler olay ve konjestif kalp yetmezliği sıklığında da sırayla %22 ve %39 azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Bu yaş grubunda yapılacak olan ilaç çalışmalarının sonuçları alınana dek en azından bu yaş dönemine girmeden önce antihipertansif tedavi altında olan hastalarda bu tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

İkincil koruma ilaç çalışmaları

Yüksek kan basıncı ile tekrarlayıcı inme arasındaki ilişki çok iyi tanımlanmış değildir. Minör iskemik inmeli veya GİA'lı bir hasta popülasyonunda tekrarlayıcı inme riski ile diastolik veya sistolik kan basıncı değerleri arasındaki ilişkinin doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.⁵⁷ Bir metaanaliz çalışmasında in-

meli hastalarda hipertansiyon tedavisinin tekrarlayıcı inme açısından %30'a yakın bir göreceli risk azalması sağladığı gösterilmiştir.¹⁸ Sonuçları çok yakın zamanda yayınlanmış HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study) çalışması⁵⁰ konjestif kalp yetmezliği öyküsü olmayan yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hasta gruplarında (koroner arter hastalığı, inme, diabet, periferik arter hastalığı) ACE inhibityonunun koroner olaylar ve diabetik komplikasyon riski dışında inme riskinde de önemli bir azalmaya yol açtığını kesin olarak ortaya koymuştur. Bu çalışmanın kayda değer en önemli yönü bu olumlu etkinin normotensif hastalarda da ortaya çıkmasıdır. PROGRESS çalışması HOPE çalışmasına benzer bir çalışmadır. Bu çalışmada iskemik, hemorajik veya GİA öyküsü olan normo veya hipertansif inmeli hastalarda ACE inhibityonunun etkinliği araştırılmaktadır.³⁸

Akut inmeli hastada hipertansiyon

Akut inme nedeniyle acil kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %75'inde kan basıncı yüksektir ve bu olguların %50'sine yakın bir bölümünde hipertansiyon anamnezi vardır.^{6,37} En yüksek basınç değerleri inmenin erken döneminde hastaneye başvuran hastalarda, hipertansiyon anamnezi olan hastalarda ve hemorajik inmeli olgularda saptanır.^{7,20,24} Hastaların büyük bir bölümünde kan basıncı değerleri yaklaşık 4-10 gün içinde kendiliğinden belirli ölçülerde düşüş gösterir. En belirgin düşüş başlangıçta en yüksek kan basıncı değerleri olan hastalarda görülür.^{6,23,54} Gözlem çalışmaları, inmenin akut döneminde saptanan yüksek kan basıncı değerleri ile prognoz arasındaki ilişki açısından tartışmalı sonuçlar ortaya koymuştur. Birçok çalışmada kısa dönem prognoz ile kan basıncı değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.^{1,14} Yüksek kan basıncı değerlerinin prognozu olumsuz olarak etkilediği gözlemlenen çalışmaların^{5,8,29,30} yanı sıra, hipotansif hastalarda da prognozun kötü olabileceğine dair ciddi literatür verileri vardır.³⁵

İnmenin akut döneminde gözlemlenen hipertansiyon tedavi edilmeli midir?

Akut iskemik inme

İnmenin akut döneminde antihipertansif tedavi endikasyonları tartışmalıdır. Tedavi lehine öne sürülen en önemli gerekçeler hipertansiyon tedavisinin iskemik inmede infarkt dokusunda ödem gelişimini baskılayacağı, hemorajik dönüşüm riskini azaltacağı ve de inmeyle beraber hipertansiyona bağlı gelişebilecek ciddi diğer hedef organ hasarlarını önleyeceğidir.⁴³ İskemik inmenin hiperakut döneminde yüksek kan basıncının tedavi edilmemesi gerektiği görüşünü savunanlar söz konusu hiperakut dönemde zaten kronik hipertansiyon nedeniyle sağa kaymış serebral otonöregülasyon eğrisi varlığında, otonöregülasyonu bozulmuş iskemik penumbra dokusunda sistemik basıncın düşürülmesi ile ortaya çıkacak hipoperfüzyonun infarkt volümünde artışa neden olacağını öne sürmektedirler.⁵⁹ Öne sürülen tüm bu teorik kaygıları destekler herhangi bir direkt kontrollü çalışma yapılmamıştır. Bu konuda objektif veriler sunacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tip çalışmalar yapılana ve sonuçları alınana dek ciddi hipertansiyon (sistolik >220-230, diastolik >130-140 mm Hg), hipertansif ensefalopati, konjestif kalp yetmezliği, miyokard iskemisi ve aort disseksiyonu gibi mutlak tedavi gerektiren hipertansiyon acilleri dışında inmenin akut döneminde en azından ilk 72 saat, eğer mümkünse de ilk bir-iki hafta süresince hipertansiyona müdahale etmemek temkinli bir yaklaşım olacaktır.^{2,49,4} Hiperakut dönemde antihipertansif tedavi uygulanacaksa etkisi önceden tahmin edilemeyecek kontrolsüz hipotansiyona yol açabilen sublingual Nifedipin'den (Nifedipine) kaçınmak gerekir. Bu dönemde en rahat kullanılacak ilaç istenildiği gibi titre edilip kontrollü hipotansiyona yol açabilecek, bir alfa ve beta bloker olan Labetolol'dür. Alternatif olarak satler içinde etkili olacak şekilde oral Captopril veya oral Nifedipine kullanılabilir. Daha hızlı etki hedefleniyorsa Captopril çığnetilebilir. Bu dönemde parenteral tedaviden olabildiğince

kaçınılmalıdır ancak gereken durumlarda sodyum Nitroprussid kullanılabilir.

Akut hemorajik inme

Akut dönemde saptanan yüksek kan basıncı değerleriyle intraserebral hemoraji arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. En önemli kaygılardan biri akut dönemde saptanan yüksek kan basıncının kanama tekrarına veya beyin ödemeine yol açabileceği ve bu nedenle de prognozu kötüleştirebileceğidir. Bazı retrospektif çalışmalarda erken dönemde saptanan yüksek basınç değerleri ile kötü prognoz arasında bir korrelasyon olduğu öne sürülmüştür.^{11,51} Primer hipertansif intraserebral kanamaların akut döneminde kanama tekrarı ve buna bağlı hematoma volümünde artışın prognozla ilişkili olduğu ve hipertansiyonun akut dönemde kanama tekrarına yol açabileceği düşünülmektedir.²⁵

Hemorajik inmeli hastalarda akut dönemde antihipertansif tedavinin etkisini araştıran tek prospektif randomize ancak kör olmayan çalışma 1962 yılında yapılmıştır.³³ Daha yakın dönemlerde yapılan çalışmalar retrospektiftir ve sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada hemorajik inmeden sonraki ilk 6 saat içinde hipertansiyonu tedavi edilen hastaların prognozu tedavi edilmeyenlere oranla daha iyi bulunurken,¹¹ diğer bir çalışmada kanamanın ilk 24 saatinde prognozla yakından ilişkili olduğu bilinen bilinç durumu ve kanama hacmi gibi değişkenlerden bağımsız olarak ortalama kan basıncında gözlenen düşüş hızının artmış mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁷

Günümüzde elimizdeki bu sınırlı verilerle hemorajik inmeli hastalarda antihipertansif tedavinin yerini belirlemek mümkün değildir. Antihipertansif tedavinin prognoz üzerindeki etkisinin yanı sıra kanama tekrarını önlemedeki yeri geniş kontrollü çalışmalarla ortaya konulmalıdır. Bu tip çalışmalardan sonuç alınana dek uyanık hastada sistolik kan basıncının 180 mmHg'yi, diastolik kan basıncının da 105 mmHg'yi aştığı durumlarda bilinç takibi yapılarak tedaviye başlanması önerilebilir. Bilinci kapalı hastalarda ideal şartlarda intrakranyal

basınç monitorizasyonu yaparak tedaviyi düzenlemek gerekecektir. Bunun yapılamadığı durumlarda daha konservatif davranmak doğru olacaktır.

Subaraknoid kanama

Subaraknoid kanamalı hastaların yaklaşık %50'sinde akut dönemde hipertansiyon saptanır; bunların ancak %20-25'inde önceden bilinen bir hipertansiyon anamnezi vardır. Bu hastaların büyük bölümünde kan basıncı değerleri birkaç gün içinde normale döner.³ Akut dönemde hipertansiyonun SAK'lı hastada kanama tekrarına yol açabileceği öne sürülebilir,⁵² ancak bu hipertansiyonun tedavisi kanama tekrarını önleyebilirse de mortaliteyi düşürmemektedir.⁵³ Öte yandan SAK'ın komplikasyonlarından biri olan vazospazm döneminde uygulanacak antihipertansif tedavi iskemik komplikasyon riskini arttırabilir.⁵⁸ Yeniden kanamanın BT ile saptandığı ve hastaların hipertansiyon açısından tedavi edildiği bir retrospektif çalışmada yeniden kanama sıklığında bir düşüş kaydedilirken, muhtemelen vazospazma bağlı gelişen serebral infarkt sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.⁵⁸ Hipertansiyon tedavisinden kaçınmak ve sıvı alımını arttırmak SAK'lı hasta popülasyonunda infarkt riskini azaltmaktadır.²¹ Bütün bu bulgular SAK'ın akut döneminde gözlemlenen yüksek kan basıncı değerlerinin muhtemelen reaktif olduğunu düşündürmektedir. Yüksek kan basıncı değerleri önce kanama nedeniyle artan intrakranial basınç, daha sonra da ortaya çıkan vazospazm nedeniyle gelişmektedir. Bu veriler ışığında SAK'ta önceden normotansif olduğu bilinen hastalarda ve vazospazm saptanmış olgularda kan basıncının düşürülmemesi önerilmektedir. Antihipertansif tedavinin SAK'lı hastada çok yüksek kan basıncı değerleri varlığında veya klinik ve/veya laboratuvar diğer hipertansiyona bağlı akut hedef organ hasarı durumlarında uygulanması önerilebilir. Tedavi uygulanan durumlarda ortalama sistemik kan basıncının, bazal değerinin %25'i gibi bir oranında düşürülmesi hedeflenmelidir. Genel pratikte birçok hastada yalnızca sedasyon ve

etkin ağrı kontrolü ile kan basıncındaki ani ve önemli yükselmeler büyük ölçüde engellenebilir. Vazospazma yönelik kan basıncını arttırmaya yönelik girişimler ancak anevrizma klistendikten sonra uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adams GF. Prospects for patients with strokes, with special reference to the hypertensive hemiplegic. *Br Med J* 1965;ii: 253-259.
2. Adams HP, Brott TG, Crowell RM. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994;90:1588-1601.
3. Artiola I, Fortuny L, Adams CB. Surgical mortality in an aneurysm population: effect of age, blood pressure, and preoperative neurological state. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980;43:879-882.
4. Bath FJ, Bath PMW. What is the correct management of blood pressure in acute stroke? The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:205-213.
5. Bourestom NC. Predictors of long term recovery in cerebrovascular disease. *Arch Phys Med Rehab* 1967;48:415-419.
6. Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986;17:861-864.
7. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991;22:527-530.
8. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993;24:1372-1375.
9. Chester EM, Agauranolis DP, Bauker BQ. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 1978;28:928-939.
10. Collins R, Peto R, Mc Mahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
11. Dandapani B, Suzuki S, Kelley REC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:21-24.
12. Demolis P, Carville C, Giudicelli JF. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, Lisinopril, on cerebral blood flow autoregulation in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:373-380.
13. Dinsdale HB. Hypertensive encephalopathy. *Neurol Clinics* 1983;1:3-16.
14. Droller H. The outlook in hemiplegia. *Geriatrics* 1965;20:630-636.

15. Fieschi C, Agnoli A, Battistin N. Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology* 1968;18:1166-1179.
16. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1969;12:1-15.
17. Fisher CM. Capsular infarcts. The underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 1979;36: 65-73.
18. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive interventional trials) Project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: Gathering the evidence. *Stroke* 1997;28:2557-2562.
19. Gueyffier F; Bulpitt C; Boissel JP. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353:793-796.
20. Harper G, Castleden C, Potter J. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994;25:1726-1729.
21. Hasan D, Vermeulen M, Wijckicks EFM. Effect of fluid intake and antihypertensive treatment on cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1511-1515.
22. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiological studies and randomised controlled trials. *Am Heart J* 1999;138:211-219.
23. Jansen P, Schulte B, Poels E. Course of blood pressure after cerebral infarction and transient ischaemic attack. *Clin Neurol Neurosurg* 1987;89:243-246.
24. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO. Factors influencing blood pressure in acute stroke. The Copenhagen Stroke Study (abstract). *Cerebrovasc Dis* 1998;8(suppl 4):10.
25. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997;28: 2370-2375.
26. Keli S, Bloemberg B, Kromhout D. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: the Zutphen study. *Stroke* 1992;23:347-351.
27. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999;27(3):447-448.
28. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34:51-56.
29. Marquarsden J. The natural history of acute cerebrovascular disease: a retrospective study of 769 patients. *Acta Neurol Scand* 1969;45(suppl 38):118-124.
30. Marshall J, Shaw DA. The natural history of cerebrovascular disease. *Br Med J* 1959;i:1614-617.
31. Mc Mahon S . Blood pressure, stroke and coronary heart disease, Part I: Effects of prolonged differences in blood pressure. Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
32. Mc Mahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: Reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Med Biol* 1994;4:265-271.
33. Meyer JS, Bauer RB. Medical treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology* 1962;12:36-47.
34. Minematsu K, Yamaguchi T, Tsuchiya M. Effects of angiotensine converting enzyme inhibitor (Captopril) on cerebral blood flow in hipertensive without a history of stroke. *Clin. Exper Theory Practice* 1987;A9(2&3):551-557.
35. Mitchinson MJ. The hypotensive stroke. *Lancet* 1980;Feb 2:244-246.
36. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the presence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? *Am J Hypertens* 1997;10(6):634-639.
37. Oppenheimer S, Hachinski V. Complications of acute stroke. *Lancet* 1992;339:721-724.
38. PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in March 1997.. *Journal of Human Hypertension* 1998;12:627-629.
39. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
40. Ross-Russel RW. Observations on intracerebral aneurysms. *Brain* 1963;86:425-442.
41. Seux M.L, Thijs L, Forette F. Isolated systolic hypertension and cognitive function in the aged. Experience of the Syst-Eur study. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1997;90:1169-1172.
42. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
43. Spence JD, del Maestro RF. Hypertension in acute ischemic strokes. *Treat. Arch Neurol* 1985;42:1000-1002.
44. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *American Journal of Cardiology* 1998;82:20R-22R.
45. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973;1:507-510.
46. Strangaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying effect of pro-

- ged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug induced hypotension. *Circulation* 1976;53: 720-727.
47. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15: 413-416.
48. Strandgaard S, Paulson OB. Hypertensive disease and the cerebral circulation. In: Laragh JH and Breuner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New-York: Raven Press Ltd, 1990; 399-417.
49. The European Ad Hoc Consensus Group. Optimizing intensive care in stroke: a European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:113-128.
50. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Eng J of Med* 2000;342:145-153.
51. Terayama Y, Tanahashi N, Fukuuchi Y. Prognostic value of admission blood pressure in patients with intracerebral hemorrhage. *Keio Cooperative Stroke Study*. *Stroke* 1997;28:1185-1188.
52. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1981;9:506-513.
53. Torner JC, Nibbelink DW, Burmeister LF. Statistical comparisons of end results of a randomised treatment study. In: Sahl AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-Report of the Cooperative Study*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1981;249-275.
54. Wallace J, Levy L: Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981;246:2177-2180.
55. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994;344:101-106.
56. Welthton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994;344:101-106.
57. UK TIA Study Group. The United Kingdom transient ischemic attack (UKTIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
58. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Murray GD. The effects of treating hypertension after aneurysmal subarachnoidal hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92:111-117.
59. Yatsu FM, Zivin J. Hypertension in acute ischaemic strokes. Not to treat. *Arch Neurol* 1985;42:999-1000.

