

**I Katedra i Klinika Kardiologii
Gdański Uniwersytet Medyczny**



**Ocena zaburzeń rytmu serca, zmienności rytmu zatokowego,
funkcji naczyń oraz wybranych biomarkerów u pacjentów
z udarem mózgu jako elementy oceny ryzyka
sercowo-naczyniowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Autor: lek. Izabela Karolina Pisowodzka
Promotor: dr hab. med. Marcin Gruchała, prof. nadzw. GUMed**

Gdańsk 2015

Podziękowania:

*Pragnę podziękować mojemu promotorowi,
Panu Profesorowi Marcinowi Gruchale,
za wsparcie, pomoc i życzliwość
podczas powstawania tej publikacji.*

Izabela Karolina Pisowodzka

Dedykacja:

Publikację tę dedykuję moim Kochanym Rodzicom

Spis treści

1	Wykaz skrótów	6
2	Wstęp.....	9
2.1	Wprowadzenie i definicja udaru mózgu.....	9
2.2	Epidemiologia udarów mózgu	10
2.3	Etiologia i klasyfikacja udarów.....	10
2.4	Kliniczna ocena ciężkości udaru i niepełnosprawności po udarze	12
2.5	Czynniki ryzyka udaru	13
2.6	Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w udarze mózgu.....	14
2.6.1	Nieprawidłowości ciśnienia tętniczego	15
2.6.2	Zaburzenia rytmu serca i zmiany w elektrokardiogramie	15
2.6.3	Kardiomiopatia Takotsubo oraz inne nieprawidłowości	17
2.7	Wybrane biomarkery sercowe w udarze mózgu.....	18
2.7.1	Troponiny.....	18
2.7.2	Izofорма sercowa kinazy kreatynowej.....	19
2.7.3	Mózgowy peptyd natriuretyczny.....	20
2.8	Zmienność rytmu serca	21
2.8.1	Podstawy fizjologiczne zmienności rytmu serca	21
2.8.2	Analiza czasowa HRV	23
2.8.3	Analiza częstotliwościowa HRV	24
2.8.4	HRV w udarze mózgu.....	26
2.9	Sztywność tętnic	27
2.9.1	Sztywność tętnic w udarze mózgu	29
2.10	Uzasadnienie podjęcia badań.....	30
3	Cel pracy	32
4	Materiał i metody	33
4.1	Rekrutacja pacjentów	33
4.2	Plan badania	34
4.2.1	Analiza holterowska	35
4.2.2	Analiza fali tętna przy pomocy fotopletyzmo grafu	36
4.2.3	Badania laboratoryjne	37
4.3	Analiza czynników ryzyka	38
4.4	Ocena wewnątrzszpitalna.....	39
4.5	Obserwacja 6-miesięczna	40
4.6	Analiza statystyczna.....	41
5	Wyniki	42
5.1	Charakterystyka badanej populacji	42
5.2	Lokalizacja, etiologia i klasyfikacja udaru	44
5.2.1	Leczenie trombolityczne.....	49
5.3	Powikłania udaru w okresie wewnątrzszpitalnym	50
5.4	Wartości ciśnienia tętniczego.....	53
5.5	Biomarkery sercowe	53
5.5.1	Troponina I.....	53
5.5.2	Izofорма sercowa kinazy kreatynowej	57
5.5.3	BNP	58
5.6	Zaburzenia rytmu serca	67
5.7	Częstość rytmu zatokowego oraz parametry zmienności rytmu zatokowego	69

5.8	Funkcja naczyń.....	80
5.9	Ocena neurologiczna– punktacja wg NIHSS i mRS	86
5.10	Długość hospitalizacji.....	90
5.11	Ocena odległych powikłań udaru oraz zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej.....	95
6	Dyskusja	99
6.1	Czynniki ryzyka.....	99
6.2	Biomarkery sercowe	100
6.2.1	Troponiny.....	100
6.2.2	CK-MB	101
6.2.3	BNP	102
6.3	Zaburzenia rytmu.....	104
6.4	Częstość i zmienność rytmu zatokowego.....	105
6.5	Sztynność tętnic	109
6.6	Ocena neurologiczna	110
6.7	Obserwacja wewnątrzszpitalna i odległa	113
7	Podsumowanie najważniejszych wyników	115
8	Wnioski	118
9	Streszczenie	119
10	Summary.....	126
11	Wykaz tabel i rycin.....	133
11.1	Spis tabel.....	133
11.2	Spis rycin	135
12	Piśmiennictwo	137

1 Wykaz skrótów

AF – ang. *atrial fibrillation*, migotanie przedsionków

AUN – autonomiczny układ nerwowy

BMI – ang. *body mass index*, wskaźnik masy ciała

BNP – ang. *Brain Natriuretic Peptide*, mózgowy peptyd natriuretyczny

BP – ang. *blood pressure*, ciśnienie tętnicze krwi

CHF – ang. *chronic heart failure*, przewlekła niewydolność serca

CK-MB – ang. *creatinine kinase myocardial band*, izoforma sercowa kinazy kreatynowej

CRP – ang. *C-reactive protein*, białko C-reaktywne

DBP – ang. *diastolic blood pressure*, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

DVP – ang. *digital volume pulse*, objętość fali tętna

EKG – elektrokardiogram

ESC – ang. *European Society of Cardiology*, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FFT – ang. *fast Fourier transform*, szybka transformata Fouriera

GUMed – Gdański Uniwersytet Medyczny

HF – ang. *high frequency*, składowa mocy widma zmienności rytmu serca wysokich częstotliwości

HF n.u. – ang. *high frequency*, względna moc widma HRV w zakresie HF w jednostkach znormalizowanych

HGB – hemoglobina

HR – ang. *heart rate*, częstość akcji serca

HRV – ang. *heart rate variability*, zmienność rytmu zatokowego

IFG – ang. *impaired fasting glucose*, nieprawidłowa glikemia na czczo

IGT – ang. *impaired glucose tolerance*, nieprawidłowa tolerancja glukozy

LACI – ang. *Lacunar Stroke Infarct*, udar lakunarny

LF – ang. *low frequency*, składowa mocy widma zmienności rytmu serca niskich częstotliwości

LF/HF – stosunek mocy widma zmienności rytmu serca niskich częstotliwości do mocy widma wysokich częstotliwości

LF n.u. – ang. *low frequency*, względna moc widma HRV w zakresie LF w jednostkach

znormalizowanych

LK – lewa komora serca

LV – ang. *left ventricle*, lewa komora

LVEF – ang. *left ventricle ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory

MBP – ang. *mean blood pressure*, średnie ciśnienie tętnicze

MCA – ang. *middle cerebral artery*, tętnica środkowa mózgu

meanRR (RR) – średni odstęp RR

Me – mediana

MR – ang. *magnetic resonance*, tomografia rezonansu magnetycznego

mRS – ang. *modified Rankin Scale*, zmodyfikowana skala Rankina

NIHSS – ang. *National Institutes of Health Stroke Scale*, Skala Udarowa Narodowych Instytutów Zdrowia

NN – ang. *normal-to-normal*, odstęp RR rytmu zatokowego

NN50 – ang. *the number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms*, liczba różnic między kolejnymi odstępami NN większych niż 50 ms

NSTEMI – ang. *non-ST segment elevation myocardial infarction*, zawał serca bez uniesienia odcinka ST

nsVT – ang. *nonsustained ventricular tachycardia*, nietrwały częstoskurcz komorowy

OCSF – ang. *Oxfordshire Community Stroke Project*, oksfordzka klasyfikacja zespołów udarowych

PACI – ang. *Partial Anterior Circulation Stroke Infarct*, udar dotyczący krążenia przedniego niecałkowity

pNN50 – ang. *the proportion of NN50 divided by total number of NNs*, odsetek różnic między kolejnymi odstępami NN większych niż 50 ms w całym zapisie

POCI – ang. *Posterior Circulation Stroke Infarct*, udar dotyczący krążenia tylnego

PPT – ang. *Peak-to-Peak Time*, czas przejścia fali tętna przez duże naczynia wpływającego od szczytu fali skurczowej do szczytu składowej rozkurczowej

PSD – ang. *power spectral density*, gęstość mocy widma

PVC – ang. *premature ventricular contraction*, przedwczesne pobudzenia komorowe

PWV – ang. *pulse wave velocity*, prędkość fali tętna

RI – ang. *Reflection Index*, wskaźnik odbicia

RMSSD – ang. *root mean square of successive differences*, pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN

rtPA – ang. *recombinant tissue Plasminogen Activator*, rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu, alteplaza

SAH – ang. *subarachnoidal haemorrhage*– krwawienie podpajęczynówkowe

SBP – ang. *systolic blood pressure*, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

SDANN – ang. *standard deviation of averaged NN intervals*, odchylenie standardowe średnich wartości odstępu NN wyliczonych w krótkich odcinkach czasowych

SDNN – ang. *the standard deviation of NN intervals*, odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów NN

SDNNi – ang. *SDNN index*– *mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-minute segments of the entire recording*, średnia odchyżeń standardowych w 5-minutowych odcinkach NN w obrębie zapisu 24-godzinnego

SI – ang. *Stiffness Index*, wskaźnik sztywności tętnic

SSS – ang. *Scandinavian Stroke Scale*, skandynawska skala udarowa

SVPC – ang. *supraventricular premature complex*, przedwczesne pobudzenie nadkomorowe

TACI – ang. *Total Anterior Circulation Stroke Infarct*, udar dotyczący krążenia przedniego całkowity

TIA – ang. *Transient Ischaemic Attack*, przemijające niedokrwienie mózgu

TINN – ang. *triangular interpolation of NN*, trójkątna interpolacja odstępów NN

TK – tomografia komputerowa

TnI – ang. *Troponin I*, troponina I

TP – ang. *total power*, moc całkowita widma zmienności rytmu serca

VLF – ang. *very low frequency*, składowa mocy widma zmienności rytmu serca bardzo niskich częstotliwości

VT – ang. *ventricular tachycardia*, częstoskurcz komorowy

WBC – ang. *White Blood Cells*, krwinki białe

2 Wstęp

2.1 Wprowadzenie i definicja udaru mózgu

W ostatnich latach rośnie liczba pacjentów z ostrym udarem mózgu, szczególnie w grupie chorych już obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. Ostremu udarowi mózgu często towarzyszą zmiany i zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym dotyczące funkcji mięśnia sercowego, częstości i zaburzeń rytmu serca oraz funkcji naczyń. Przekłada się to także na zaburzenia metaboliczne oraz wzrost niektórych biomarkerów sercowych.

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1970r. udar mózgu to „zespół kliniczny charakteryzującym się nagłym pojawieniem się ogniskowych lub globalnych zaburzeń czynności mózgowia, które– jeżeli nie doprowadzą wcześniej do zgonu, utrzymują się dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa”[32].

W 2013 roku zespół ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego wydał dokument, w którym opublikował definicję udaru mózgu na XXI wiek[32,109]. Konsensus ekspertów wynikał z braku spójności nazewnictwa zarówno w codziennej praktyce klinicznej jak i w badaniach klinicznych oraz w zakresie zdrowia publicznego. Wg tej propozycji udar mózgu to: „Zawał ośrodkowego układu nerwowego oznacza śmierć komórek mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki spowodowaną niedokrwieniem i rozpoznaną na podstawie:

- neuropatologicznych, neuroobrazowych lub innych obiektywnych objawów ogniskowego niedokrwiennego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w określonym obszarze unaczynienia, lub
- klinicznych objawów ogniskowego niedokrwiennego uszkodzenia mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki, utrzymujących się >24 godziny lub do zgonu pacjenta, pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn”.

Udar niedokrwienny zdefiniowano jako „epizod zaburzenia funkcji neurologicznych spowodowany ogniskowym zawałem mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki”. Definicja ta pozwala na rozpoznanie udaru nawet wówczas, gdy ogniskowe objawy neurologiczne utrzymują się poniżej 24 godzin. Dotyczy to m.in. pacjentów, u których zaobserwowano wycofanie się deficytów neurologicznych pod wpływem leczenia trombolitycznego.

2.2 Epidemiologia udarów mózgu

Udar mózgu jest trzecią pod względem częstości, po chorobach układu krążenia i nowotworach, przyczyną zgonów w krajach wysokorozwiniętych[126]. W Polsce rocznie rejestruje się około 60 000 nowych zachorowań na udar, a współczynnik zapadalności wynosi około 175/100 000 u mężczyzn i 125/100 000 u kobiet[108,126]. Pomimo ogromnego postępu w diagnostyce i leczeniu, a także w organizacji opieki medycznej, ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu jest nadal duże. Śmiertelność z powodu udaru mózgu w ciągu roku w Polsce wg badania WHO MONICA wynosiła 40% u mężczyzn i 44% u kobiet[5,128]. Udar mózgu jest także główną przyczyną trwałego kalectwa i niesamodzielności u osób dorosłych. Powoduje wystąpienie otępienia i padaczki u osób w podeszłym wieku oraz depresji. Zmiany demograficzne, m.in. starzenie się społeczeństwa, powodują zwiększenie zarówno zapadalności jak i chorobowości z powodu udaru[49]. Ma to implikacje społeczne i ekonomiczne, dlatego tak ważna jest szybka identyfikacja chorych z udarem mózgu i wdrożenie właściwego leczenia, a wcześniej świadomość społeczna objawów udaru, czynników ryzyka i odpowiednia profilaktyka.

2.3 Etiologia i klasyfikacja udarów

Istnieje wiele podziałów i klasyfikacji udaru w zależności od patomechanizmu, etiologii, zespołu objawów neurologicznych i wykładników neuropatologicznych.

Ze względu na patomechanizm udaru mózgu możemy podzielić na:

- niedokrwienny (80–85%)
- krwotoczny (15%), w tym:
 - krwotok śródmózgowy (10%)
 - krwawienie podpajęczynówkowe (5%)
- inny (5%)[36,126].

Rodzaj i etiologia udaru niedokrwiennego mózgu determinuje dalsze postępowanie i ma znaczenie rokownicze. Dlatego też wykonuje się pilne badanie obrazowe mózgu – tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny[49,53] celem odróżnienia udaru niedokrwiennego od krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz wykluczenia innych chorób, w tym naśladujących udar mózgu, a także szybkiej selekcji chorych kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego w dopuszczalnym oknie czasowym[47,115].

Duże udary półkulowe powstałe na skutek zmian w dużych tętnicach domózgowych mają gorsze rokowanie niż udary lakunarne spowodowane zmianami w małych tętnicach domózgowych[9]. Z kolei prawdopodobieństwo nawrotu udaru jest większe u pacjentów z zatorowością sercowopochodną niż w innych typach udarów. Chorzy z poszczególnymi typami udaru mogą odnieść korzyści z leczenia zabiegowego, przeciwplatekowego czy przeciwkrzepliwego[34]. Te cechy zdeterminowały powstanie klasyfikacji udaru niedokrwiennego mózgu TOAST[1,52] wyróżniającej pięć podtypów udaru niedokrwiennego mózgu w zależności od przyczyny– tabela 1.

Tabela 1. Etiologia udarów niedokrwiennych– klasyfikacja TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) wraz z częstością występowania[119]

	ETIOLOGIA UDARU	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA
1	Udar spowodowany zmianami w dużych tętnicach domózgowych (LAA– <i>large artery atherosclerosis</i>)	16%
2	Udar spowodowany zmianami w małych tętnicach domózgowych (SVO– <i>small-vessel occlusion</i>)	17%
3	Udar spowodowany zatorami pochodzenia sercowego (CE– <i>cardioembolism</i>)	30%
4	Udar o innej etiologii (UO– <i>other determined origin</i>)	2%
5	Udar o nieokreślonej przyczynie (UE– <i>undetermined etiology</i>) zidentyfikowane dwie lub więcej przyczyny, negatywny wynik diagnostyki lub nieukończona diagnostyka	35%

Klasyfikacja zespołów udarowych wg OCSF (*Oxfordshire Community Stroke Project Classification*)[8,9] wyróżnia 4 typy udarów– tabela 2. Na podstawie oceny klinicznej określone są jako zespół (S– *Syndrome*, zespół), a dysponując badaniem neuroobrazującym doprecyzowane jako zawał (I– *Infarct*, zawał) lub krwotok (H– *Haemorrhage*, krwotok).

Klasyfikacja ta umożliwia wnioskowanie o rodzaju tj. zawał lub krwotok, i podłożu udaru– np. obecność lub brak istotnej zmiany miażdżycowej w tętnicach szyjnych, koreluje ona ponadto z objętością ogniska zawałowego. Wielu badaczy posługując się klasyfikacją Oxfordzką udowodniła jej znaczenie rokownicze. Nie obserwowano istotnych różnic w profilu czynników ryzyka między grupami, natomiast w grupie pacjentów z TACI w porównaniu z pozostałymi trzema typami obserwowano cięższy przebieg udaru, więcej powikłań, dłuższy czas hospitalizacji, większy stopień niesprawności i wyższą śmiertelność[104].

Tabela 2. Klasyfikacja niedokrwiennych zespołów udarowych wg OCSF (*Oxfordshire Community Stroke Project*) wraz z częstością występowania[8–10]

	TYP UDARU	ODSETEK PACJENTÓW(%)
1	TACI (<i>total anterior circulation infarct</i>)– obszar niedokrwienia obejmujący większość lub całe krążenie przednie	17%
2	PACI (<i>partial anterior circulation infarct</i>)– obszar niedokrwienia obejmujący część krążenia przedniego	34%
3	LACI (<i>lacunar infarct</i>)– udar lakunarny: drobne ogniska w obszarze unaczynienia przez tętnice przeszywające w jądrach podstawy, wzgórzu i torebce wewnętrznej oraz inne drobne ogniska leżące w półkulach mózgu, zwłaszcza w obszarze podkorowym nazywane też <i>lacunar-like</i>	25%
4	POCI (<i>posterior circulation infarct</i>)– obszar niedokrwienia obejmujący krążenie tylne	24%

2.4 Kliniczna ocena ciężkości udaru i niepełnosprawności po udarze

Kliniczna ciężkość udaru jest oceniana zwykle za pomocą zwalidowanych skal neurologicznych– skali udarowej Narodowych Instytutów Zdrowia (NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*)[3,24,40] lub skandynawskiej skali udarowej (SSS, *Scandinavian Stroke Scale*)– tabela 3.

Tabela 3. Ciężkość udaru wg skali udarowej Narodowych Instytutów Zdrowia (NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*)

PUNKTY	CIĘŻKOŚĆ UDARU
0	Bez objawów udaru
1–4	Mały udar
5–15	Umiarkowany udar
16–20	Umiarkowany do ciężkiego udar
21–42	Ciężki udar

Wśród skal oceniających stopień niesprawności i zależności w zakresie codziennych czynności u osób po przebytym udarze mózgu bardzo użyteczne są: zmodyfikowana skala Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*)[51,105,107,123]– tabela 4, i wskaźnik Barthela (BI, *Barthel Index*).

Tabela 4. Zmodyfikowana skala Rankina

PUNKTACJA	OPIS
0	Brak objawów
1	Objawy niewymagające zmiany stylu życia
2	Niesprawność nieznaczego stopnia; chory nie jest w stanie wykonywać wszystkich czynności, które wykonywał przed zachorowaniem, ale jest zupełnie samodzielny — nie wymaga pomocy
3	Umiarkowana niesprawność; pacjent chodzi samodzielnie, wymaga niewielkiej pomocy w zakresie czynności dnia codziennego
4	Pacjent wymaga znacznej pomocy w zakresie czynności dnia codziennego, nie chodzi
5	Pacjent wymaga stałej opieki w dzień i nocą, leżący
6	Zgon

Niezależność funkcjonalna (*Functional independency*) = punkty 0, 1, 2

Zależność funkcjonalna (*Functional dependency*) = punkty 3, 4, 5; Zgon (*Death*) = 6 punktów[48]

2.5 Czynniki ryzyka udaru

Współwystępowanie udaru i choroby niedokrwiennej serca jest częste, ponieważ w obu jednostkach chorobowych zwykle współistnieje miażdżyca spowodowana obecnością tych samych czynników ryzyka, wśród których wyróżniamy czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do powszechnych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego należą między innymi: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca[69] i stan przedcukrzycowy, palenie tytoniu, otyłość, w tym otyłość brzuszna, brak wysiłku fizycznego. Najważniejszym z nich jest nadciśnienie tętnicze. W badaniu INTERSTROKE analizowano wpływ poszczególnych czynników ryzyka oraz ich kombinacji celem identyfikacji tych najsilniej wpływających na ryzyko populacyjne (PAR) występowania wszystkich oraz poszczególnych typów udarów. Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze w połączeniu z paleniem tytoniu, współczynnikami pas–biodra, dietą i aktywnością fizyczną było odpowiedzialne za 83,4% wszystkich udarów łącznie, 89,6% udarów krwotocznych oraz 81,8% udarów niedokrwienych[99]. W badaniu PROGRESS w ciągu czteroletniej obserwacji udowodniono z kolei, że u osób leczonych hipotensyjnie obniżeniu ciśnienia tętniczego średnio o 9/4 mmHg towarzyszyła redukcja ryzyka udaru o 28%, w tym udaru niedokrwienego o 24%, a udaru krwotocznego o 50% w porównaniu z grupą kontrolną[27,141].

Częstość chorób sercowo-naczyniowych rośnie wraz z wiekiem, który jest najistotniejszym niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka. Do pozostałych czynników ryzyka

z tej grupy należą: płeć, rasa i czynniki genetyczne, w tym przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego w wywiadach rodzinnych[37,110].

W badaniu Framingham analizowano wpływ choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz niezastawkowego migotania przedsionków, na częstość występowania udarów w grupie 5 070 uczestników w trakcie 34 lat obserwacji. Porównując z grupą kontrolną bez tych obciążeń stwierdzono, że ryzyko udaru było ponad dwukrotnie wyższe u chorych z chorobą wieńcową, ponad trzykrotnie wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym i ponad czterokrotnie wyższe u chorych z niewydolnością serca. Najważniejszym kardiogenym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu okazało się migotanie przedsionków, które odpowiadało za około 20% udarów i zwiększało ryzyko wystąpienia udaru co najmniej pięciokrotnie. U osób obciążonych chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca migotanie przedsionków zwiększało ryzyko udaru dwukrotnie u mężczyzn i trzykrotnie u kobiet[138].

2.6 Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w udarze mózgu

Mózg i serce są nierozdzielnie połączone. Mózg reguluje wszystkie funkcje ustroju pod kontrolą woli lub niezależnie od niej. Poprzez autonomiczny układ nerwowy układ sercowo-naczyniowy także podlega tej kontroli. W warunkach fizjologicznych, w ciągu sekund, w zależności od aktualnego stanu tj. spoczynek bądź wysiłek fizyczny, stres, emocje, układ sercowo-naczyniowy dostosowuje się poprzez częstość rytmu serca, napięcie naczyń, odpowiedni rzut minutowy. Udarowi mózgu często towarzyszą zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, które mogą mieć poważne konsekwencje oraz pogarszać rokowanie pacjenta, i odpowiadają za prawie 20% zgonów w tej grupie chorych[20,118]. Wśród tych odchyśleń występują zaburzenia rytmu serca, uszkodzenie mięśnia sercowego, zaburzenia hemodynamiczne, które mogą znajdować swoje odbicie w elektrokardiogramie, badaniach obrazowych serca, wahaniami ciśnienia tętniczego, wzroście biomarkerów biochemicznych[28,120]. Manifestacja tych nieprawidłowości w obrazie klinicznym może nawet skutkować opóźnieniem postawienia właściwej diagnozy. Zawał mięśnia sercowego współistnieje z ostrą fazą udaru u około 2-3% chorych[76,88]. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz zmiany w elektrokardiogramie najbardziej wyrażone są u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym, krwotokiem śródmózgowym, rzadziej u chorych

z udarem niedokrwiennym mózgu. Udar mózgu często jest skutkiem wyjściowej patologii w układzie sercowo-naczyniowym tj. nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków i związanych z tym skrzeplin w uszku lewego przedsionka, skrzeplin w koniuszku lewej komory po przebytych zawale serca, wegetacji u chorych z infekcyjnym zapaleniem wsierdza, nowotworów serca, przetrwałego otworu owalnego u pacjentów z podejrzeniem zatorowości skrzyżowanej, czy też chorób aorty– tętniak, rozwarstwienie. Z tego względu u wybranej grupy pacjentów zaleca się wykonanie echokardiografii, która pozwala wykryć wiele potencjalnych sercowopochodnych przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu. Z uwagi na szeroką dostępność w praktyce klinicznej w większości ośrodków echokardiografia przezklatkowa jest wykonywana rutynowo, jedynie u niektórych pacjentów niezbędne jest badanie przezprzełykowe.

2.6.1 Nieprawidłowości ciśnienia tętniczego

Gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu jest dobrze udokumentowany[22,83,106,133]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu stwierdza się nawet u 84% chorych. Jako najważniejsze przyczyny podaje się wcześniej istniejące nadciśnienie tętnicze, nadmierną aktywację układu współczulnego, stres i ból związany z udarem, fizjologiczną odpowiedź na wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i hipoksję. Z upływem czasu ciśnienie tętnicze zwykle obniża się samoistnie.

Niedociśnienie tętnicze jest rzadko spotykane w ostrej fazie udaru i często ma podłoże kardiogenne tj. zaburzenia rytmu serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, rozwarstwienie aorty, niewydolność serca, spadek objętości krwi krążącej z różnych przyczyn.

2.6.2 Zaburzenia rytmu serca i zmiany w elektrokardiogramie

W pracy Jansen i wsp. badano częstość występowania zmian ST/T takich jak: obniżenie odcinka ST i/lub odwrócenie załamka T w spoczynkowym elektrokardiogramie w ostrej fazie udaru u chorych bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca. Zmiany te występowały z częstością ok. 13–16%[55]. W EKG mogą występować zmiany odzwierciadlające zaburzenia depolaryzacji i repolaryzacji, często spotykane w odprowadzeniach przedsercowych tj. wydłużenie odstępu QT, głębokie ujemne załamki T, spłaszczenie bądź odwrócenie załamka T, obniżenie bądź uniesienie odcinka ST, a ponadto załamki Q, zwiększona amplituda zespołów QRS, nieprawidłowa fala U. Zmiany te najczęściej

spotykane są u chorych z z krwotokiem śródmózgowym tj. u około 60–70%, krwawieniem podpajęczynówkowym tj. u około 40–70% chorych, rzadziej wśród chorych z udarem niedokrwiennym mózgu tj. u około 15–40%[28]. W odróżnieniu od niedokrwienia mięśnia sercowego dynamika zmian ST/T jest wolniejsza i zmiany wycofują się w ciągu około dwóch tygodni, z wyjątkiem wydłużenia odstępu QT które może być trwałe. Zaburzenia związane ze zmianami w EKG tj. wydłużenie odcinka QT mogą generować arytmie. Zmiany ST/T mogą być przyczyną pomyłki diagnostycznej i wykonania koronarografii. Należy pamiętać, że zaburzenia rytmu są spotykane także u osób zdrowych, a ich częstość zależy m.in. od wieku badanych osób, np. ilość ekstrasystoli nadkomorowych i komorowych rośnie wraz z wiekiem[19,140].

Arytmia może być zarówno przyczyną jak też skutkiem udaru. Zaburzenia rytmu mogą wikłać przebieg udaru, powodować niestabilność hemodynamiczną oraz być przyczyną nagłego zgonu sercowego. Dane dostępne w literaturze dotyczące częstości występowania zaburzeń rytmu w udarze są rozbieżne, co wynika z wielu faktów: różnego nazewnictwa i oceny istotności arytmii, metod rejestracji, a także diagnostyki udaru– w starszych badaniach nie zawsze rozpoznanie udaru było potwierdzone badaniem neuroobrazującym.

W wynikach badania Hatchinsky i wsp. zaburzenia rytmu stwierdzono u około 20–40% chorych z udarem niedokrwiennym lub krwotokiem śródmózgowym i u prawie 100% z SAH[28]. Należą do nich: bradykardia i tachykardia zatokowa, migotanie i trzepotanie przedsionków, ektopia nadkomorowa i komorowa, częstoskurcze komorowe, *torsade de pointes*, trzepotanie i migotanie komór. Arytmogeneza w udarach mózgu jest najprawdopodobniej spowodowana przede wszystkim nadmierną aktywnością układu współczulnego. Badania eksperymentalne wskazują na korę wyspy (*insular cortex*), jako odpowiedzialną za chromotropizm serca, i jej udział w powstaniu zaburzeń rytmu u chorych z patologią układu nerwowego– epilepsją, krwotokiem mózgowym lub udarem niezależnie od choroby serca. Wystąpienie zaburzeń rytmu może wiązać się ze złym rokowaniem. U pacjentów ze złośliwą arytmia komorową zaobserwowano śmiertelność do 80% we wszystkich typach udarów[100].

Norris i wsp. na podstawie wyników swojej pracy stwierdzili, że pobudzenia ektopowe i migotanie przedsionków, jak również inne arytmie, były istotnie częstsze u pacjentów z udarem półkulowym niż zajęciem pnia mózgu[97]. Na podstawie wyników badania Lane i wsp. porównującego zaburzenia rytmu w zależności od półkuli mózgu zajętej

udarem stwierdzono, że udarom prawej półkuli mózgu istotnie częściej towarzyszą częstoskurcze nadkomorowe, udary lewej półkuli wykazują trend w kierunku komorowych zaburzeń rytmu. Przypuszczalnie ma to związek ze zmniejszeniem napięcia przywspółczulnego układu nerwowego po stronie zajętej półkuli z następczym wzrostem napięcia układu współczulnego wyzwalającego arytmie w jednym z trzech możliwych mechanizmów– reentry, wzmożonego automatyzmu, czy aktywności wyzwalanej[71].

Najczęstszą arytmia spotykaną w udarze i zarazem najczęstszą arytmogenną przyczyną udaru jest migotanie przedsionków– uznawane za duży czynnik ryzyka udaru sercowopochodnego. Częstość występowania migotania przedsionków rośnie wraz z wiekiem i wynosi poniżej 0,5% u osób w wieku 40–50 lat i ok. 5–15% u chorych w wieku 80 lat[26]. W populacji ogólnej występuje u około 1–2% osób i wykazuje tendencję wzrostową. U pacjentów z migotaniem przedsionków– zarówno postacią napadową, przetrwałą jak i utrwaloną– ryzyko udaru niedokrwienego mózgu rośnie około pięciokrotnie[41,84]. Wg Kirchof i wsp. migotanie przedsionków jest przyczyną prawie połowy udarów, często pierwszą manifestacją postaci bezobjawowej, niemej klinicznie i prawdopodobnie powodem niektórych udarów o „nieznanej przyczynie”[65]. Wystąpienie udaru w grupie chorych z AF często kończy się zgonem lub większym stopniem niepełnosprawności oraz wiąże się z większym narażeniem na powtórny udar mózgu w porównaniu z chorymi po przebytych udarach z innej przyczyny[26,84].

Elektrokardiogram spoczynkowy jest zalecany u wszystkich chorych z ostrym udarem niedokrwienym mózgu. Jeżeli są wskazania, u wybranych chorych z udarem mózgu, zaleca się wykonanie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. Rejestracja dobowego EKG w porównaniu z klasycznym EKG zwiększa prawdopodobieństwo detekcji arytmii w tym migotania przedsionków u chorych z rytmem zatokowym, u których podejrzewa się wystąpienie udaru o etiologii zatorowej bądź nie stwierdza się innej przyczyny udaru[46,75]. Rutynowe badanie EKG metodą Holtera w tej grupie chorych nie ma obecnie uzasadnienia zarówno do oceny klinicznej, jak też w celu oceny ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych[31].

2.6.3 Kardiomiopatia Takotsubo oraz inne nieprawidłowości

Kardiomiopatia Takotsubo dominuje u kobiet, jest częściej spotykana w SAH niż w udarze niedokrwienym, najczęściej bezobjawowa, oraz stwierdzana na podstawie zmian

elektro- i echokardiograficznych. W badaniu Yoshimura i wsp. stwierdzono kardiomiopatię Takotsubo u siedmiu kobiet w wieku ≥ 75 lat, punktacją w skali NIHSS od 3 do 28 oraz zajęciem kory wyspy (*insular cortex*) u sześciu chorych i obszaru unaczynienia kręgowo-podstawnego u jednej chorej. U wszystkich chorych stwierdzono dziesięciokrotnie podwyższony poziom BNP i zmiany w elektrokardiogramie. Tylko u 2 chorych stwierdzono przebieg objawowy[74,139]. Kardiomiopatia Takotsubo może być nie tylko powikłaniem, ale także przyczyną udaru. Na skutek ogłuszenia mięśnia sercowego przez nadmiar krążących katecholamin akinezyjne segmenty lewej komory, zwykle koniuszek i segmenty koniuszkowe– tzw. *apical ballooning*, predysponują do powstania skrzepliny w lewej komorze, które mogą być źródłem zatorów tętnic mózgowych[74].

U chorych z udarem mózgu, bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca, i nagłym zgonem lub nagłą śmiercią sercową, stwierdzane sekcyjnie są m.in. degeneracja miofibryli, miocytoliza, krwawienie bądź przekrwienie podwsierdziowe, depozyty lipofuscyny, infiltracja histiocytów. Najprawdopodobniej związane są z nadreaktywnością układu współczulnego i nadmiarem krążących katecholamin.

2.7 Wybrane biomarkery sercowe w udarze mózgu

2.7.1 Troponiny

Troponiny są obecne zarówno w mięśniach szkieletowych jak i w mięśniu sercowym wchodząc w skład kompleksu troponinowo-tropomiozynowego w filamentach cienkich miofibryli. Spośród 3 podjednostek troponin– T, I oraz C, pierwsze dwie są specyficzne dla serca, co wynika z innej budowy izoform sercowych tych podjednostek. W krwiobiegu pojawiają się ok. 4–8 godzin od początku zawału, a ich szczytowy poziom oscyluje między 18 a 24 godziną, a następnie stopniowo spada. Podwyższone wartości troponin mogą się jednak utrzymywać do 10–14, a nawet 21 dni[124,125,129]. Troponiny sercowe służą głównie do diagnostyki zawału serca, jednakże ich poziom może być podwyższony w wielu innych chorobach, między innymi w udarze niedokrwinnym mózgu. W przypadku udaru niedokrwinnego mózgu często ustalenie przyczyny podwyższonego poziomu troponin– czy to z powodu udaru i pochodzenia neurogennego, czy „nałożenia” go na już istniejącą chorobę serca jest trudne i budzi wiele kontrowersji. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych, obciążonych wieloma czynnikami ryzyka, u których współistnienie choroby wieńcowej i udaru mózgu jest częste. Zaburzenia pamięci, brak lub nietypowe objawy zawału serca,

zmniejszona aktywność fizyczna mogą przyczyniać się do „przechodzenia” zawału bez interwencji medycznej. Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, podeszły wiek, płeć żeńska, współwystępowanie wielu chorób oraz migotanie przedsionków są wymieniane wśród czynników ryzyka udaru po przebyłym zawale serca. Udar mózgu jest poprzedzony przebyłym w ciągu 30 dni zawałem serca u nawet 18% chorych[137].

W wynikach wielu prac obserwowano podwyższony poziom TnI oraz TnT w udarze. Dokładne oszacowanie częstości występowania tego zjawiska jest trudne ze względu na różne metody pomiaru TnI, wartości odcięcia– od 0,03 do 0,1 µg/l, liczbę wykonanych pomiarów oraz czas badania, wyjściową charakterystykę i liczebność badanych grup oraz czas obserwacji. Rozpiętość podwyższonego poziomu troponin wynosiła od 0 do około 34%, średnio ok. 18%[54,56]. W części prac wyłączano pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową i niewydolnością serca.

W wynikach badania Barber i wsp. stwierdzono związek podwyższonego poziomu troponiny I z wysokim poziomem krążących katecholamin tj. epinefryny w ostrej fazie udaru, wynikającej najpewniej z nadmiernej aktywności układu współczulnego[12]. Wzrost TnI nie był jednak niezależnym predykatorem złego rokowania. Aktualnie w trakcie opracowywania są wyniki zakończonego niedawno badania TRELAS[114], w którym u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu i podwyższonym poziomem troponin w ciągu 72 godzin od przyjęcia wykonywano koronarografię, celem diagnostyki różnicowej patomechanizmu uwolnienia troponin– z powodu współistniejącej choroby wieńcowej lub nadmiernej neurogennej aktywacji autonomicznej.

2.7.2 Izoforma sercowa kinazy kreatynowej

Wzrost poziomu CK lub CK-MB jest spotykany u 30–45% pacjentów z udarem mózgu[28]. Charakteryzuje się inną dynamiką niż w niedokrwieniu mięśnia sercowego: wzrost następuje wolniej, szczyt później– około 3–4 doby, wartości są dużo niższe niż te spotykane w zawale serca. U pacjentów z udarem oraz podwyższonym poziomem CK-MB częściej stwierdzano zmiany niedokrwienne w EKG oraz zaburzenia rytmu serca[98].

Aktualnie badanie biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego tj. TnI i CK-MB jest wykonywane u pacjentów z podejrzeniem kardiogennej przyczyny udaru, na podstawie klinicznych lub elektrokardiograficznych cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Rutynowe oznaczanie pomiaru tych biomarkerów nie jest zalecane. Obecnie nie ma także

dowodów wskazujących na konieczność oznaczania poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego w celu oceny rokowania u pacjentów z ostrym udarem mózgu.

2.7.3 Mózgowy peptyd natriuretyczny

Nazwa mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) powstała i została opublikowana po raz pierwszy w *Nature* w 1988 roku po zidentyfikowaniu tego neurohormonu przez T. Sudoh i wsp. w mózgu świni[122]. Już wtedy odkryto jego właściwości natriuretyczne, diuretyczne, wazodylatacyjne i hipotensyjne. Jednakże w 1991 roku M. Mukoyama i wsp. podczas cewnikowania serca i badania farmakokinetyki BNP udowodnili, że jest to neurohormon syntetyzowany głównie w kardiomiocytach komór serca[92]. BNP jest syntetyzowany w postaci propeptydu (*pro-BNP*), który następnie ulega rozszczepieniu na aktywny biologicznie odcinek C-końcowy (*C-terminal BNP*) i nieaktywny odcinek N-końcowy (*N-terminal BNP*). Działa za pośrednictwem receptorów błonowych poprzez zwiększenie stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), który jest odpowiedzialny za efekty biologiczne BNP[38]. Oprócz wcześniej wspomnianych BNP ma działanie antyproliferacyjne, hamujące układ współczulny i układ renina-angiotensyna-aldosteron. Jego wydzielanie jest stymulowane przy obciążeniu ciśnieniowym lub objętościowym lewej komory. Odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy układu sercowo-naczyniowego i gospodarki płynowej organizmu.

Poziom BNP może być podwyższony w wielu stanach patologicznych układu sercowo-naczyniowego takich jak niewydolność serca, zawał serca, kardiomiopatie, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków[94]. Udokumentowano prognostyczną wartość BNP u chorych z niewydolnością serca i zawałem serca. Aktualnie pomiar BNP i *NT-proBNP* jest szeroko dostępny i w praktyce klinicznej najczęściej używany celem diagnostyki i oceny rokowania chorych z niewydolnością serca.

W wielu pracach, w których badano poziom BNP u chorych z udarem mózgu, stwierdzono jego podwyższony poziom w udarze oraz związek ze stopniem ciężkości udaru i znaczenie rokownicze. Wyniki badań wykazały, że poziom BNP rośnie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu przypuszczalnie z powodu uszkodzenia mięśnia sercowego lub wzrostu ciśnienia tętniczego[94,133]. Opublikowano także wyniki badań wskazujących na krótko i długoterminowe znaczenie rokownicze BNP u chorych z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu. Shibasaki i wsp. potwierdzili w swoim badaniu, że poziom BNP przy

przyjęciu niezależnie od skali NIHSS ma znaczenie prognostyczne w odniesieniu do śmiertelności wewnątrzszpitalnej. BNP >240 pg/ml i NIHSS >13 były niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego[117].

Fińska praca Mäkikallio i wsp. prezentująca wyniki badania 51 pacjentów poniżej 80 roku życia z udarem mózgu, wraz z równoliczbową grupą kontrolną chorych z ostrym zawałem serca i 25 zdrowymi ochotnikami, potwierdziła wpływ poziomu BNP w ostrej fazie udaru na śmiertelność w obserwacji odległej obejmującej 44 ± 21 miesięcy obserwacji. Informacja prognostyczna wynikająca z BNP przewyższała tą z oceny klinicznej deficytów neurologicznych wg skandynawskiej skali udarowej[80].

Wyniki badania Etgen i wsp., w którym podwyższony poziom Tnl i TnT stwierdzono u kilku procent pacjentów, natomiast BNP u około dwóch-trzecich pacjentów, nie potwierdziły rokowniczego znaczenia wartości poziomu tych biomarkerów u chorych z ostrym udarem mózgu bez ewidentnego uszkodzenia mięśnia sercowego w obserwacji 3-miesięcznej[39].

Przypuszcza się, że podwyższony poziom peptydów natriuretycznych wskazuje na aktywację układu neuroendokrynnego i odzwierciedla większy stopień zaburzeń hemodynamicznych oraz przekłada się na śmiertelność w ostrych chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wysokie stężenia peptydów natriuretycznych mogą bezpośrednio stymulować czynność bodźcotwórczą serca i zaburzać regulację układu autonomicznego. Pomiar BNP może być użyteczny w stratyfikacji ryzyka[80], jednakże nie jest ani zalecany, ani wykonywany standardowo u pacjentów z udarem mózgu.

2.8 Zmienność rytmu serca

2.8.1 Podstawy fizjologiczne zmienności rytmu serca

Pojęcie zmienności rytmu serca używane jest w odniesieniu do rytmu zatokowego, czyli generowanego przez główny, fizjologiczny ośrodek bodźcotwórczy. Opisuje ona różnice w długościach odstępów RR, w nomenklaturze holterowskiej NN tj. *normal-to-normal*, czyli czas trwania odstępów między szczytami załamek R kolejnych zespołów QRS pobudzeń zatokowych. Zmienność rytmu serca odzwierciedla wpływ autonomicznego układu nerwowego na czynność serca. Podczas normalnej aktywności życiowej częstość rytmu serca podlega wpływowi wielu czynników. Wymienia się wśród nich: wahania ciśnienia tętniczego krwi, oddychanie, wysiłek fizyczny, stany emocjonalne, jak również temperaturę ciała,

poziom hormonów. Zmienność rytmu serca ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem, jest zależna od płci i pory dnia– fizjologicznie jest większa w godzinach nocnych[15,81,127].

Analiza HRV jest pośrednim, ilościowym, nieinwazyjnym badaniem czynności układu autonomicznego serca, oceniającym jego zdolność adaptacji do otrzymywanych bodźców. Układ autonomiczny ciągle fluktuuje, ale jest w stanie pewnej dynamicznej równowagi. Czynność serca i napięcie wazomotoryczne są kontrolowane przez centralny układ nerwowy poprzez złożony system odruchów, które dostosowują funkcję układu sercowo-naczyniowego do szybko zmieniających się okoliczności.

Autonomiczny układ nerwowy ma dwie główne składowe– współczulną i przywspółczulną o przeciwstawnym działaniu. Wypadkowa tego antagonistycznego wpływu na różne ośrodki ma także swoje pośrednie odzwierciedlenie w modulacji czynności węzła zatokowego. Węzeł zatokowy podlega kontroli AUN ze strony układu przywspółczulnego poprzez uwalnianie acetylocholino z zakończeń nerwu błędnego, która poprzez receptory muskarynowe wywołuje szereg działań na poziomie komórkowym prowadząc do zwolnienia częstości rytmu serca. Wpływ układu współczulnego na węzeł zatokowy odbywa się poprzez uwolnienie epinefryny i norepinefryny z zakończeń nerwowych i aktywację receptorów β -adrenergicznych, co skutkuje przyspieszeniem czynności bodźcotwórczej węzła, czyli częstości rytmu serca. W spoczynku przeważa napięcie nerwu błędnego i zmienność rytmu serca w dużym stopniu zależy od jego modulacji[42].

Na podstawie analizy wyników wielu prac dotyczących HRV w pewnym uproszczeniu można powiedzieć, że jej redukcja jest wykładnikiem patologii bądź choroby, a wzrost lub powrót do wartości wyjściowych oznacza zdrowienie. Dotychczas udokumentowano wiele stanów oraz patologii związanych ze stałą bądź przemijającą dysfunkcją dotychczasowej równowagi autonomicznej, i związaną z tym zmiennością rytmu serca. Najlepiej przebadaną grupą pacjentów, w której udokumentowano znaczenie rokownicze HRV w ocenie ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu oraz nagłego zgonu sercowego, są chorzy po zawale serca[16–18,66,82]. Zaobserwowano, że w tej grupie chorych zmniejszenie parametrów HRV jest skojarzone ze wzrostem śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz powikłań arytmicznych. Udowodniono to w wielu badaniach oceny ryzyka za pomocą tej metody– m.in. Kleiger i wsp. stwierdzili, że grupa pacjentów wysokiego ryzyka zgonu po zawale serca charakteryzowała się wartością 24-godzinnego parametru SDNN <50 ms[66]. HRV i jej wartość prognostyczna badana była także u pacjentów z niewydolnością serca, po

transplantacji serca, z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i tetraplegią. Ma również zastosowanie w ocenie progresji dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego w przebiegu neuropatii cukrzycowej[101,127].

Do metod oceny zmienności rytmu serca zalicza się metody: czasowe (*time-domain methods*), częstotliwościowe (*frequency-domain methods*), czasowo-częstotliwościowe (*time-frequency domain methods*) oraz nieliniowe (*non-linear methods*). W niniejszej rozprawie omawiane będą metody czasowe i częstotliwościowe.

2.8.2 Analiza czasowa HRV

W analizie czasowej wyróżniamy metody statystyczne i geometryczne [33,81,103,127]. Wśród metod statystycznych wyróżniamy parametry obliczane na podstawie analizy czasu trwania kolejnych odstępów między załamkami R rytmu zatokowego serca oraz różnic czasu trwania kolejnych odstępów RR. W analizie czasowej mierzona jest także średnia częstość rytmu serca jak również różnica między najdłuższym i najkrótszym odstępem RR.

Parametry obliczane na podstawie analizy czasu trwania kolejnych odstępów RR rytmu zatokowego:

meanRR (ms) – (*ang. mean time of NN duration*)– średni odstęp RR rytmu zatokowego.

SDNN (ms) – (*ang. standard deviation of NN intervals*) – odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR. Opisuje całkowitą zmienność rytmu zatokowego.

SDNNI (ms) – (*ang. SDNN index– mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-minute segments of the entire recording*) – średnia z odchyłeń standardowych odstępów między sąsiednimi załamkami R w kolejnych 5-minutowych przedziałach z 24-godzinnego zapisu. Jest miarą zmienności o cyklu krótszym niż 5 minut.

SDANN (ms) – (*ang. standard deviation of averaged NN intervals*) - odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach, umożliwia ocenę wolno zmieniających się składowych HRV. Jest miarą zmienności o cyklu dłuższym niż 5 minut.

Parametry obliczane na podstawie analizy różnic czasu trwania kolejnych odstępów RR:

RMSSD (ms) – (*ang. root mean square of succesive differences*) – pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR w badanych okresie.

NN50 – (ang. *the number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms*) liczba różnic między kolejnymi odstępami RR większych niż 50 ms.

pNN50 (%) – (ang. *percentage of NN intervals*) – odsetek odstępów RR różniących się o ponad 50ms od sąsiadujących w stosunku do liczby wszystkich odstępów RR.

Pomiar RMSSD, który dotyczy zmienności krótkookresowej i koreluje ze składową wysokich częstotliwości w zakresie analizy widmowej, jest preferowany względem pNN50 i NN50 ze względu na lepsze właściwości statystyczne.

Najczęściej stosowanym parametrem HRV jest SDNN mierzony zwykle z zapisu 24-godzinnego. Do analiz porównawczych i właściwej interpretacji zarówno tego parametru jak i pozostałych wyników zaleca się zapisy o podobnym czasie trwania, gdyż długość zapisu koreluje z całkowitą zmiennością rytmu serca.

Metody geometryczne są graficzną formą analizy czasowej polegającą na wyznaczeniu w układach dwóch współrzędnych histogramów odstępów RR lub różnic między kolejnymi odstępami RR względem osi czasu.

Zaliczamy do nich takie parametry jak:

Indeks trójkątny HRV (ang. *HRV triangular index*) – jest to wskaźnik obliczony z histogramu dobowego rozkładu odstępów RR. Jest równy iloczynowi podstawy trójkąta, czyli liczbie zarejestrowanych w ciągu doby odstępów RR, oraz wysokości trójkąta odpowiadającego liczbie odstępów RR o czasie trwania najczęściej występującym w histogramie. Określa całkowitą zmienność HRV.

TINN (ms) – (ang. *triangular interpolation of NN interval histogram*) – trójkątna interpolacja odstępów RR, jest parametrem będącym szerokością histogramu odstępów RR otrzymanych przez interpolację trójkątną.

Zaletą metod geometrycznych jest ich względnie nieduża wrażliwość na jakość analizowanych zapisów elektrokardiograficznych, natomiast wadą konieczność długich zapisów EKG do analizy– co najmniej 20 minutowych, a najlepiej 24-godzinnych.

Wytyczne ESC/NASPE zalecają pomiar parametrów analizy czasowej tj. SDNN, indeks HRV, SDANN oraz RMSSD[127].

2.8.3 Analiza częstotliwościowa HRV

Wyodrębniono cztery podstawowe cykle zmienności rytmu serca składające się na widmo HRV. Zakres wysokich częstotliwości (**HF**– *high frequency*; 0,15–0,4 Hz) odpowiada

niemiarowości oddechowej wynikającej z nasilenia się wpływu hamującego nerwu błędnego na węzeł zatokowy w czasie wydechu. Przedział niskich częstotliwości (**LF**– *low frequency*; 0,04–0,15 Hz) zależy od cyklicznej aktywności baroreceptorów tętnicznych i rytmicznych zmian ciśnienia tętniczego krwi. Pasma bardzo niskich częstotliwości (**VLF**– *very low frequency*; 0,04–0,0033 Hz) związany jest z aktywnością chemoreceptorów, procesami termoregulacji i osi renina-angiotensyna-aldosteron. Pochodzenie zmienności rytmu serca o cykliczności najniższych częstotliwości (**ULF**– *ultra low frequency*; <0,0033Hz) nie jest dobrze wyjaśnione. **TP** (*total power*)– całkowita moc widma odzwierciedla aktywność całego układu autonomicznego. **LF/HF** – jest to stosunek wartości składowych widma niskich do wysokich częstotliwości, który określa współzależność obu typów modulacji wegetatywnej. Zmienność rytmu serca wyrażoną poprzez wielkość widma mierzy się w jednostkach amplitudy widma (ms), mocy (ms^2) lub gęstości mocy widma (ms^2/Hz) [33,81,103,127].

Panuje zgodność co do przekonania, że na składową HF zasadniczy wpływ ma aktywność nerwu błędnego, natomiast interpretacja składowej LF jest niejasna i budzi wiele kontrowersji. Jest ona uważana za wskaźnik modulacji układu współczulnego lub jako parametr odzwierciedlający wpływy obu komponent układu autonomicznego. Komponenta LF wzrasta m.in. podczas pionizacji, umiarkowanej hipotensji, stresu, aktywności fizycznej. Składowa HF rośnie m.in. podczas kontrolowanego oddechu oraz pod wpływem stymulacji zimnem na skórę twarzy.

Tachykardia towarzysząca zwiększonej aktywności współczulnej powoduje redukcję mocy widma, natomiast stymulacja przywspółczulna wywołuje wzrost mocy widma. Analiza spektralna 24-godzinnych zapisów EKG u zdrowych osób wykazuje rytm dobowy w postaci wyższych wartości LF w ciągu dnia, a HF w godzinach nocnych[33,81,103,127]. ULF i VLF odpowiadają za około 95% mocy widma w zapisach 24-godzinnych. Nie zaleca się wykonywania pomiarów tych składowych widma w zapisach krótkoterminowych. Do wiarygodnej oceny składowych LF i HF wystarczą zapisy 5–10 minutowe. Ze względu na duże wahania mocy widma pod wpływem aktywności dziennej zalecane jest wykonywanie analizy częstotliwościowej krótkich zapisów EKG zarejestrowanych w kontrolowanych i porównywalnych warunkach po uprzednim rzetelnym zweryfikowaniu przez badającego jakości zapisu EKG pod kątem artefaktów i pobudzeń pozazatokowych– ektopii komorowej i nadkomorowej. Duża wrażliwość na obecność pobudzeń pozazatokowych i artefaktów oraz złożoność obliczeń stanowią wady tej metody. Analizę spektralną można wykonać za pomocą

metod nieparametrycznych i parametrycznych czyli metodą szybkiej transformacji Fouriera (*FFT*– *Fast Fourier Transformation*) lub metodą autoregresji. Komputerowa analiza odstępów RR z wykorzystaniem metody FFT jest kilkietapowa– wymaga utworzenia i formowania tachogramu z interpolacją odrzuconych fragmentów i następnie porządkowania tachogramu wybraną metodą. Żeby właściwie wykonać analizę spektralną i zinterpretować wyniki badania muszą być spełnione także wymogi techniczne jak np. częstotliwość próbkowania sygnału. Optymalnym zakresem jest 250–500 Hz lub więcej, jednak niższe wartości, ale nie mniej niż 100 Hz są również akceptowalne pod warunkiem użycia właściwego algorytmu interpolacji[33,81,103,127].

Parametry czasowej i częstotliwościowej analizy zmienności rytmu serca są ze sobą skorelowane: SDNN, indeks HRV, TINN z całkowitą mocą widma, SDANN z mocą pasma ULF, RMSSD i pNN50 z HF. W odniesieniu do składowych układu autonomicznego tj. RMSSD, pNN50, HF uważa się je za wskaźniki aktywności komponenty przywspółczulnej tj. nerwu błędnego, natomiast SDNN i LF/HF odzwierciedlają wpływy obu składowych.

2.8.4 HRV w udarze mózgu

Dysfunkcję układu autonomicznego w grupie chorych z ostrym udarem mózgu można pośrednio oszacować poprzez analizę zmienności rytmu serca. Znaczenie rokownicze tej dysfunkcji, czas i stopień powrotu równowagi autonomicznej był obiektem wielu badań. Większość prac wskazuje na przesunięcie równowagi autonomicznej w kierunku dominacji współczulnej oraz zmniejszenie funkcji układu przywspółczulnego. Zwiększone napięcie układu współczulnego w ostrej fazie udaru prowadzi do zwiększonego poziomu krążących katecholamin i w rezultacie do wielu powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie wyników badania Lakusic i wsp., oceniającego parametry HRV dwa i sześć miesięcy po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu, stwierdzono istotnie niższe wartości wszystkich parametrów, oprócz wskaźnika LF/HF, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Pomimo, że obserwowano istotną poprawę w kolejnych badaniach po upływie 4 miesięcy wartości parametrów HRV nadal pozostawały znacząco niższe w grupie osób po przebytych udarze w porównaniu z grupą kontrolną [70].

W pracy Korpelainen i wsp. u chorych z udarem mózgu badano regulację autonomiczną poprzez analizę akcji serca i ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na normalne

i głębokie oddychanie, manewr Valsalvy i test pochyleniowy stwierdzając upośledzoną reakcję układu autonomicznego– głównie jej komponenty przywspółczulnej– zarówno w ostrej fazie udaru jak i po miesiącu od zdarzenia. Poprawę w zakresie pierwszych dwóch z trzech parametrów obserwowano dopiero po okresie półrocznej obserwacji[68].

Znaczenie analizy spektralnej w ocenie funkcji układu autonomicznego po ostrym udarze niedokrwiennym mózgu i potencjalne różnice dotyczące lateralizacji udaru badali także Barron i wsp. Zauważyli oni znaczącą redukcję parametrów spektralnych bez względu na zajęta półkulę oraz zmniejszenie komponenty przywspółczulnej bilateralnie, jednak z istotnie większym spadkiem w udarach prawej półkuli mózgu[13].

Badanie holterowskie z oceną zmienności rytmu zatokowego nie jest jednak częścią rutynowej diagnostyki w grupie chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Nie opracowano dotychczas wytycznych, które zalecają wykonanie analizy HRV w tej grupie chorych, jak również nie stwierdzono jednoznacznych wartości parametrów HRV mających znaczenie diagnostyczno-terapeutyczne bądź rokownicze.

2.9 Sztywność tętnic

Układu naczyń tętniczych ma dwie zasadnicze wzajemnie powiązane funkcje hemodynamiczne tj. „hydrauliczną” dostarczającą krew wyrzucaną z serca do tętnic obwodowych oraz „amortyzującą” wahania ciśnienia tętniczego wynikające z cyklicznej pracy serca i zapewnienie ciągłego przepływu w narządach i tkankach obwodowych. „Fala tętna jest wypadkową fali generowanej przez skurcz lewej komory serca, która rozchodzi się w kierunku naczyń obwodowych, oraz fali odbitej”[79]. Jej wykres zależy między innymi od objętości wyrzutowej LK, oporu obwodowego, elastyczności i podatności naczyń oraz wymiarów dużych naczyń tętniczych. System naczyń tętniczych charakteryzuje się wzrostem sztywności w miarę oddalania się od aorty i dużych proksymalnych tętnic elastycznych w kierunku obwodowych tętnic mięśniowych. Inaczej wygląda także wykres krzywej fali tętna w zależności od rodzaju i lokalizacji badanych tętnic. Wynika to z nakładania się fali napływu i fali odbitej w tętnicach obwodowych i dłuższego czasu powrotu fali odbitej do tętnic centralnych. Wraz z wiekiem zmienia się amplituda i kształt fali tętna w poszczególnych odcinkach łożyska tętniczego, zwiększa się grubość ścian tętnic oraz ich sztywność. Jest to spowodowane zmianą w budowie ściany tętnic– medii i intymy–

spowodowanej zastąpieniem elastyny włóknami kolagenu, który jest około 500 razy „sztywniejszy” od elastyny, oraz odkładaniem depozytów wapnia[79,96].

Zmniejszenie podatności tętnic jest częściowo kompensowane poszerzeniem ich światła. Manifestacją tych zmian jest wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego, fali tętna na skutek wzrostu PWV i wczesnego powrotu fal odbitych do serca z tętnic obwodowych, a także zanik amplifikacji ciśnienia tętna od centralnego do obwodowego. To skutkuje wzrostem obciążenia następczego LK i zwiększeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Brak wystarczającej amortyzacji pulsacyjnego przepływu w obwodowym łożysku tętniczym powoduje w mikrokrążeniu uszkodzenie śródbłonna i przyspiesza rozwój miażdżycy. Zwiększoną sztywność tętnic obserwuje się u chorych z miażdżycą, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz w izolowanym skurczowym nadciśnieniu tętniczym[14]. Zwiększa się ona, i jednocześnie PWV, wraz z wiekiem[21,89,91].

Wśród metod diagnostycznych używanych w celu oceny sztywności tętnic wyróżniamy inwazyjne wymagające nakłucia układu tętniczego oraz nieinwazyjne. Do metod nieinwazyjnych należą: pomiar PWV, analiza krzywej fali tętna, ocena wskaźnika sztywności tętnic oraz ocena zależności zmian średnicy i pola przekroju tętnicy od ciśnienia tętna. Złotym standardem jest pomiar szyjno-udowej PWV. Znając odległość między miejscami pomiarów mierzy się czas przejścia fali tętna wzdłuż analizowanego segmentu. PWV można mierzyć także na tętnicach obwodowych, ale najwłaściwszy jest pomiar aortalnej PWV ze względu na „amortyzującą” funkcję aorty i jej związek z patofizjologicznymi efektami wzrostu sztywności tętnic oraz incydentami sercowo-naczyniowymi. PWV wynosi zwykle około 4–12 m/s[72,79]. Wzrost aortalnej PWV o 1m/s jest niezależnym czynnikiem ryzyka: incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ze wszystkich powodów zwiększając je odpowiednio o 14%, 15%, i 15%[132]. Analizę morfologiczną fali tętna rejestruje się bezpośrednio nad tętnicą szyjną wspólną lub pośrednio w aorcie wstępującej poprzez pomiar krzywej fali tętna z tętnicy promieniowej używając tzw. funkcji transferowej do obliczeń. Millasseau i wsp. wykonywali pomiary sztywności tętnic analizując obraz krzywej fali tętna mierzonej przez palcowy czujnik fotopletyzmoграфiczny. Autorzy wskazują na istotne korelacje ($r=0,65$; $p<0,0001$) między wynikiem indeksu sztywności uzyskanym tą metodą, a wartością centralnej szyjno-udowej fali tętna uznawanej za „złoty standard”[4,90].

Nie można zapomnieć o ważnej funkcji śródbłonka wyściełającego zarówno duże jak i oporowe tętnice, który nie tylko stanowi barierę dyfuzyjną między przepływającą krwią a mięśniami gładkimi naczyń, lecz także wytwarza wiele aktywnych biologicznie substancji wpływających na napięcie i strukturę naczyń krwionośnych. Jedną z takich wazoaktywnych substancji jest tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) o działaniu wazodylatacyjnym i wpływającym na ciśnienie tętnicze i krzywą fali tętna[30]. Tak więc sztywność tętnic i fala odbita, które podlegają kontroli endogennego NO, mogą pośrednio świadczyć o dysfunkcji śródbłonka, zwłaszcza obserwując odpowiedź tych parametrów na podanie zależnego od śródbłonka wazodylatora np. agonisty receptorów β_2 – salbutamolu[29]. Przeciwnie działaniem do NO ma endotelina, która jest silnym wazokonstryktorem. Dysfunkcja śródbłonka zwiększa się wraz z wiekiem oraz wzrostem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jedną z uznanych metod oceny funkcji śródbłonka jest ocena rozszerzalności tętnicy ramiennej po jej uprzedniej okluzji (FMD, *flow-mediated dilatation*). Po sprowokowanym niedokrwieniu tętnicy przez ucisk mankietem sfigmomanometru i jego następczym zwolnieniu następuje wzrost przepływu, zmniejszenie napięcia tętnicy, zwiększenie sił ścinających aktywujących pośrednio śródbłonkową syntezę NO i prowadzących do wazodylatacji tętnicy[95].

2.9.1 Sztywność tętnic w udarze mózgu

W wielu pracach badano związek między sztywnością tętnic i jej znaczeniem prognostycznym. Udowodniono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym sztywność dużych tętnic i aorty jest niezależnym i silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz predykatorem zgonów sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu zakończonych zgonem oraz zgonów z innych przyczyn[72,73]. Laurent i wsp. jako pierwsi udowodnili, że sztywność tętnic jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym– ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem PWV[72]. W badaniu ROTTERDAM także stwierdzono, że PWV jest niezależnym predykatorem choroby wieńcowej i udaru mózgu u pozornie zdrowych osób[86].

Ocena parametrów sztywności tętnic w udarze mózgu jest celem wielu badań naukowych, jednakże ich pomiar nie jest stosowany powszechnie do stratyfikacji ryzyka. Nadal mało jest badań oceniających parametry sztywności tętnic u chorych z ostrym udarem

mózgu, w tym także u chorych z towarzyszącą dysfunkcją skurczową lewej komory bądź zaburzeniami rytmu innymi niż migotanie przedsionków. Większość badaczy koncentruje się na wpływie wartości tych parametrów na ryzyko wystąpienia udaru u chorych obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych.

2.10 Uzasadnienie podjęcia badań

Zwiększone napięcie układu współczulnego w udarze prowadzi do wzrostu poziomu krążących katecholamin i jest związane z niekorzystnymi zmianami tj. wzrostem napięcia naczyń i ciśnienia tętniczego, zmianą częstości i zaburzeniami rytmu serca, zmianami w elektrokardiogramie, wzrostem poziomu biomarkerów sercowych. Możliwe zmiany w aktywności przywspółczulnej w udarze mózgu i jej rola w zaburzeniu równowagi układu autonomicznego i wynikających z tego powikłań sercowo-naczyniowych nie są jeszcze wystarczająco dobrze zrozumiane. Zjawisko to wydaje się być najbardziej wyrażone w ostrej fazie udaru mózgu, ale nie jest objawem przejściowym tylko długotrwałym, jednak dokładny czas trwania dysfunkcji układu autonomicznego nie został jeszcze ustalony. Wystąpienie zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym w ostrej fazie udaru może być związane z pogorszeniem rokowania i podwyższonym ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Jakkolwiek wpływ zmian niedokrwiennych w mózgu na układ sercowo-naczyniowy jest niewątpliwy to częstość, czynniki predysponujące i wpływ na rokowanie są nie do końca jasne. Oszacowanie tego zjawiska jest często utrudnione z powodu współistniejącej, w tym niemej klinicznie choroby wieńcowej. Nie ma wielu badań opisujących łącznie wyżej wymienione zmiany i uwzględniających jednocześnie większość powszechnych czynników ryzyka u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. W wielu opracowaniach dokonuje się selekcji zjawisk opisując jedynie wybrane problemy bądź grupy pacjentów wyłączając np. chorych z niewydolnością serca czy chorobą wieńcową.

W codziennej praktyce klinicznej niektórych badań, jak np. rejestracja EKG metodą Holtera z oceną częstości i zmienności rytmu zatokowego oraz zaburzeń rytmu serca, z wyjątkiem podejrzenia występowania migotania przedsionków, nie wykonuje się powszechnie. Badanie biomarkerów sercowych w udarze mózgu także ma uzasadnienie jedynie w wybranych przypadkach, zwykle dotyczących podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca.

Niniejsza praca jest próbą kompleksowej analizy potencjalnego związku między parametrami oceniającymi stan układu krążenia tj. częstością i zmiennością rytmu zatokowego, zaburzeniami rytmu, biomarkerami sercowymi– TnI, CK-MB, BNP, wartościami ciśnienia tętniczego oraz parametrami sztywności tętnic w ostrym udarze mózgu, a stanem klinicznym z uwzględnieniem oceny neurologicznej, jak również występowaniem incydentów sercowo- i mózgowo-naczyniowych w czasie 6-miesięcznej obserwacji z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego.

3 Cel pracy

Ocena potencjalnego związku między:

- występowaniem zaburzeń rytmu serca
- częstością rytmu zatokowego i wartością parametrów zmienności rytmu zatokowego
- wskaźnikami oceny funkcji naczyń
- poziomem wybranych biomarkerów sercowych tj. BNP, TnI i CK-MB, a:
 1. stanem klinicznym, z uwzględnieniem oceny neurologicznej, podczas hospitalizacji z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu
 2. częstością zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej.

4 Materiał i metody

4.1 Rekrutacja pacjentów

Plan badania został zaaprobowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, której zgodę uzyskano 19 stycznia 2010 r.

Rekrutacji poddano 129 kolejnych chorych obojga płci przyjętych do Kliniki Neurologii Dorosłych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie od lutego 2010 r. do października 2013 r. w trybie nagłym z podejrzeniem ostrego udaru mózgu. Z tej grupy do badania włączonych zostało 58 pacjentów w średnim wieku $63,9 \pm 13,9$ lat, w tym 28 kobiet i 30 mężczyzn, z rozpoznaniem ostrego udaru niedokrwiennego mózgu potwierdzonego obiektywnym wywiadem, badaniem neurologicznym wraz z oceną stopnia ciężkości udaru w skali NIHSS, oraz badaniem neuroobrazującym – tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym, i z rytmem zatokowym przy przyjęciu, bez udokumentowanego dotychczas migotania przedsionków.

Z badania wyłączono 71 pacjentów w średnim wieku $74,8 \pm 12,3$ lat w tym 36 kobiet i 35 mężczyzn z rozpoznaniem na podstawie badania neuroobrazującego krwotokiem śródmózgowym/krwawieniem podpajęczynówkowym, z migotaniem przedsionków stwierdzonym w EKG spoczynkowym lub podczas monitorowania czynności serca, z rytmem węzłowym, z rytmem stymulowanym, przyjętych do szpitala z wywiadem czasu trwania objawów powyżej 48 godzin bądź o nieokreślonym początku objawów, w bardzo ciężkim stanie wymagających od przyjęcia respiratoroterapii i amin presyjnych. Ponadto wyłączono chorych, u których rejestracja holterowska została przerwana z przyczyn technicznych lub organizacyjnych np. badanie MR, chorzy z jakościowymi zaburzeniami świadomości, nagłe pogorszenie stanu zdrowia, odklejenie elektrod, wyczerpanie baterii, awaria rejestratora. Przyczyny wyłączenia pacjentów z badania – zarówno medyczne jak i techniczno-organizacyjne zostały ujęte w tabeli 5.

Tabela 5. Przyczyny wyłączenia pacjentów z badania (n=71)

PRZYCZYNA WYŁĄCZENIA	LICZBA WYŁĄCZONYCH PACJENTÓW
Migotanie przedsionków	31
Nieokreślony lub zbyt długi czas od początku objawów (>48 godzin)	10
Chorzy z jakościowymi zaburzeniami świadomości uniemożliwiającymi wykonanie rejestracji holterowskiej	7
TIA	7
Inna określona przyczyna objawów neurologicznych	5
Zbyt krótki czas rejestracji EKG metodą Holtera	4
Ciężki stan- respiratoroterapia, wlew amin presyjnych	3
Krwawienie śródmózgowe	2
Rytm stymulowany	1
Rytm węzłowy	1

4.2 Plan badania

U wszystkich chorych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie hospitalizacji zaplanowano przeprowadzenie następujących badań:

- 24-godzinna rejestracja EKG metodą Holtera aparatem *Lifecard CF* firmy *Reynolds Medical* z zastosowaniem 3 odprowadzeń holterowskich celem oceny rodzaju i częstości zaburzeń rytmu, częstości rytmu serca, parametrów zmienności rytmu zatokowego (*HRV, heart rate variability*)
- nieinwazyjne badanie sztywności tętnic metodą fotopletyzmoграфiczną— analiza kształtu fali tętna i wskaźnika sztywności tętnic (*SI, Stiffness Index*) mierzącego sztywność dużych tętnic, czasu przejścia fali tętna przez duże naczynia upływającego od szczytu fali skurczowej do szczytu składowej rozkurczowej (*PPT, Peak-to-Peak Time*) oraz wskaźnika odbicia (*RI, Reflection Index*) odzwierciedlającego napięcie małych tętnic aparatem *Pulse Trace PCA2* firmy *MicroMedical*
- oznaczenie i analiza poziomu wybranych biomarkerów we krwi: TnI, CK-MB, BNP.

Badania przeprowadzone w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w siódmej (± 1 dzień) dobie hospitalizacji oznaczono w wynikach odpowiednio jako 1 i 7.

4.2.1 Analiza holterowska

Do badania EKG metodą Holtera zastosowano 3-kanałowy rejestrator cyfrowy *Lifecard CF*. Analizę holterowską wykonano przy użyciu programu *Impresario 3.07.0158* firmy *Delmar Reynolds* o częstotliwości próbkowania 128 Hz. Wykonano 24-godzinną rejestrację zapisu EKG. Po automatycznej analizie dokonywanej przez program komputerowy na podstawie zdefiniowanych wzorców pobudzeń dokonano rzetelnej manualnej oceny dobowego zapisu EKG celem weryfikacji i korekty wszystkich pobudzeń – zatokowych i pozazatokowych, w tym ekstrasystolii komorowych, nadkomorowych oraz artefaktów. Analizowano częstość i rodzaj zaburzeń rytmu serca, liczbę pobudzeń dodatkowych komorowych i nadkomorowych. Za tachykardię zatokową przyjęto częstość rytmu zatokowego >100 uderzeń/minutę. Za bradykardię zatokową przyjęto częstość rytmu zatokowego <60 uderzeń/minutę podczas rejestracji 24-godzinnej. Za sporadyczne pobudzenia nadkomorowe uznano SVPC <100 /dobę, za częste ≥ 100 /dobę. Za sporadyczne pobudzenia komorowe uznano PVC <100 /dobę, za częste ≥ 100 /dobę. Za nieutralony częstoskurcz komorowy uznawano przynajmniej 3 pobudzenia komorowe do 30 sekund częstoskurczu komorowego. Za częstoskurcz nadkomorowy przyjęto co najmniej 3 pobudzenia nadkomorowe do 30 sekund częstoskurczu. Uwzględniano zarówno częstoskurcze z wąskimi zespołami QRS, jak i z szerokimi zespołami QRS przewidziane z aberracją [19,124,125,140]. Jako epizod migotania/trzepotania przedsionków uznawano tachyarytmię trwającą co najmniej 30 sekund charakteryzującą się niemiarkowością całkowitą z widoczną falą migotania/trzepotania przedsionków [25,43,116].

Analizę zmienności rytmu serca przeprowadzono metodą czasową i częstotliwościową przy użyciu algorytmów producenta. Do analizy zmienności rytmu serca zakwalifikowano zapisy 24-godzinne, w których rytm zatokowy stanowił co najmniej 90% zapisu, a liczba pobudzeń pozazatokowych, w tym ekstrasystolii komorowych i nadkomorowych oraz artefaktów, wynosiła poniżej 10%. Obliczono następujące parametry analizy czasowej: meanRR, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50. Wykonano analizę czasową oraz obliczono częstość rytmu zatokowego dla zapisów dobowych oraz 6-godzinnych zapisów dziennych i nocnych ustalanych indywidualnie dla każdego pacjenta. Analizę częstotliwościową przeprowadzono dla 10-minutowych odcinków nocnych pozbawionych zaburzeń rytmu serca i artefaktów o najniższym chwilowym SDNN celem uniknięcia wpływu

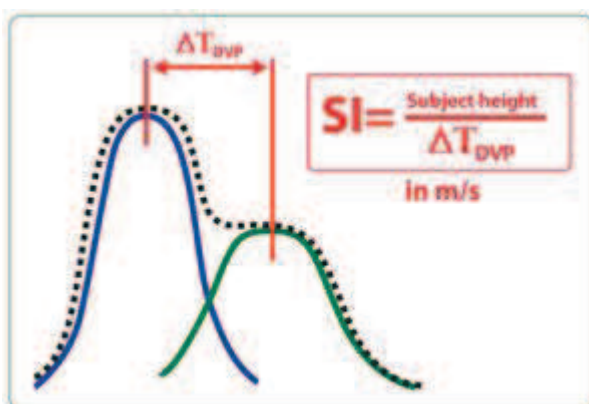
wartości odstających. Analizę spektralną przeprowadzono metodą szybkiej transformacji Fouriera z interpolacją *cubic spline* z użyciem okna Welcha. Analizowano parametry: LF i HF w jednostkach mocy widma i jednostkach znormalizowanych oraz LF/HF.

Pięćdziesięciu pacjentów miało wykonane badanie Holterowskie dwukrotnie– w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie. Ośmiu chorych miało wykonane jedno badanie Holterowskie, z czego 6 tylko w pierwszej dobie, a dwóch w drugiej dobie: 2 chorych zmarło podczas hospitalizacji, 1 chory został przekazany na zabieg neurochirurgiczny, 1 chory uszkodził rejestrator holterowski, 1 chory dwukrotnie zdjął rejestrator holterowski po upływie mniej niż 4 godzin od założenia, 1 badanie miało zły jakościowo zapis, 2 badania miały czas rejestracji EKG poniżej 18 godzin.

4.2.2 Analiza fali tętna przy pomocy fotopletyzmo grafu

Wykonano nieinwazyjne badanie sztywności tętnic metodą fotopletyzmo graficzną aparatem *Pulse Trace PCA2* firmy *MicroMedical* za pomocą czujnika pletyzmofotograficznego mierząc objętość fali tętna na dystalnej części palca.

SI– wskaźnik sztywności tętnic jest ilorazem wzrostu pacjenta (*subject height*) i czasu ΔT_{DVP} , oznaczanego także jako PPT. Jest to czas przejścia fali tętna przez duże naczynia mierzony w milisekundach, który upłynął od szczytu fali padającej– komponenta skurczowa, do szczytu fali odbitej– komponenta rozkurczowa. Wraz ze wzrostem sztywności tętnic czas ten ulega skróceniu– rycina 1.

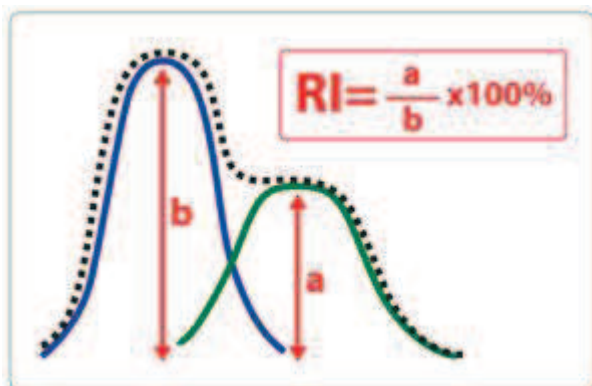


Rycina 1. Metoda pomiaru SI– indeksu sztywności tętnic. Wg

http://www.ghrv.es/dtr_pvv_parameters.htm

http://www.micromedical.co.uk/downloads/manuals/PulseTrace_PCA2.pdf

RI– wskaźnik odbicia wskazuje na względną wysokość szczytu fali odbitej, jest wyrażony w procentach całkowitej amplitudy krzywej fali DVP– wyraża procent odbitej fali tętna. Mierzy falę odbitą w miejscu rozgałęzień i zwężeń małych tętniczek. Jego wartość odzwierciedla napięcie małych tętnic– rycina 2.



Rycina 2. Metoda pomiaru RI– wskaźnika odbicia. Wg

http://www.qhrv.es/dtr_pwv_parameters.htm

http://www.micromedical.co.uk/downloads/manuals/PulseTrace_PCA2.pdf

Ocena funkcji śródbłonna

Ponadto w 7 ± 1 dobie po wykonaniu wyżej wymienionych pomiarów u pacjentów napełniono na 5 minut mankiety sfigmomanometru umieszczonego w dystalnej części ramienia do wartości przekraczających o 50 mmHg wartość ciśnienia skurczowego. Następnie zwalniano ucisk tętnicy i wykonywano pomiary SI, RI, PPT w 60 sekundzie po zaprzestaniu ucisku celem pośredniej oceny funkcji śródbłonna.

4.2.3 Badania laboratoryjne

W Centralnym Laboratorium Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku wykonano oznaczenie i analizę poziomu biomarkerów sercowych we krwi: Troponiny I (ng/ml), CK-MB mass (ng/ml), BNP (pg/ml) aparatem *Architect* firmy *Abbott* metodą chemiimmunoluminescencji wg standardowych protokołów analityki laboratoryjnej. Wartości $TnI \geq 0,01$ ng/ml uznano za podwyższone. Za podwyższony poziom CK-MB uznawano wartość CK-MB mass powyżej 6,6 ng/ml. Za istotnie zwiększony przyjęto poziom $BNP \geq 100$ pg/ml.

4.3 Analiza czynników ryzyka

U wszystkich chorych zebrano możliwy do uzyskania wywiad dotyczący aktualnych i przebytych chorób, czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, przyjmowanych leków w tym betablokerów. Analizie poddano czynniki ryzyka chorób układu sercowo- i mózgowo-naczyniowego tj. :

- dyslipidemię
- otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- palenie tytoniu aktualne i w wywiadzie
- nadciśnienie tętnicze
- zaburzenia gospodarki węglowodanowej: cukrzycę i stan przedcukrzycowy
- przebyty udar niedokrwienny mózgu/TIA, który rozpoznano na podstawie wywiadu i dostępnej dokumentacji.

Dyslipidemię rozpoznawano na podstawie udokumentowanego rozpoznania i/lub przyjmowania leków hipolipemizujących przed hospitalizacją lub diagnozy w trakcie hospitalizacji, na podstawie wyniku lipidogramu: $TC > 190 \text{ mg/dl}$, $LDL-C > 115 \text{ mg/dl}$, $HDL-C < 40 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i $< 46 \text{ mg/dl}$ u kobiet, $TG > 150 \text{ mg/dl}$ [35].

Cukrzyca bądź stan przedcukrzycowy tj. nieprawidłowa glikemia na czczo lub upośledzona tolerancja glukozy, rozpoznane były przed hospitalizacją– na podstawie udokumentowanego rozpoznania, leczenia, bądź zdiagnozowane w trakcie hospitalizacji arbitralnie nie wcześniej niż w 7 dobie udaru na podstawie:

- cukrzyca: przygodnej glikemii $\geq 200 \text{ mg/dl}$ i objawów cukrzycy, lub glikemii $\geq 200 \text{ mg/dl}$ w doustnym teście tolerancji glukozy, dwukrotnie glikemii na czczo $\geq 126 \text{ mg/dl}$
- nieprawidłowa glikemia na czczo: glikemia $100\text{--}125 \text{ mg/dl}$
- upośledzona tolerancja glukozy: glikemia $140\text{--}199 \text{ mg/dl}$ w doustnym teście tolerancji glukozy[6,45].

Nadciśnienie tętnicze rozpoznane było na podstawie wywiadu i dostępnej dokumentacji, przyjmowanych przed hospitalizacją leków hipotensyjnych lub diagnozy w trakcie hospitalizacji, gdy nastąpiła stabilizacja stanu klinicznego, zwykle po kilku dniach od wystąpienia udaru. Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano przy wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego $\geq 140 \text{ mmHg}$ i/lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego $\geq 90 \text{ mmHg}$ [83,106].

Oszacowano odsetek występowania chorób współtowarzyszących tj. choroby wieńcowej, w tym przebytego zawału mięśnia sercowego, które rozpoznano na podstawie wywiadu i dostępnej dokumentacji tj. rozpoznanej przed hospitalizacją choroby wieńcowej, przebytego zawału serca, stanu po pomostowaniu aortalno-wieńcowym lub angioplastyce wieńcowej.

Oszacowano odsetek pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory– LVEF<50%[87]. Echokardiografię wykonywano w ramach rutynowej diagnostyki u większości pacjentów między 1 a 7 dobą hospitalizacji.

4.4 Ocena wewnątrzszpitalna

W ramach oceny wewnątrzszpitalnej analizie poddano:

- czas hospitalizacji
- klasyfikację udarów wg OCSP
- etiologię udarów wg klasyfikacji TOAST
- lokalizację udarów z podziałem na: prawą i lewą półkulę oraz pień mózgu
- odsetek chorych leczonych trombolitycznie oraz potencjalne różnice między chorymi leczonymi i nieleczonymi rtPA w odniesieniu do NIHSS, mRS, długości hospitalizacji oraz badanych parametrów układu sercowo-naczyniowego
- ciężkość udaru wg skali NIHSS wyjściowo i przy wypisie
- stan funkcjonalny wg zmodyfikowanej skali Rankina przy wypisie
- wartości SBP, DBP i MAP ($MAP = 2/3 DBP + 1/3 SBP$)
- współzależność i różnice między badanymi parametrami układu sercowo-naczyniowego, biomarkerami sercowymi, a stopniem ciężkości udaru wg NIHSS i niesamodzielności wg mRS
- częstość rytmu zatokowego u chorych leczonych i nieleczonych betablokerem wg wywiadu i podczas hospitalizacji
- występowanie najczęstszych powikłań udaru tj. m.in. infekcji, padaczki, obrzęku mózgu, oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną[136]

Za poprawę stanu neurologicznego przy wypisie ocenianego przy pomocy 42-punktowej skali NIHSS uznano:

- spadek o co najmniej 8 punktów w odniesieniu do wyniku przy przyjęciu lub
- mniej punktów niż przy przyjęciu pod warunkiem spadku do 0–1 punktów[62].

Za pogorszenie stanu neurologicznego przy wypisie uznano wzrost punktacji w skali NIHSS o co najmniej 4 punkty[63,93].

Za korzystny wczesny wynik funkcjonalny (*early favourable outcome*) przy wypisie uznano 0–2 punkty wg mRS [48,135].

4.5 Obserwacja 6-miesięczna

Ocena odległa oparta była na rozmowie telefonicznej z pacjentem lub opiekunem i ewentualnej weryfikacji danych na podstawie dostępnej dokumentacji.

Oceną odległą objęto:

- występowanie zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych:
 - ostrych zespołów wieńcowych
 - wystąpienia objawów ostrej lub zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca
 - kolejnego udaru mózgu/TIA
 - zgonów
- stan funkcjonalny pacjentów w dwustopniowej skali– zależność/niezależność funkcjonalna w okresie 6 miesięcy od udaru. Za niezależność funkcjonalną (*Functional independency*) uznano wynik 0–2 punkty wg mRS. Za niepełnosprawność w podstawowych czynnościach dnia codziennego (*Functional dependency*) uznano 3–5 punktów wg mRS. Nie uwzględniano pacjentów, którzy zmarli (6 punktów wg mRS)[64].

U trzech pacjentów nie uzyskano informacji dotyczących obserwacji odległej z powodu braku możliwości kontaktu z pacjentami bądź opiekunami pacjentów.

4.6 Analiza statystyczna

Uzyskane dane umieszczono w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Excel* pakietu *Microsoft Office 2007*. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *Statistica 10* firmy *StatSoft* przy zastosowaniu metod statystyki opisowej oraz metod wnioskowania statystycznego. Analizę rozkładu zmiennych ciągłych w badanych grupach przeprowadzono testem Shapiro-Wilka. Statystyki opisowe przedstawiono z wykorzystaniem liczebności i wartości procentowych, jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD) oraz mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Dla zmiennych o rozkładzie normalnym użyto testu *t-Studenta*. Do weryfikacji istotności statystycznej różnic występujących między grupami w przypadku zmiennych niepowiązanych użyto testu *t-Studenta* dla zmiennych niezależnych względem grup. W przypadku zmiennych powiązanych użyto testu *t-Studenta* dla zmiennych zależnych. W przypadku danych o rozkładzie różnym od normalnego użyto testów nieparametrycznych. Do oceny współzależności zmiennych skategoryzowanych użyto testu chi kwadrat, w przypadku małych liczebności z poprawką *Yatesa* i dokładnym testem *Fishera*. Do weryfikacji istotności statystycznej różnic występujących między grupami w przypadku zmiennych niepowiązanych użyto testu *U Manna-Whitneya*, a w przypadku zmiennych powiązanych testu kolejności par *Wilcoxona*. Analizę powtarzanych pomiarów w przypadku więcej niż dwóch zmiennych powiązanych wykonano przy pomocy testu analizy wariancji powtarzanych pomiarów dla rang *Friedmana*. Do oceny współzależności między zmiennymi wykorzystano współczynnik korelacji rang *Spearmana*. We wszystkich obliczeniach za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

5 Wyniki

5.1 Charakterystyka badanej populacji

Do badania włączono 58 pacjentów w średnim wieku $63,9 \pm 13,9$ lat, w tym 28 kobiet (48,3%) w średnim wieku $66,5 \pm 17,2$ lat i 30 mężczyzn (51,7%) w średnim wieku $61,4 \pm 9,5$ lat; $p=NS$. Charakterystykę demograficzną i kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy (n=58)

ZMIENNA	WARTOŚĆ
Mężczyźni (liczba, odsetek)	30 (51,7%)
Kobiety (liczba, odsetek)	28 (48,3%)
Wiek, lata \pm SD	$63,9 \pm 13,9$
Mężczyźni wiek, lata \pm SD	$61,4 \pm 9,5$
Kobiety wiek, lata \pm SD	$66,5 \pm 17,2$
BMI, kg/m ² (Me; min- maks)	27,5 (18,8- 42,0)
SBP przy przyjęciu, mmHg \pm SD	$155,5 \pm 29,2$
DBP przy przyjęciu, mmHg \pm SD	$85,6 \pm 14,0$
MAP przy przyjęciu, mmHg \pm SD	$108,2 \pm 17,6$
HR, liczba uderzeń/min przy przyjęciu (Me; min- maks)	78 (50- 130)
NIHSS przy przyjęciu (Me; min- maks)	8,5 (1- 21)
LVEF, % (Me; min- maks) ¹	57 (20-71)
Hb, g/dl \pm SD	$14,1 \pm 1,9$
WBC, G/l (Me; min- maks)	8,5 (3,6- 16,6)
CRP przy przyjęciu, mg/dl (Me; min- maks)	3,2 (0,2- 75,8)
Kreatynina, mg/dl (Me; min- maks)	0,85 (0,53- 1,79)
Na, mM/l \pm SD	$138,8 \pm 2,5$
K, mM/l \pm SD	$4,04 \pm 0,39$
Glikemia przy przyjęciu, mg/dl (Me; min- maks)	124 (89- 359)
Glikemia na czczo, mg/dl (Me; min- maks)	97,5 (79,0- 187,0)
HbA1C u chorych z cukrzycą, % \pm SD ²	$8,5 \pm 1,7$
TSH μ U/ml (Me; min- maks)	0,98 (0,01- 3,02)

¹=51

²=16

Częstość występowania **czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych** oraz współistniejących chorób w badanej grupie została przedstawiona w tabeli 7.

W badanej grupie nadciśnienie tętnicze obok hiperlipidemii było najczęściej występującym czynnikiem ryzyka– stwierdzono je u 81% pacjentów. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej tj. cukrzyca, IFG, IGT oraz palenie tytoniu aktualnie i w wywiadzie występowały u dwóch-trzecich pacjentów. Średnio co trzeci pacjent był otyły, jak również w wywiadzie miał przebyty udar mózgu/TIA.

Chorobę wieńcową w wywiadzie stwierdzono u 27 pacjentów (46,6%), w tym przebyty zawał mięśnia sercowego u 13 pacjentów (22,4%).

Dysfunkcję skurczową lewej komory stwierdzono u 15 pacjentów (26%). U 36 pacjentów (62%) stwierdzono „zachowaną” frakcję wyrzutową lewej komory. Siedmiu pacjentów (12%) nie miało wykonanego badania echokardiograficznego.

Tabela 7. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz współistniejące choroby w badanej grupie (n=58)

CZYNNIKI RYZYKA UDARU MÓZGU	LICZBA PACJENTÓW	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA W %
Nadciśnienie tętnicze	47	81,0
Dyslipidemia	47	81,0
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej:	35	60,3
– Cukrzyca	25	43,1
– Stan przedcukrzycowy (IFG, IGT) ¹	10	17,2
Palenie tytoniu aktualnie i w wywiadzie	37	63,8
– Palenie tytoniu aktualnie	19	32,8
Choroba wieńcowa	27	46,6
– w tym przebyty zawał serca	13	22,4
Przebyty udar niedokrwienny mózgu/TIA	17	29,3
Otyłość	20	34,5

¹IFG, *impaired fasting glucose*– nieprawidłowa glikemia na czczo

IGT, *impaired glucose tolerance*– nieprawidłowa tolerancja glukozy

5.2 Lokalizacja, etiologia i klasyfikacja udaru

Pod względem lokalizacji udaru dominowała lewa półkula, rzadziej występowały udary prawej półkuli, a najrzadziej udary pnia mózgu– tabela 8.

Tabela 8. Lokalizacja udaru wraz z częstością występowania

LOKALIZACJA UDARU	LICZBA PACJENTÓW	ODSETEK PACJENTÓW %
Lewa półkula mózgu	31	53,4
Prawa półkula mózgu	20	34,5
Pień mózgu	7	12,1

W kategorii niedokrwiennych zespołów udarowych wg **OCSP** w badanej grupie najczęściej stwierdzano udar w części obszaru unaczynienia przedniego, rzadziej udar z całego obszaru unaczynienia przedniego. Mniej liczne i zarazem o porównywalnej liczebności były udary mózgu w obszarze unaczynienia tylnego oraz lakunarne– tabela 9.

Tabela 9. Liczba i odsetek udarów niedokrwiennych wg OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*)

OCSP	LICZBA PACJENTÓW	ODSETEK %
TACI	11	19,0
PACI	30	51,7
POCI	8	13,8
LACI	9	15,5

TACI (*total anterior circulation infarct*)- udar całkowity z zakresu przedniego kręgu unaczynienia, PACI (*partial anterior circulation infarct*)- udar niecałkowity z zakresu przedniego kręgu unaczynienia, LACI (*lacunar infarct*)- udar lakunarny, POCI (*posterior circulation infarct*)- udar z zakresu tylnego kręgu unaczynienia

Pod względem etiologii udarów wg klasyfikacji **TOAST** najczęściej stwierdzano udar spowodowany zmianami w dużych tętnicach domózgowych, rzadziej udar spowodowany zatorami pochodzenia sercowego. Mniej liczne i jednocześnie o porównywalnej liczebności były udary spowodowane zmianami w małych tętnicach domózgowych oraz o nieokreślonej przyczynie. Najrzadziej stwierdzano udar o innej etiologii– tabela 10.

Tabela 10. Etiologia udarów niedokrwiennych– klasyfikacja TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) wraz z częstością występowania

TOAST	LICZBA PACJENTÓW	ODSETEK %
LAA	23	39,7
CE	16	27,6
UE	8	13,8
UO	2	3,4
SVO	9	15,5

LAA (*large artery atherosclerosis*)- udar spowodowany zmianami w dużych tętnicach domózgowych, CE (*cardioembolism*)- udar spowodowany zatorami pochodzenia sercowego, UE (*undetermined etiology*)- udar o nieokreślonej przyczynie, UO (*other determined origin*)- udar o innej etiologii, SVO (*small- vessel occlusion*)- udar spowodowany zmianami w małych tętnicach domózgowych

Porównano wartości badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSF z podziałem na **lakunarne i nielakunarne** (PACI, TACI, POCI). Stwierdzono istotnie niższy stopień ciężkości udaru i niepełnosprawności u pacjentów z LACI, wyższe wartości wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w 7 ± 1 dobie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między: wartościami biomarkerów sercowych, liczbą komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, SDNN, LF, HF, HR oraz SI i RI mierzonymi zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie, LVEF, wiekiem, długością hospitalizacji, wartościami SBP, DBP i MAP przy przyjęciu, DBP 7 i MAP 7– tabela 11.

Porównano wartości badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSF z podziałem na **TACI i pozostałe udary łącznie (PACI, POCI, LACI)**. Stwierdzono istotnie wyższy stopień ciężkości udaru i niepełnosprawności u pacjentów z TACI, jak również istotnie dłuższy czas hospitalizacji oraz wskaźnik odbicia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między: wartościami SBP, DBP i MAP, wartościami biomarkerów sercowych, liczbą komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, HR, SDNN, LF, HF, oraz SI mierzonymi zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie, a także LVEF i wiekiem– tabela 12.

Tabela 11. Porównanie badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSF z podziałem na lakunarne i nielakunarne (PACI, TACI, POCI)

ZMIENNA	UDARY LAKUNARNE	UDARY NIELAKUNARNE	P
Wiek (lat)	62,9 ± 8,0	64,0 ± 14,8	NS
Dni hospitalizacji	9 (min 9- maks 17)	10 (min 7- maks 39)	NS
LVEF (%)	60 (min 30- maks 66)	56 (min 20- maks 71)	NS
NIHSS 1 (pkt)	5 (min 3- maks 9)	10 (min 1- maks 21)	<0,01
NIHSS 7 (pkt)	2 (min 1- maks 3)	5 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	1 (min 1- maks 4)	3 (min 0- maks 5)	<0,05
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
TnI 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0)	0 (min 0- maks 0,08)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,8 (min 0,2- maks 3,4)	1,3 (min 0,3- maks 19,9)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,2- maks 2,5)	1,0 (min 0,3- maks 3,1)	NS
BNP 1 (pg/ml)	89 (min 10- maks 397)	85 (min 9- maks 3480)	NS
BNP 7 (pg/ml)	81 (min 9- maks 281)	55 (min 9- maks 7330)	NS
SBP 1 (mmHg)	155,0 ± 18,7	155,5 ± 30,7	NS
DBP 1 (mmHg)	92,5 ± 11,9	84,5 ± 14,1	NS
MAP 1 (mmHg)	113,3 ± 13,4	107,4 ± 18,1	NS
SBP 7 (mmHg)	143,3 ± 5,3	129,1 ± 15,6	<0,05
DBP 7 (mmHg)	84,7 ± 4,5	76,9 ± 11,9	NS
MAP 7 (mmHg)	104,3 ± 4,5	94,5 ± 11,9	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	10 (min 0- maks 4638)	20 (min 0- maks 9027)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	12 (min 0- maks 975)	20 (min 0- maks 16611)	NS
SVC 1 (liczba/dobę)	35 (min 1- maks 1958)	58 (min 1- maks 36966)	NS
SVC 7 (liczba/dobę)	41 (min 2- maks 3006)	65 (min 0- maks 6256)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	67,9 (min 50,5- maks 87,4)	79,1 (min 56,6- maks 122,3)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	71,6 (min 55,1- maks 90,0)	72,9 (min 48,8- 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	119,9 (min 52,1- maks 140,9)	95,8 (min- 27,6- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	124,9 (min 62,0- maks 226,6)	100,2 (min 46,5- maks 247,6)	NS
SI 1 (m/s)	7,1 (min 5,8- maks 12,1)	7,6 (min 3,4- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	7,0 (min 5,4- maks 10,3)	7,6 (min 3,6- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	52,0 (min 35,5- maks 73,3)	47,0 (min 10,6- maks 78,5)	NS
RI 7 (%)	51,8 (min 36,0- maks 66,0)	50,0 (min 14,0- maks 72,4)	NS
LF 1 (ms ²)	280,2 (min 21,1- maks 463,8)	114,8 (min 2,3- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	132,2 (min 11,9- maks 486,1)	172,7 (min 8,6- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	137,8 (min 12,5- maks 1006,2)	109,2 (min 2,2- maks 2621,9)	NS
HF 7 (ms ²)	135,1 (min 39,3- maks 1681,6)	94,3 (min 14,0- maks 2579,3)	NS

Tabela 12. Porównanie badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSP z podziałem TACI oraz pozostałe udary łącznie (PACI, POCI, LACI)

ZMIENNA	TACI	POZOSTAŁE UDARY	P
Wiek (lat)	66,1 ± 17,5	63,3 ± 13,1	NS
Dni hospitalizacji	17 (min 7- maks 39)	9 (min 7- maks 37)	<0,05
LVEF (%)	57 (min 30- maks 71)	56,5 (min 20- maks 69)	NS
NIHSS 1 (pkt)	16 (min 11- maks 21)	6 (min 1- maks 20)	<0,001
NIHSS 7 (pkt)	14,5 (min 1- maks 19)	2 (min 0- maks 15)	<0,001
mRS 7 (pkt)	4,5 (min 1- maks 5)	2 (min 0- maks 5)	<0,001
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,09)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
TnI 7 (ng/ml)	0,01 (min 0 - maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,05)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,2 (min 0,5- maks 19,9)	1,3 (min 0,2- maks 12)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,7 (min 0,7- maks 2,5)	1,1 (min 0,2- maks 3,1)	NS
BNP 1 (pg/ml)	165 (min 9- maks 596)	82 (min 10- maks 3480)	NS
BNP 7 (pg/ml)	86,5 (min 9- maks 213)	56,5 (min 9- maks 7330)	NS
SBP 1 (mmHg)	160,8 ± 37,2	154,2 ± 27,3	NS
DBP 1 (mmHg)	81,5 ± 13,9	86,6 ± 14,0	NS
MAP 1 (mmHg)	108,0 ± 19,6	108,3 ± 17,3	NS
SBP 7 (mmHg)	130,1 ± 11,9	131,0 ± 16,4	NS
DBP 7 (mmHg)	80,4 ± 7,5	79,3 ± 10,7	NS
MAP 7 (mmHg)	97,6 ± 7,2	96,6 ± 11,9	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	16 (min 0- maks 7774)	17 (min 0- maks 9027)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	9 (min 0- maks 7115)	20 (min 0- maks 16611)	NS
SVC 1 (liczba/dobę)	26 (min 10- maks 14103)	58 (min 1- maks 36966)	NS
SVC 7 (liczba/dobę)	494 (min 0- maks 839)	53 (min 0- maks 6256)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	79,3 (min 67,1- maks 122,3)	78,5 (min 50,5- maks 105,6)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	76,2 (min 61,1- maks 79,2)	71,6 (min 48,8- maks 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	88,0 (min 28,6- maks 129,0)	96,4 (min- 27,6- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	88,1 (min 60- maks 162,4)	111,7 (min 46,5- maks 247,6)	NS
SI 1 (m/s)	8,7 (min 6,4- maks 18,2)	7,3 (min 3,4- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	8,5 (min 6,9- maks 11,3)	7,5 (min 3,6- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	48,5 (min 10,6- maks 75,0)	49,2 (min 11,3- maks 78,5)	NS
RI 7 (%)	57,1 (min 36,8- maks 68,0)	49,4 (min 14- maks 72,4)	<0,05
LF 1 (ms ²)	26,0 (min 18,2- maks 216,9)	143,8 (min 3,8- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	77,1 (min 49,5- maks 1184,1)	168,1 (min 8,6- maks 721,4)	NS
HF 1 (ms ²)	37,2 (min 3,4- maks 1636,8)	137,8 (min 2,2- maks 2621,9)	NS
HF 7 (ms ²)	49,7 (min 23,1- maks 2579,3)	121 (min 14- maks 1681,6)	NS

Porównując wartości badanych zmiennych pod względem etiologii udaru z podziałem na **sercowopochodne– CE i pozostałe razem (LAA, SVO, UO, UE)** w grupie chorych z udarem CE stwierdzono istotnie wyższy poziom BNP oraz Tnl w obu pomiarach, wyższy poziom CK-MB w badaniu wykonanym w 7 ± 1 dobie, niższą LVEF, większą liczbę zarówno komorowych jak i nadkomorowych zaburzeń rytmu stwierdzonych podczas obu rejestracji holterowskich. Nie stwierdzono różnic między: częstością rytmu zatokowego, SDNN, LF, HF, SI, RI, wartościami ciśnienia tętniczego oraz punktacją NIHSS w obu pomiarach jak również mRS 7, wiekiem i długością hospitalizacji. Chorzy z udarem sercowopochodnym wykazywali tendencję do wyższego wskaźnika RI mierzonego w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala– tabela 13.

Tabela 13. Porównanie badanych zmiennych pod względem etiologii udaru wg TOAST: CE i pozostałe

BADANA ZMIENNA	UDAR SERCOWOPOCHODNY	POZOSTAŁE UDARY	P
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,06)	0 (min 0- maks 1,7)	<0,05
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,03)	<0,01
CK-MB 1 (ng/ml)	1,3 (min 0,5- maks 9,2)	1,3 (min 0,2- maks 19,9)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,5 (min 0,3- maks 3,1)	1,0 (min 0,2- maks 2,7)	<0,05
BNP 1 (pg/ml)	381 (min 68- maks 3480)	71 (min 9- maks 406)	<0,001
BNP 7 (pg/ml)	124 (min 22- maks 7330)	51 (min 9- maks 281)	<0,01
PVC 1 (liczba/dobę)	224 (min 1- maks 9027)	10 (min 0- maks 7820)	<0,01
PVC 7 (liczba/dobę)	184 (min 1- maks 16611)	7 (min 0- maks 1709)	<0,01
SVPC 1 (liczba/dobę)	1431 (min 1- maks 36966)	35 (min 1- maks 3864)	<0,05
SVPC 7 (liczba/dobę)	190 (min 4- maks 6256)	51 (min 0- maks 3006)	<0,05
LVEF (%)	48 (min 20- maks 69)	60 (min 43- maks 71)	<0,05
HR 1 (uderzeń/min)	73,0 (min 57,0- maks 105,0)	79,1 (min 50,5- maks 122,3)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	71,8 (min 58,5- maks 56,5)	72,4 (min 48,8- maks 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	59,9 (min 27,6- maks 194,8)	97,1 (min 28,6- maks 167,5)	NS
SDNN 7 (ms)	88,1 (min 55,5- maks 247,6)	116,1 (min 46,5- maks 226,6)	NS
LF 1 (ms ²)	30,9 (min 3,8- maks 471,6)	132 (min 2,3- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	123,5 (min 8,6- maks 623,4)	189,4 (min 11,9- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	55,2 (min 2,2- maks 2621,9)	137,8 (min 3,4- maks 1636,8)	NS
HF 7 (ms ²)	136,9 (min 25- maks 1215,9)	101,6 (min 14- maks 2579,3)	NS
SI 1 (m/s)	7,7 (min 4,5- maks 11,1)	7,2 (min 3,4- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	7,4 (min 5,4- maks 10,4)	7,5 (min 3,6- maks 12,4)	NS

RI 1 (%)	53,4 (min 30,8- maks 78,5)	47,0 (min 10,6- maks 75,0)	=0,05
RI 7 (%)	55,0 (min 26,4- maks 68,0)	46,3 (min 14,0- maks 72,4)	NS
SBP 1 (mmHg)	155,3 ± 33,5	155,5 ± 27,8	NS
DBP 1 (mmHg)	80,6 ± 13	87,6 ± 14,1	NS
MAP 1 (mmHg)	105,5 ± 18,1	109,3 ± 17,5	NS
SBP 7 (mmHg)	126,8 ± 17,2	132,6 ± 14,6	NS
DBP 7 (mmHg)	77,1 ± 11,7	78,2 ± 11,6	NS
MAP 7 (mmHg)	94,3 ± 11,5	96,1 ± 12,0	NS
NIHSS 1 (pkt)	10 (min 1- maks 20)	6,5 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	2 (min 0- maks 18)	3,5 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	2 (min 0- maks 5)	3 (min 0- maks 5)	NS
Dni hospitalizacji	10 (min 7- maks 39)	9 (min 7- maks 37)	NS
Wiek (lat)	67,4 ± 13,8	62,5 ± 13,9	NS

5.2.1 Leczenie trombolityczne

Dwudziestu sześciu pacjentów (44,8%) otrzymało leczenie trombolityczne rtPA. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic u chorych leczonych i nieleczonych trombolitycznie między punktacją w skali mRS przy wypisie oraz NIHSS zarówno w przy przyjęciu, jak i przy wypisie. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi, a nieleczonymi trombolitycznie w: poziomie troponin, CK-MB, BNP, pod względem częstości i zmienności rytmu zatokowego, zaburzeń rytmu serca, wartości ciśnienia tętniczego oraz parametrów sztywności tętnic– tabela 14.

Tabela 14. Porównanie badanych zmiennych u chorych leczonych i nieleczonych trombolitycznie

ZMIENNA	TROMBOLIZA	BEZ TROMBOLIZY	P
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,2)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,05)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,4 (min 0,4- maks 9,2)	1,3 (min 0,2- maks 19,9)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,0 (min 0,3- maks 3,1)	1,3 (min 0,2- maks 2,5)	NS
BNP 1 (pg/ml)	89 (min 9- maks 3480)	85 (min 10- maks 3183)	NS
BNP 7 (pg/ml)	59 (min 9- maks 7330)	55 (min 9- maks 1561)	NS
SBP 1 (mmHg)	148,7 ± 31,9	161,1 ± 25,9	NS
DBP 1 (mmHg)	84,2 ± 15,6	86,8 ± 12,8	NS

MAP 1 (mmHg)	105,5 ± 20,6	110,5 ± 14,5	NS
SBP 7 (mmHg)	128,9 ± 16,6	132,7 ± 14,5	NS
DBP 7 (mmHg)	80,3 ± 10,8	75,6 ± 11,8	NS
MAP 7 (mmHg)	97,0 ± 11,7	94 ± 12,0	NS
SI 1 (m/s)	7,6 (min 4,5- maks 11,1)	7 (min 3,4- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	8 (min 5,4- maks 12,4)	7,1 (min 3,6- maks 11,3)	NS
RI 1 (%)	46,3 (11,3- maks 64,5)	49,4 (min 10,6- maks 78,5)	NS
RI 7 (%)	46,0 (min 26,4- maks 72,4)	51,8 (min 14,0- maks 68,0)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	79,1 (min 56,6- maks 105,6)	79,1 (min 50,5- maks 122,3)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	73,5 (min 58,5- maks 101,6)	69,1 (min 48,8- maks 92,7)	NS
SDNN 1 (ms)	96,4 (min 27,6- maks 194,8)	97,3 (min 28,6- maks 140,9)	NS
SDNN 7 (ms)	100,7 (min 55,5- maks 247,6)	115,4 (min 46,5- maks 226,6)	NS
LF 1 (ms ²)	124,6 (min 3,8- maks 2505,7)	148,8 (min 2,3- maks 643,3)	NS
LF 7 (ms ²)	136,3 (min 8,6- maks 721,4)	184,8 (min 9- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	99,8 (min 5,3- maks 2621,9)	130,7 (min 2,2- maks 1636,8)	NS
HF 7 (ms ²)	87,1 (min 14,0- maks 1215,9)	135,1 (min 14,9- maks 2579,3)	NS
SVPC 1 (liczba/dobę)	45 (min 1- maks 5334)	65 (min 1- maks 39966)	NS
SVPC 7 (liczba/dobę)	57 (min 2- maks 6256)	63 (min 0- maks 2222)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	27 (min 0- maks 9027)	13 (min 0- maks 7820)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	30 (min 0- maks 7115)	8 (min 0- maks 16611)	NS
NIHSS 1 (pkt)	10 (min 1- maks 20)	6 (min 2- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	2 (min 0- maks 15)	3 (min 0- maks 19)	NS
mRS (pkt)	2 (min 0- maks 5)	3 (min 0- maks 5)	NS
Dni hospitalizacji	9,5 (min 9- maks 39)	9,5 (min 7- maks 37)	NS
Wiek (lat)	60,5 ± 12	66,6 ± 15	NS

5.3 Powikłania udaru w okresie wewnątrzszpitalnym

W badanej grupie 33 (56,9%) pacjentów miało jedno z najczęstszych wewnątrzszpitalnych powikłań udaru– infekcję. Wśród tych pacjentów infekcję dróg moczowych stwierdzono u 16 chorych (27,6%), a infekcję dróg oddechowych u 15 chorych (25,9%). Dwóch pacjentów miało infekcję o nieustalonym punkcie wyjścia. U jednego chorego (1,7 %) wystąpił zespół złośliwego zawału MCA i obrzęk mózgu wymagający pilnej kraniektomii obarczającej. Jedna pacjentka (1,7%) miała istotnie podwyższony poziom

markerów martwicy mięśnia sercowego, dynamiczne zmiany ST/T w elektrokardiogramie i rozpoznany zawał serca bez uniesienia odcinka ST, który był powodem wykonania koronarografii. Nie stwierdzono jednak istotnych przewężeń w tętnicach wieńcowych ani zaburzeń kurczliwości w echokardiografii. Trzech chorych (5,2%) miało napady padaczkowe w obserwacji wewnątrzszpitalnej. U dwóch chorych (3,4%) wystąpiło zaostrzenie niewydolności serca. Dwóch chorych (3,4%) zmarło w okresie wewnątrzszpitalnym z powodu powikłań udaru– tabela 15.

Tabela 15. Powikłania udaru mózgu w okresie wewnątrzszpitalnym

POWIKŁANIE	LICZBA PACJENTÓW	ODSETEK %
Infekcje łącznie	33	56,9
– Infekcja dróg oddechowych	15	25,9
– Infekcja układu moczowego	16	27,6
– Nieokreślona infekcja	2	3,4
Padaczka poudarowa	3	5,2
Obrzęk mózgu (w tym zespół złośliwego zawału MCA i kraniektomia odbarczająca)	1	1,7
Zawał serca NSTEMI	1	1,7
Zaostrzenie niewydolności serca	2	3,4
Zgon*	2	3,4

* 2 zgony z powodu powikłań infekcyjnych w tym: 1 zgon powodu niewydolności oddechowej, 1 zgon z powodu sepsy i niewydolności wielonarządowej

Porównano chorych, u których wystąpiły powikłania udaru w okresie wewnątrzszpitalnym tj. infekcja, zaostrzenie niewydolności serca, zawał serca, padaczka poudarowa, obrzęk mózgu, z pacjentami u których hospitalizacja przebiegła bez powikłań. Stwierdzono, że chorzy z ww powikłaniami charakteryzowali się: istotnie wyższą punktacją w skali NIHSS przy przyjęciu i wypisie, wyższą punktacją w mRS przy wypisie, istotnie dłuższym czasem hospitalizacji, starszym wiekiem, wyższym poziomem BNP w obu pomiarach, większą liczbą ekstrasystolii komorowych i nadkomorowych oraz niższym SDNN w obu rejestracjach holterowskich, niższą LVEF, wyższym SBP przy przyjęciu oraz wyższą częstością rytmu zatokowego podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia– tabela 16.

Tabela 16. Porównanie badanych zmiennych pod względem wystąpienia powikłań udaru w okresie wewnątrzszpitalnym

BADANA ZMIENNA	POWIKŁANIA	BEZ POWIKŁAŃ	P
NIHSS 1 (pkt)	10 (min 3- maks 21)	6 (min 1- maks 16)	<0,05
NIHSS 7 (pkt)	6 (min 0- maks 19)	2 (min 0- maks 14)	<0,001
mRS 7 (pkt)	3 (min 0- maks 5)	1 (min 0- maks 4)	<0,001
Dni hospitalizacji	11 (min 7- maks 39)	9 (min 9- maks 13)	<0,001
BNP 1 (pg/ml)	130 (min 26- maks 3480)	72 (min 9- maks 397)	<0,05
BNP 7 (pg/ml)	85 (min 9- maks 7330)	28 (min 9- maks 124)	<0,01
SVPC 1 (liczba/dobę)	137 (min 5- maks 36966)	22 (min 1- maks 780)	<0,001
SVPC 7 (liczba/dobę)	103 (min 0- maks 6256)	24 (min 2- maks 201)	<0,01
PVC 1 (liczba/dobę)	30 (min 0- maks 7820)	8 (min 0- maks 9027)	<0,05
PVC 7 (liczba/dobę)	30 (min 0- maks 16611)	6 (min 0- maks 5004)	<0,05
LVEF (%)	52 (min 20- maks 71)	60 (min 40- maks 69)	<0,05
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 1,7)	0 (min 0- maks 0,09)	NS
TnI 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,03)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,2 (min 0,3- maks 19,9)	1,5 (min 0,2- maks 4,1)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,3- maks 3,1)	1,0 (min 0,2- maks 2,7)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	79,3 (min 60,4- maks 122,3)	76,6 (min 50,5- maks 90,3)	<0,05
HR 7 (uderzeń/min)	71,8 (min 48,8- maks 101,6)	71,9 (min 55,1- maks 90,6)	NS
SDNN 1 (ms)	76 (min 28- maks 168)	120 (min 48- maks 195)	<0,05
SDNN 7 (ms)	88 (min 47- maks 227)	128 (min 66- maks 248)	<0,05
LF 1 (ms ²)	51,1 (min 2,3- maks 2505,7)	168,6 (min 30,8- maks 643,3)	NS
LF 7 (ms ²)	200,7 (min 8,6- maks 1184,1)	149,2 (min 25,0- maks 623,4)	NS
HF 1 (ms ²)	103,3 (min 2,2- maks 1636,8)	137,8 (min 5,8- maks 2621,9)	NS
HF 7 (ms ²)	81,8 (min 14,0- maks 2579,3)	134,1 (min 23,1- maks 1215,9)	NS
SI 1 (m/s)	7,8 (min 5,2- maks 18,2)	7,0 (min 3,4- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	7,9 (min 5,4- maks 12,4)	7,0 (min 3,6- maks 10,3)	NS
RI 1 (%)	49,3 (min 10,6- maks 78,5)	45,3 (min 21,5- maks 73,3)	NS
RI 7 (%)	50,0 (min 14,0- maks 72,4)	52,0 (min 30,3- maks 66,0)	NS
SBP 1 (mmHg)	161,8 ± 25,3	143,7 ± 32,3	<0,05
DBP 1 (mmHg)	87,3 ± 13,6	82,1 ± 14,3	NS
MAP 1 (mmHg)	111,1 ± 15,5	102,5 ± 19,7	NS
SBP 7 (mmHg)	131,6 ± 12,8	130,3 ± 19,5	NS
DBP 7 (mmHg)	77,4 ± 12,3	78,4 ± 10,6	NS
MAP 7 (mmHg)	95,7 ± 11,7	95,3 ± 12,5	NS
Wiek (lat)	68,7 ± 13,9	55,6 ± 10,0	<0,001

5.4 Wartości ciśnienia tętniczego

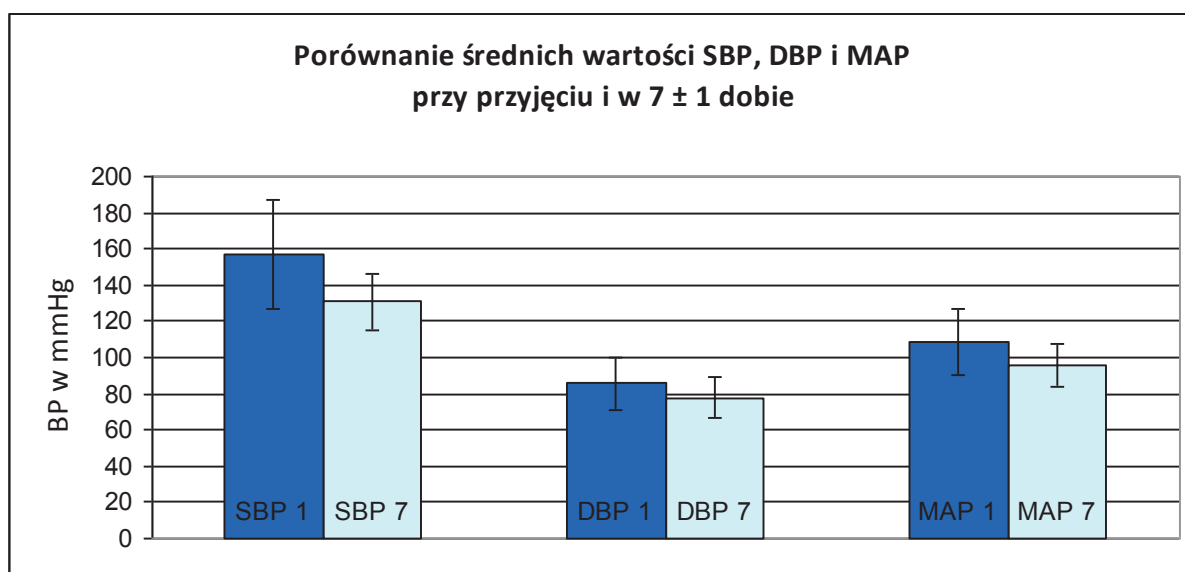
Wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego mierzone przy przyjęciu i w 7 ± 1 dobie różniły się istotnie statystycznie i wynosiły odpowiednio:

- SBP 1: $157,5 \pm 30,1$ mmHg oraz SBP 7: $130,8 \pm 15,5$ mmHg; $p < 0,001$
- DBP 1: $85,9 \pm 14,6$ mmHg oraz DBP 7: $77,9 \pm 11,5$ mmHg; $p < 0,001$
- MAP 1: $108,4 \pm 18,4$ mmHg oraz MAP 7: $95,5 \pm 11,8$ mmHg; $p < 0,001$.

Średnie wartości ciśnienia tętniczego – zarówno SBP, DBP jak i MAP istotnie się **obniżyły**, a różnica między nimi wyniosła odpowiednio:

- SBP – 26,7 mmHg
- DBP – 8,0 mmHg
- MAP – 12,9 mmHg.

Przedstawiono je na rycinie 3.



Rycina 3. Porównanie średnich wartości SBP, DBP i MAP przy przyjęciu i w 7 ± 1 dobie

5.5 Biomarkery sercowe

5.5.1 Troponina I

Podwyższony poziom troponiny I w ciągu 48 godzin od przyjęcia obserwowano u 10 pacjentów (17,2%). Podwyższony poziom troponiny I w 7 ± 1 dobie obserwowano u 11 pacjentów (19%). Ośmiu chorych miało podwyższony poziom TnI zarówno w ciągu 48 godzin

od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie. Dwóch chorych miało podwyższony poziom Tnl tylko w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Trzech chorych miało podwyższony poziom Tnl tylko w 7 ± 1 dobie. Mediany wartości Tnl mierzone w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie wyniosły odpowiednio 0 (min 0- maks 1,7) ng/ml oraz 0 (min 0- maks 0,08) ng/ml i nie różniły się istotnie; $p=NS$.

Pacjenci, u których stwierdzono **podwyższony poziom Tnl w ciągu 48 godzin** od przyjęcia w porównaniu z tymi, u których nie stwierdzono podwyższonego poziomu Tnl charakteryzowali się istotnie wyższym poziomem CK-MB i BNP, starszym wiekiem, większą liczbą PVC, oraz niższym SDNN w badaniach wykonanych zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie. Ponadto u tych pacjentów stwierdzono istotnie niższą LVEF, większą częstość rytmu zatokowego oraz istotnie niższe wartości parametrów LF i HF podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz więcej SVPC podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie. Wykazywali oni tendencję do wyższej częstości rytmu zatokowego podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie oraz do większej liczby SVPC podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Nie stwierdzono u nich istotnie wyższej punktacji w skali NIHSS, mRS ani istotnie dłuższej hospitalizacji jak również istotnie wyższych wartości ciśnienia tętniczego ani parametrów sztywności tętnic– tabela 17.

Pacjenci, u których stwierdzono **podwyższony poziom Tnl w 7 ± 1 dobie** w porównaniu z tymi, u których nie stwierdzono podwyższonego poziomu Tnl charakteryzował istotnie wyższy poziom BNP w obu pomiarach, wyższy poziom CK-MB i większa liczba SVPC i niższy SDNN w badaniach wykonanych w 7 ± 1 dobie. Ponadto stwierdzono u nich istotnie wyższą częstość rytmu zatokowego i większą liczbę PVC oraz istotnie niższe wartości parametrów LF i HF podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Wykazywali również tendencję do wyższego CK-MB, niższej LVEF oraz wyższej częstości rytmu zatokowego podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie. Nie stwierdzono u nich istotnie wyższej punktacji w skali NIHSS, mRS ani istotnie dłuższej hospitalizacji jak również istotnie wyższych wartości ciśnienia tętniczego ani parametrów sztywności tętnic– tabela 18.

Tabela 17. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z podwyższonym i niepodwyższonym poziomem TnI mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia

BADANA ZMIENNA	TNI 1 PODWYŻSZONA	TNI 1 NIEPODWYŻSZONA	P
Wiek (lat)	72,3 ± 6,6	62,1 ± 14,4	<0,05
Dni hospitalizacji	12 (min 7- maks 39)	9 (min 7- maks 37)	NS
NIHSS 1 (pkt)	12,5 (min 4- maks 17)	6,5 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	8 (min 0- maks 18)	2,5 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	3,5 (min 0- maks 5)	2,5 (min 0- maks 5)	NS
SBP 1 (mmHg)	163,8 ± 34,0	153,7 ± 28,2	NS
DBP 1 (mmHg)	87,2 ± 10,4	85,3 ± 14,8	NS
MAP 1 (mmHg)	109,5 ± 15,9	107,9 ± 18,1	NS
SBP 7 (mmHg)	130,8 ± 11,5	130,9 ± 16,3	NS
DBP 7 (mmHg)	79,9 ± 8,4	77,4 ± 12,1	NS
MAP 7 (mmHg)	96,8 ± 8,2	95,2 ± 12,5	NS
CK-MB (ng/ml)	2,5 (min 0,3- maks 12,0)	1,2 (min 0,2- maks 19,9)	<0,01
CK-MB 7 (ng/ml)	1,7 (min 0,3- maks 3,1)	1,0 (min 0,2- maks 2,7)	<0,01
BNP 1 (pg/ml)	463 (min 54- maks 3480)	79 (min 9- maks 2479)	<0,01
BNP 7 (pg/ml)	134 (min 41- maks 7330)	51 (min 9- maks 281)	<0,01
LVEF (%)	45 (min 20- maks 60)	60 (min 30- maks 71)	<0,01
SI 1 (m/s)	7,7 (min 5,8- maks 10,7)	7,3 (min 3,4- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	8,7 (min 6,2- maks 10,4)	7,3 (min 3,6- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	43,8 (min 26,5- maks 59,8)	49,4 (min 10,6- maks 78,5)	NS
RI 7 (%)	47,9 (min 26,4- maks 68,0)	52,0 (min 14,0- maks 72,4)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	224 (min 20- maks 7774)	10 (min 0- maks 9027)	<0,01
PVC 7 (liczba/dobę)	379 (min 90 maks 7115)	7 (min 0- maks 16611)	<0,01
SVPC 1 (liczba/dobę)	921 (min 9- maks 3501)	39 (min 1- maks 36966)	=0,08
SVPC 7 (liczba/dobę)	196 (min 16- maks 4411)	51 (min 0- maks 6256)	<0,05
HR 1 (uderzeń/min)	83,6 (min 73,1- maks 105,4)	78,1 (min 50,5- maks 122,3)	<0,01
HR 7 (uderzeń/min)	77,9 (min 68,6- maks 86,5)	69,9 (min 48,8- maks 101,2)	=0,06
SDNN 1 (ms)	68,5 (min 27,6- maks 97,1)	110,8 (min 28,6- maks 194,8)	<0,05
SDNN 7 (ms)	80 (min 55,5- maks 103,6)	118,4 (min 46,5- maks 247,6)	<0,05
LF 1 (ms ²)	16,1 (min 3,8- maks 393,1)	143,8 (min 2,3- maks 2505,7)	<0,05
LF 7 (ms ²)	77,2 (min 8,6- maks 435,4)	184,8 (min 11,9- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	7,1 (min 2,2- maks 146,0)	137,8 (min 3,4- maks 2621,9)	<0,05
HF 7 (ms ²)	88,7 (min 23,5- maks 247,3)	107,5 (min 14,0- maks 2579,3)	NS

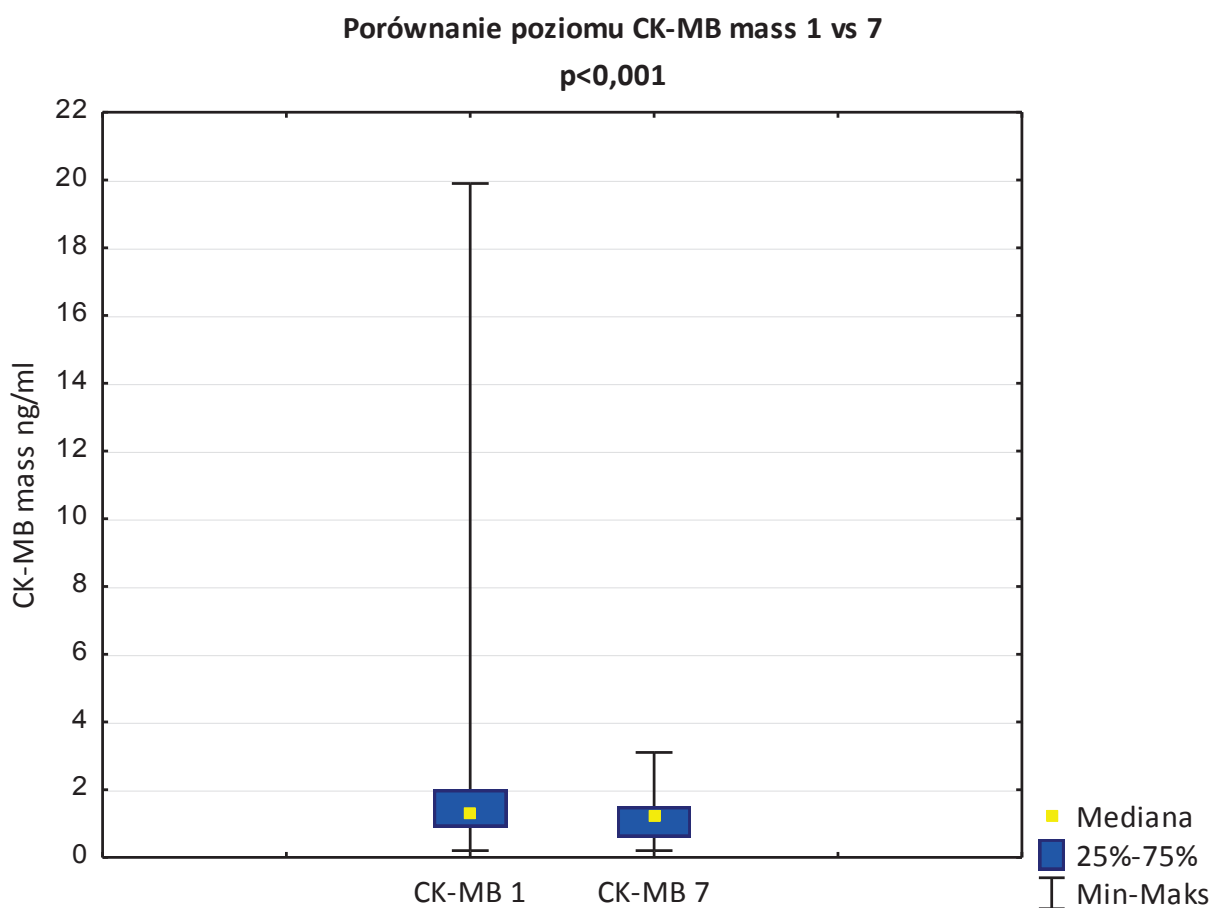
Tabela 18. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z podwyższonym i niepodwyższonym poziomem TnI mierzonym w 7 ± 1 dobie

BADANA ZMIENNA	TNI 7 PODWYŻSZONA	TNI 7 NIEPODWYŻSZONA	P
Wiek (lat)	69,1 ± 10,4	63, 1 ± 14,0	NS
Dni hospitalizacji	11 (min 7- maks 39)	9 (min 9- maks 37)	NS
NIHSS 1 (pkt)	11 (min 4- maks 17)	6 (min 1- maks 20)	NS
NIHSS 7 (pkt)	8 (min 0- maks 18)	2 (min 0- maks 15)	NS
mRS 7 (pkt)	3 (min 0- maks 5)	2 (min 0- maks 5)	NS
SBP 1 (mmHg)	164,2 ± 29,8	152,4 ± 27,2	NS
DBP 1 (mmHg)	88,4 ± 11,5	85,0 ± 14,2	NS
MAP 1 (mmHg)	110,7 ± 14,0	107,4 ± 17,5	NS
SBP 7 (mmHg)	131,0 ± 11,6	131,4 ± 16,7	NS
DBP 7 (mmHg)	75,7 ± 10,5	78,6 ± 12,0	NS
MAP 7 (mmHg)	94,1 ± 9,1	96,2 ± 12,7	NS
CK-MB (ng/ml)	1,7 (min 0,3- maks 12,0)	1,3 (min 0,2- maks 4,1)	=0,07
CK-MB 7 (ng/ml)	1,5 (min 0,3- maks 3,1)	1,0 (min 0,2- maks 2,7)	<0,05
BNP 1 (pg/ml)	330 (min 31- maks 3480)	81 (min 9- maks 2479)	<0,05
BNP 7 (pg/ml)	134 (min 36- maks 7330)	51 (min 9- maks 281)	<0,01
LVEF (%)	50 (min 20- maks 60)	60 (min 30- maks 71)	=0,06
SI 1 (m/s)	7 (min 3,4- maks 10,7)	7,6 (min 4,5- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	8,2 (min 3,6- maks 10,4)	7,5 (min 5,4- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	49,2 (min 21,5- maks 59,8)	49,4 (min 11,3- maks 78,5)	NS
RI 7 (%)	50,5 (min 26,4- maks 68)	50,3 (min 14- maks 72,4)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	132 (min 4- maks 7774)	13 (min 0- maks 9027)	<0,05
PVC 7 (liczba/dobę)	28 (min 0- maks 7115)	10 (min 0- maks 16611)	NS
SVPC 1 (liczba/dobę)	1551 (min 2- maks 14103)	45 (min 1- maks 36966)	NS
SVPC 7 (liczba/dobę)	196 (min 3- maks 4411)	51 (min 0- maks 6256)	<0,05
HR 1 (uderzeń/min)	83,3 (min 58,8- maks 105,4)	77,0 (min 50,5- maks 105,6)	<0,05
HR 7 (uderzeń/min)	79,9 (min 56,6- maks 86,5)	69,7 (min 48,8- maks 101,6)	=0,08
SDNN 1 (ms)	68,5 (min 27,6- 139,6)	105,2 (min 40,4- maks 194,8)	=0,07
SDNN 7 (ms)	81,0 (min 55,5- maks 153,0)	117,6 (min 46,5- maks 247,6)	<0,05
LF 1 (ms ²)	16,1 (min 3,8- maks 607,5)	156,2 (min 2,3- maks 2505,7)	<0,05
LF 7 (ms ²)	98,8 (min 8,6- maks 254,2)	168,1 (min 11,9- maks 721,4)	NS
HF 1 (ms ²)	31,4 (min 2,2- maks 360,1)	141,9 (min 5,3- maks 2621,9)	<0,05
HF 7 (ms ²)	90,0 (min 25,0- maks 267,2)	101,6 (min 14,0- maks 1681,6)	NS

5.5.2 Izoforma sercowa kinazy kreatynowej

U trzech pacjentów (5,2%) stwierdzono podwyższony poziom CK-MB w ciągu 48 godzin od przyjęcia, z czego u dwóch pacjentów zaobserwowano równocześnie podwyższony poziom troponin. W 7 ± 1 dobie wyniki u wszystkich pacjentów, u których wykonano badanie poziomu CM-KB pozostawały w granicach normy.

Mediany wartości CK-MB mierzonych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie wyniosły odpowiednio 1,3 (min 0,2- maks 19,9) ng/ml oraz 1,2 (min 0,2- maks 3,1) ng/ml i różniły się istotnie statystycznie, $p < 0,001$ – rycina 4.



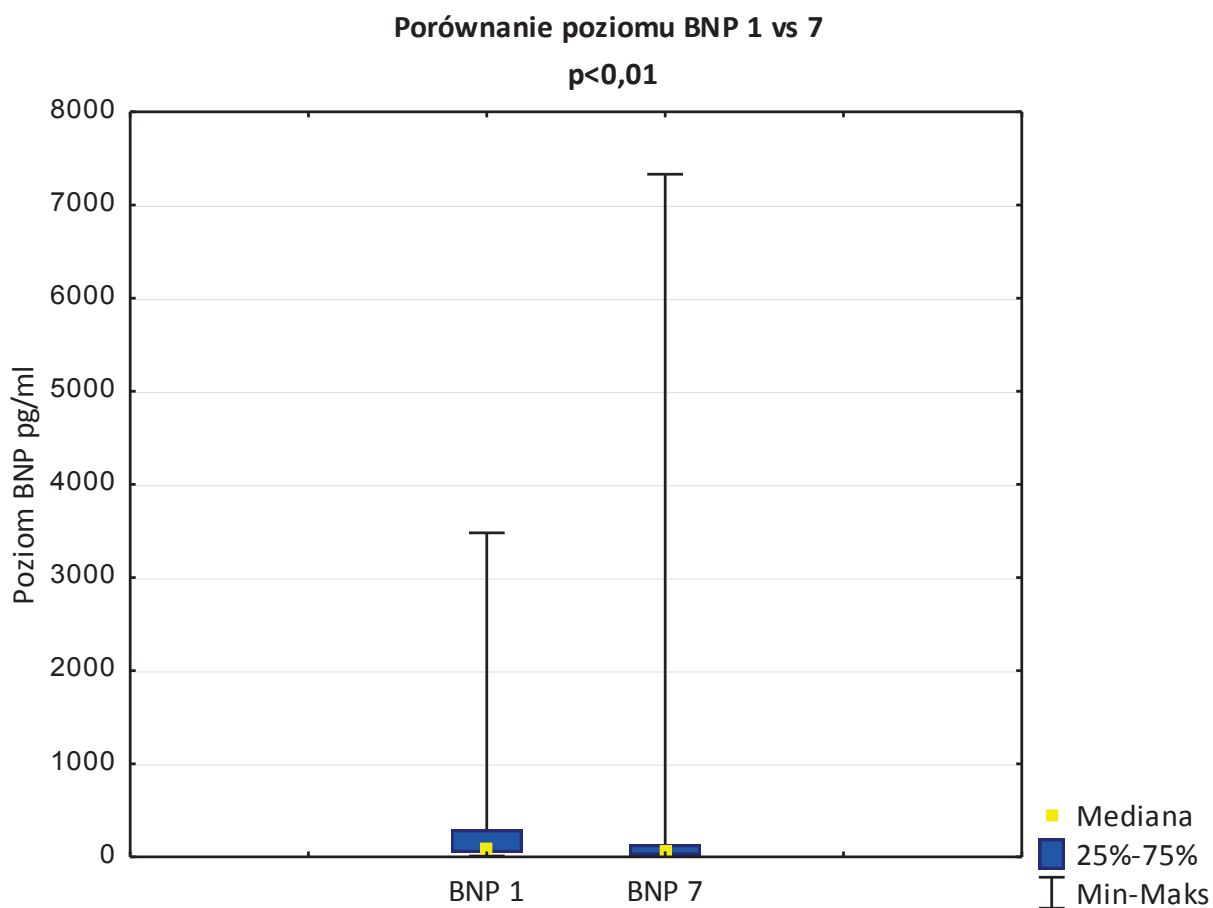
Rycina 4. Porównanie poziomu CK-MB mass mierzonego w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

5.5.3 BNP

Mediany wartości BNP mierzonych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie wyniosły odpowiednio: 87 (min 9- maks 3480) pg/ml oraz 57 (min 9- maks 7330) pg/ml i różniły się istotnie statystycznie, $p < 0,001$ – rycina 5.

W ciągu 48 godzin od przyjęcia $BNP \geq 100$ pg/ml stwierdzono u 24 pacjentów (42,1%). W 7 ± 1 dobie $BNP \geq 100$ pg/ml stwierdzono u 16 pacjentów (34,8%).

Spadek BNP w 7 ± 1 dobie w porównaniu z wartością z przyjęcia stwierdzono u 33 pacjentów (71,7 %), wzrost u 13 (28,3 %).



Rycina 5. Porównanie poziomu BNP mierzonego w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

Pacjenci, u których stwierdzono **BNP \geq 100 pg/ml w ciągu 48 godzin od przyjęcia** w porównaniu z tymi, u których stwierdzono poziom BNP<100 pg/ml byli istotnie starsi, dłużej hospitalizowani, charakteryzowali się wyższymi wartościami SBP przy przyjęciu, niższą LVEF, niższym SDNN podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie, większą liczbą SVPC oraz PVC w obydwu rejestracjach holterowskich jak również wyższymi wartościami maksymalnej TnI w pomiarze wykonanym w 7 ± 1 dobie. Nie stwierdzono w tej podgrupie pacjentów istotnie wyższej punktacji wg NIHSS, mRS, wyższego poziomu CK-MB, większej sztywności tętnic, ani wyższej częstości rytmu zatokowego. Nie zaobserwowano również istotnie niższych wartości parametrów analizy spektralnej, ale zauważono tendencję do niższych wartości parametrów LF i HF w tej podgrupie chorych– tabela 19.

Pacjenci, u których stwierdzono **BNP \geq 100 pg/ml w 7 ± 1 dobie** w porównaniu z tymi, u których stwierdzono poziom BNP<100 pg/ml charakteryzował starszy wiek, wyższy poziom TnI stwierdzony zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie oraz większa liczba SVPC stwierdzona podczas obydwu rejestracji holterowskich. Nie stwierdzono w tej podgrupie pacjentów istotnie wyższej punktacji wg NIHSS, mRS, wyższego poziomu CK-MB, wyższych wartości ciśnienia tętniczego ani częstości rytmu zatokowego, większej sztywności tętnic, jak również istotnie niższych wartości SDNN oraz wartości parametrów analizy spektralnej tj. LF i HF ani istotnie dłuższej hospitalizacji– tabela 20.

Porównując wartości biomarkerów sercowych: TnI, CK-MB, BNP mierzonych w ciągu 48 godzin od przyjęcia w oraz w 7 ± 1 dobie u pacjentów z **chorobą wieńcową** i bez choroby wieńcowej stwierdzono istotnie wyższe wartości BNP w obu pomiarach w pierwszej podgrupie pacjentów– tabela 21. W odniesieniu do wartości troponin i CK-MB u pacjentów z chorobą wieńcową i bez choroby wieńcowej mierzonych zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Porównując wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z **dysfunkcją skurczową lewej komory** i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory stwierdzono istotnie wyższe wartości BNP w obu pomiarach w pierwszej podgrupie pacjentów– tabela 22. W odniesieniu do wartości troponin oraz CK-MB nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 19. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z $BNP \geq 100$ pg/ml i $BNP < 100$ pg/ml mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia

BADANA ZMIENNA	BNP ≥ 100 PG/ML	BNP < 100 PG/ML	P
Wiek (lat)	70,4 \pm 9,7	59,3 \pm 14,9	<0,01
Dni hospitalizacji	10,5 (min 7- maks 39)	9 (min 7- maks 37)	<0,05
NIHSS 1 (pkt)	9,5 (min 1- maks 20)	6 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	3,5 (min 0- maks 18)	2 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	3 (min 0- maks 5)	2 (min 0- maks 5)	NS
SBP 1 (mmHg)	166,1 \pm 30,5	147,9 \pm 26,7	<0,05
DBP 1 (mmHg)	86,7 \pm 14,4	84,5 \pm 14,0	NS
MAP 1 (mmHg)	113,2 \pm 17,9	104,5 \pm 16,9	NS
SBP 7 (mmHg)	130,7 \pm 14,0	130,3 \pm 16,6	NS
DBP 7 (mmHg)	76,4 \pm 11,3	78,2 \pm 11,2	NS
MAP 7 (mmHg)	94,5 \pm 10,4	95,5 \pm 12,4	NS
CK-MB (ng/ml)	1,2 (min 0,3- maks 9,2)	1,5 (min 0,2- maks 19,9)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,4 (min 0,3- maks 3,1)	0,9 (min 0,2- maks 2,7)	NS
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,06)	1 (min 0- maks 1,7)	NS
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,03)	<0,05
LVEF (%)	50 (min 20- maks 71)	60 (min 40- maks 69)	<0,05
SI 1 (m/s)	7,3 (min 5,2- maks 11,1)	7,6 (min 3,4- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	7,5 (min 5,4- maks 11,8)	7,5 (min 3,6- maks 10,3)	NS
RI 1 (%)	46,3 (min 21,0- maks 78,5)	49,4 (min 10,6- maks 75,0)	NS
RI 7 (%)	52,6 (min 14- maks 68)	50 (min 28,2- maks 66)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	35 (min 0- maks 9027)	10 (min 0- maks 7820)	<0,05
PVC 7 (liczba/dobę)	104 (min 1- maks 16611)	4 (min 0- maks 1709)	<0,001
SVPC 1 (liczba/dobę)	780 (min 9- maks 36966)	25 (min 1- maks 3864)	<0,001
SVPC 7 (liczba/dobę)	162 (min 3- maks 6256)	27 (min 0- maks 414)	<0,001
HR 1 (uderzeń/min)	79,1 (min 50,5- maks 122,3)	79,1 (min 56,6- maks 105,6)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	71,6 (min 51,5- maks 92,7)	72,4 (min 48,8- maks 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	73,7 (min 27,6- maks 167,5)	111,4 (min 31,8- 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	86,8 (min 46,5- maks 154,2)	124,7 (min 65,8- maks 247,6)	<0,05
LF 1 (ms ²)	32,7 (min 2,3- maks 1082,1)	192,8 (min 15,4- maks 2505,7)	=0,05
LF 7 (ms ²)	99,3 (min 8,6- maks 721,4)	189,4 (min 19,0- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	69,8 (min 2,2- maks 1224,9)	155,0 (min 3,6- maks 2621,9)	=0,07
HF 7 (ms ²)	99,4 (min 14,9- maks 967,6)	120,3 (min 14,0- maks 2579,3)	NS

Tabela 20. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z $BNP \geq 100$ pg/ml i $BNP < 100$ pg/ml mierzonym w 7 ± 1 dobie

BADANA ZMIENNA	BNP ≥ 100 PG/ML	BNP < 100 PG/ML	P
Wiek (lat)	70,4 \pm 7,3	59,5 \pm 14,4	<0,01
Dni hospitalizacji	10 (min 7- maks 39)	9 (min 9- maks 20)	NS
NIHSS 1 (pkt)	6,5 (min 1- maks 20)	7 (min 1- maks 20)	NS
NIHSS 7 (pkt)	5 (min 0- maks 15)	2 (min 0- maks 18)	NS
mRS 7 (pkt)	3 (min 0- maks 5)	2,5 (min 0- maks 5)	NS
SBP 1 (mmHg)	160,2 \pm 21,5	156 \pm 30,2	NS
DBP 1 (mmHg)	86,5 \pm 8,0	88,2 \pm 14,9	NS
MAP 1 (mmHg)	108,9 \pm 10,9	110,7 \pm 18,5	NS
SBP 7 (mmHg)	133,9 \pm 10,6	131,4 \pm 18,2	NS
DBP 7 (mmHg)	77,3 \pm 11,1	79,9 \pm 11,5	NS
MAP 7 (mmHg)	96,6 \pm 9,6	96,5 \pm 13,6	NS
CK-MB (ng/ml)	1,2 (min 0,3- maks 12)	1,4 (min 0,2- maks 9,2)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,3- maks 3,1)	1 (min 0,2- maks 2,7)	NS
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 1,7)	0 (min 0- maks 0,2)	<0,05
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,04)	<0,05
LVEF (%)	54 (min 20- maks 71)	59 (min 30- maks 69)	NS
SI 1 (m/s)	7,0 (min 5,2- maks 10,6)	7,8 (min 4,5- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	7,1 (min 5,4- maks 9)	8,0 (min 5,4- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	49,4 (min 28- maks 62)	46,2 (min 11,3- maks 73,3)	NS
RI 7 (%)	42,6 (min 26,4- maks 63,8)	50,2 (min 14- maks 72,4)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	27 (min 0- maks 7774)	9 (min 0- maks 9027)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	31 (min 1- maks 7115)	7 (min 0- maks 5004)	NS
SVPC 1 (liczba/dobę)	358 (min 9- maks 5334)	39 (min 1- maks 3864)	<0,05
SVPC 7 (liczba/dobę)	103 (min 16- maks 6256)	41 (min 0- maks 4411)	<0,05
HR 1 (uderzeń/min)	79,1 (min 56,6- maks 105,4)	79,2 (min 50,5- maks 1056)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	67,5 (min 48,8 - maks 84,0)	71,9 (min 50,5- maks 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	75,9 (min 27,6- maks 167,5)	105,8 (min 40,4- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	111 (min 55,5- maks 226,6)	115,4 (min 46,5- maks 247,6)	NS
LF 1 (ms ²)	129,0 (min 2,3- maks 1082,1)	156,2 (min 15,4- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	137,4 (min 8,6- maks 721,4)	184,8 (min 11,9- maks 623,4)	NS
HF 1 (ms ²)	106,8 (min 2,2- maks 1224,9)	141,9 (min 5,3- maks 2621,9)	NS
HF 7 (ms ²)	136,0 (min 25,0- maks 1681,6)	95,6 (min 14,0- maks 1224,2)	NS

Tabela 21. Porównanie wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z chorobą wieńcową i bez choroby wieńcowej

BIOMARKER SERCOWY	CHOROBA WIEŃCOWA	BEZ CHOROBY WIEŃCOWEJ	P
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 1,7)	0 (min 0- maks 0,15)	NS
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,04)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,4 (min 0,2- maks 19,9)	1,3 (min 0,3- maks 9,2)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,2- maks 2,7)	1,1 (min 0,3- maks 3,1)	NS
BNP 1 (pg/ml)	162 (min 44- maks 3183)	61 (min 9- maks 3480)	<0,01
BNP 7 (pg/ml)	113 (min 14- maks 1561)	44 (min 9- maks 7330)	<0,001

Tabela 22. Porównanie wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

BIOMARKER SERCOWY	LVEF <50%	LVEF ≥50%	P
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,06)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,04)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,6 (min 0,3- maks 9,2)	1,2 (min 0,2- maks 12,0)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,5 (min 0,4 - maks 3,1)	1 (min 0,2- maks 2,7)	NS
BNP 1 (pg/ml)	397 (min 44- maks 3480)	77 (min 9- maks 391)	<0,001
BNP 7 (pg/ml)	136 (min 15- maks 7330)	46 (min 9- maks 281)	<0,01

Stwierdzono **istotne dodatnie korelacje** między:

- Tnl 1, a: CK-MB 1, CK-MB 7, BNP 1, BNP 7, HR 1, SVPC 7, PVC 1, PVC 7, SDNN 1, wiekiem
- Tnl 7, a: CK-MB 7, BNP 7, HR 1, SVPC 7, PVC 1
- CK-MB 1, a: CK-MB 7, Tnl 7, HR 7, DBP 1, SI 1
- CK-MB 7, a: SVPC 7, PVC 7, SBP 7, wiekiem
- BNP 1, a: BNP 7, Tnl 7, CK-MB 7, SVPC 1, SVPC 7, PVC 1, PVC 7, SBP 1, wiekiem
- BNP 7, a: Tnl 1, SVPC 1, SVPC 7, PVC 1, PVC 7, wiekiem.

Stwierdzono **istotne ujemne korelacje** między:

- Tnl 1, a: LVEF, SDNN 1, SDNN 7, RMSSD 1, LF 1, HF 1
- Tnl 7, a: LVEF, SDNN 7, LF 1, HF 1
- CK-MB 1, a: LVEF, LF 7
- CK-MB 7, a: LVEF
- BNP 1, a: BMI, LVEF, SDNN 1, SDNN 7, HF 1
- BNP 7, a: BMI, LVEF.

Dokładny opis współzależności między biomarkerami sercowymi tj. Tnl, CK-MB, BNP, a badanymi zmiennymi zamieszczono w tabeli 23.

Tabela 23. Korelacje między biomarkerami sercowymi a badanymi zmiennymi

ZMIENNA 1	ZMIENNA 2	WARTOŚĆ R	P
Tnl 1	Wiek	0,33	<0,05
Tnl 1	CM-KB 1	0,39	<0,05
Tnl 1	BNP 1	0,36	<0,05
Tnl 1	Tnl 7	0,77	<0,05
Tnl 1	CM-KB 7	0,41	<0,05
Tnl 1	BNP 7	0,43	<0,05
Tnl 1	LVEF	-0,37	<0,05
Tnl 1	HR 1	0,34	<0,05
Tnl 1	SDNN 1	-0,33	<0,05
Tnl 1	PVC 1	0,41	<0,05
Tnl 1	PVC 7	0,36	<0,05
Tnl 1	SVPC 7	0,32	<0,05
Tnl 1	SDNN 7	-0,34	<0,05
Tnl 1	RMSSD 1	-0,37	<0,05
Tnl 1	LF 1	-0,33	<0,05
Tnl 1	HF 1	-0,34	<0,05
Tnl 7	CK-MB 7	0,34	<0,05
Tnl 7	BNP 7	0,41	<0,05
Tnl 7	LVEF	-0,33	<0,05
Tnl 7	HR 1	0,30	<0,05
Tnl 7	PVC 1	0,32	<0,05
Tnl 7	SVPC 7	0,29	<0,05
Tnl 7	SDNN 7	-0,33	<0,05
Tnl 7	LF 1	-0,34	<0,05
Tnl 7	HF 1	-0,32	<0,05
CK-MB 1	DBP 1	0,28	<0,05
CK-MB 1	HR 7	0,32	<0,05
CK-MB 1	Tnl 7	0,29	<0,05
CK-MB 1	CK-MB 7	0,61	<0,05
CK-MB 1	SI 1	0,35	<0,05
CK-MB 1	LF 7	-0,34	<0,05
CK-MB 7	Wiek	0,44	<0,05
CK-MB 7	SBP 7	0,32	<0,05
CK-MB 7	LVEF	-0,4	<0,05
CK-MB 7	PVC 7	0,29	<0,05
CK-MB 7	SVPC 7	0,32	<0,05
BNP 1	Wiek	0,51	<0,05
BNP 1	BMI	-0,34	<0,05

BNP 1	SBP 1	0,27	<0,05
BNP 1	Tnl 7	0,35	<0,05
BNP 1	CK-MB 7	0,28	<0,05
BNP 1	BNP 7	0,71	<0,05
BNP 1	LVEF	-0,49	<0,05
BNP 1	SVPC 1	0,53	<0,05
BNP 1	PVC 1	0,46	<0,05
BNP 1	SDNN 1	-0,30	<0,05
BNP 1	SDNN 7	-0,36	<0,05
BNP 1	HF 1	-0,30	<0,05
BNP 1	PVC 7	0,56	<0,05
BNP 1	SVPC 7	0,58	<0,05
BNP 7	Wiek	0,55	<0,05
BNP 7	BMI	-0,42	<0,05
BNP 7	LVEF	-0,36	<0,05
BNP 7	Tnl 1	0,43	<0,05
BNP 7	SVPC 1	0,42	<0,05
BNP 7	PVC 1	0,44	<0,05
BNP 7	SVPC 7	0,47	<0,05
BNP 7	PVC 7	0,47	<0,05
Tnl 1	SBP 1	0,13	NS
Tnl 1	DBP 1	0,06	NS
Tnl 1	MAP 1	0,009	NS
Tnl 1	SBP 7	0,11	NS
Tnl 1	DBP 7	0,05	NS
Tnl 1	MAP 7	0,06	NS
Tnl 1	HR 7	0,27	NS
Tnl 1	SVPC 1	0,24	NS
Tnl 1	RI 1	-0,15	NS
Tnl 1	RI 7	-0,09	NS
Tnl 1	RMSSD 7	-0,20	NS
Tnl 1	LF 7	-0,22	NS
Tnl 1	HF 7	-0,16	NS
Tnl 7	Wiek	0,24	NS
Tnl 7	SBP 1	0,13	NS
Tnl 7	DBP 1	0,07	NS
Tnl 7	MAP 1	0,05	NS
Tnl 7	SBP 7	-0,03	NS
Tnl 7	DBP 7	-0,10	NS
Tnl 7	MAP 7	-0,06	NS
Tnl 7	RI 1	-0,12	NS
Tnl 7	RI 7	-0,03	NS
Tnl 7	SVPC 1	0,26	NS
Tnl 7	PVC 7	0,20	NS
Tnl 7	HR 7	0,25	NS

TnI 7	SDNN 1	-0,30	NS
CK-MB 1	Wiek	0,04	NS
CK-MB 1	SBP 1	0,21	NS
CK-MB 1	MAP 1	0,18	NS
CK-MB 1	SBP 7	0,23	NS
CK-MB 1	DBP 7	0,22	NS
CK-MB 1	MAP 7	0,25	NS
CK-MB 1	BNP 7	0,01	NS
CK-MB 1	LVEF	-0,27	NS
CK-MB 1	RI 1	-0,05	NS
CK-MB 1	RI 7	-0,02	NS
CK-MB 1	SVPC 1	-0,008	NS
CK-MB 1	PVC 1	0,11	NS
CK-MB 1	SVPC 7	0,06	NS
CK-MB 1	PVC 7	0,18	NS
CK-MB 1	HR 1	0,21	NS
CK-MB 1	SDNN 1	-0,27	NS
CK-MB 1	SDNN 7	-0,22	NS
CK-MB 1	RMSSD 1	-0,23	NS
CK-MB 1	RMSSD 7	-0,16	NS
CK-MB 1	LF 1	-0,22	NS
CK-MB 1	HF 1	-0,20	NS
CK-MB 1	HF 7	-0,22	NS
CK-MB 1	HR 7	0,17	NS
CK-MB 7	SBP 1	0,26	NS
CK-MB 7	DBP 1	0,13	NS
CK-MB 7	MAP 1	0,15	NS
CK-MB 7	DBP 7	0,19	NS
CK-MB 7	MAP 7	0,26	NS
CK-MB 7	SVPC 1	0,26	NS
CK-MB 7	HR 1	0,09	NS
CK-MB 7	SDNN 7	-0,19	NS
CK-MB 7	RMSSD 1	-0,29	NS
CK-MB 7	RMSSD 7	-0,06	NS
CK-MB 7	LF 1	-0,18	NS
CK-MB 7	LF 7	-0,18	NS
CK-MB 7	HF 1	-0,20	NS
CK-MB 7	HF 7	-0,06	NS
CK-MB 7	HR 7	-0,01	NS
CK-MB 7	PVC 1	0,28	NS
CK-MB 7	RI 1	0,20	NS
CK-MB 7	RI 7	0,28	NS
BNP 1	DBP 1	0,05	NS
BNP 1	MAP 1	0,21	NS
BNP 1	HR 1	0,17	NS

BNP 1	SBP 7	0,001	NS
BNP 1	DBP 7	-0,008	NS
BNP 1	MAP 7	0,03	NS
BNP 1	CK-MB 1	0,02	NS
BNP 1	HR 1	0,05	NS
BNP 1	HR 7	-0,02	NS
BNP 1	RI 1	0,07	NS
BNP 1	RI 7	0,07	NS
BNP 1	RMSSD 1	-0,25	NS
BNP 1	RMSSD 7	-0,25	NS
BNP 1	LF 1	-0,29	NS
BNP 1	LF 7	-0,22	NS
BNP 1	HF 7	-0,14	NS
BNP 7	HR 7	-0,27	NS
BNP 7	CK-MB 7	0,28	NS
BNP 7	SBP 1	0,12	NS
BNP 7	DBP 1	0,09	NS
BNP 7	MAP 1	0,08	NS
BNP 7	SBP 7	-0,03	NS
BNP 7	DBP 7	-0,07	NS
BNP 7	MAP 7	0,009	NS
BNP 7	RI 1	0,08	NS
BNP 7	RI 7	-0,08	NS
BNP 7	SDNN 1	-0,25	NS
BNP 7	SDNN 7	-0,16	NS
BNP 7	RMSSD 1	-0,13	NS
BNP 7	RMSSD 7	0,04	NS
BNP 7	LF 1	-0,20	NS
BNP 7	LF 7	-0,12	NS
BNP 7	HF 1	-0,25	NS
BNP 7	HF 7	0,09	NS
BNP 7	HR 1	-0,02	NS
BNP 7	HR 7	-0,19	NS

5.6 Zaburzenia rytmu serca

Tachykardię zatokową stwierdzono u 5 pacjentów (8,6%) podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia, oraz u 1 pacjenta (1,7%) podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie. **Bradykardię** zatokową stwierdzono u 5 pacjentów (8,6%) podczas obydwu rejestracji holterowskich, z czego 4 stanowili Ci sami pacjenci.

Podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu **48 godzin od przyjęcia** sporadyczne SVPC stwierdzono u 58,6% natomiast częste u 37,9% pacjentów. SVT stwierdzono u 56,9% chorych. Sporadyczne PVC stwierdzono u 65,5% natomiast częste u 31% pacjentów. Podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w **7 \pm 1 dobie** sporadyczne SVPC stwierdzono u 55,2% natomiast częste u 31% pacjentów. SVT stwierdzono u 50% chorych. Sporadyczne PVC stwierdzono u 55,2% natomiast częste u 27,6% pacjentów.

Podsumowując: odsetek sporadycznych i częstych SVPC oraz PVC, jak również odsetek SVT w obu rejestracjach holterowskich był porównywalny. Liczbę i odsetek zaburzeń rytmu przedstawiono w tabelach 24 i 25. U 2 pacjentów podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz u 4 pacjentów, w tym 3 innych, podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie z rytmem zatokowym przy przyjęciu i brakiem udokumentowanego wcześniej **migotania przedsionków** stwierdzono napady tej arytmii. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między liczbą **ekstrasystolii nadkomorowych** w badaniu holterowskim wykonanym w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie: mediany odpowiednio 52 (min 1- maks 36966) oraz 59 (min 0- maks 6256); $p=NS$. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między liczbą **ekstrasystolii komorowych** w badaniu holterowskim wykonanym w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie: mediany odpowiednio 17 (min 0- maks 9027) oraz 15 (min 0- maks 16611); $p=NS$.

Tabela 24. Nadkomorowe zaburzenia rytmu w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

NADKOMOROWE ZABURZENIA RYTMU	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW 1	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW 7
SVPC/ dobę <100	34 (58,6%)	32 (55,2%)
SVPC/ dobę 100-1000	10 (17,2%)	13 (22,4%)
SVPC/ dobę >1000	12 (20,7%)	5 (8,6%)
SVT	33 (56,9%)	29 (50,0%)
PAF	2 (3,5%)	4 (6,9%)

Tabela 25. Komorowe zaburzenia rytmu w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

KOMOROWE ZABURZENIA RYTMU	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW 1	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW 7
PVC/ dobę <100	38 (65,5%)	32 (55,2%)
PVC/ dobę 100-1000	9 (15,5%)	8 (13,8%)
PVC/ dobę >1000	9 (15,5%)	8 (13,8%)
nsVT	11 (19,0%)	7 (12,1%)

Porównując liczbę pobudzeń dodatkowych u pacjentów z **dysfunkcją skurczową** lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory stwierdzono istotnie większą liczbę PVC w pierwszej podgrupie. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między liczbą SVPC– tabela 26.

Porównując liczbę pobudzeń dodatkowych u pacjentów z **chorobą wieńcową** i bez choroby wieńcowej stwierdzono istotnie większą liczbę SVPC w obu rejestracjach holterowskich oraz PVC podczas drugiej rejestracji holterowskiej w pierwszej podgrupie pacjentów. Stwierdzono tendencję do większej liczby PVC u pacjentów z chorobą wieńcową podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia– tabela 27.

Tabela 26. Porównanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

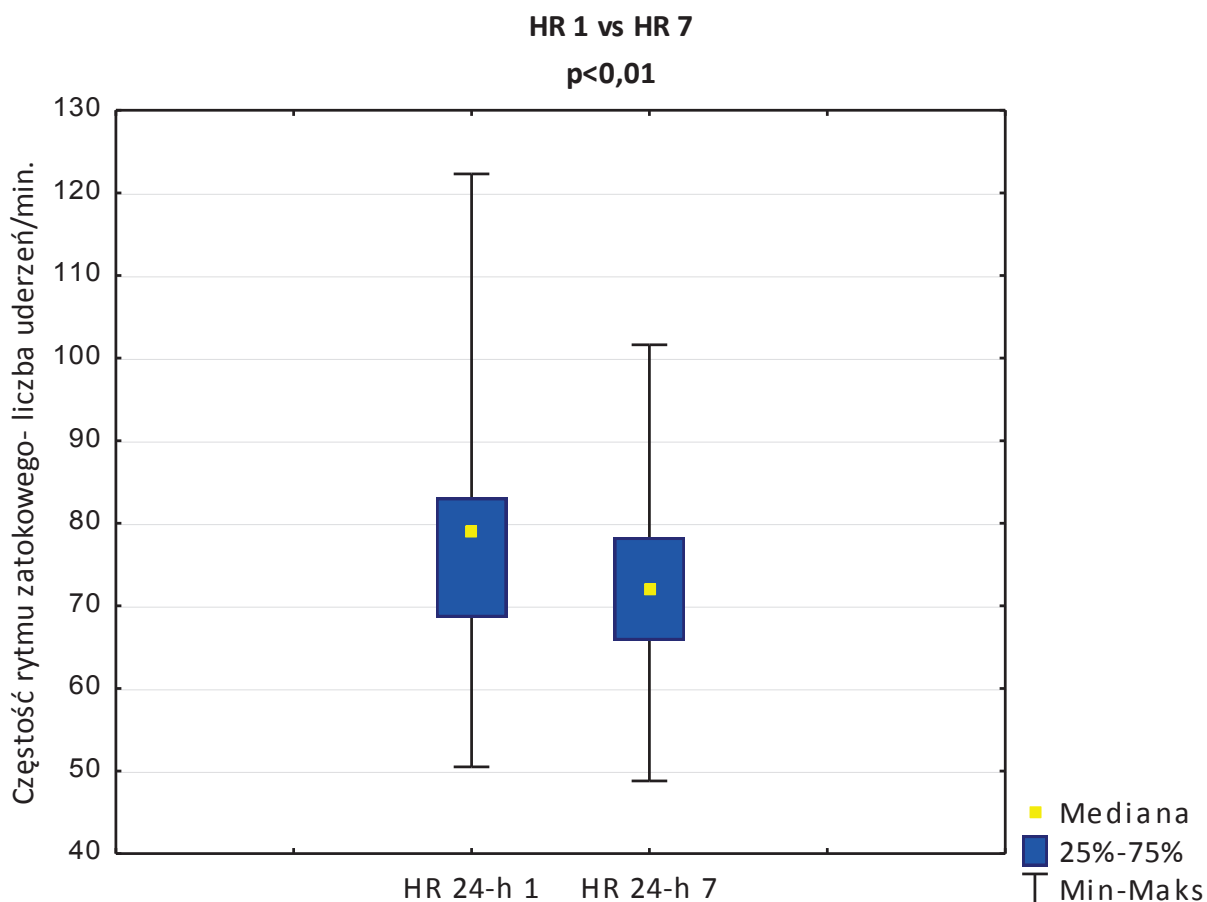
ZABURZENIA RYTMU	LVEF <50%	LVEF ≥50%	P
SVPC 1 (liczba/dobę)	113 (min 9- maks 36966)	42 (min 1- maks 14103)	NS
SVPC 7 (liczba/dobę)	107 (min 8- maks 4411)	60 (min 0- maks 6256)	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	210 (min 1- maks 7820)	9 (min 0- maks 9027)	<0,05
PVC 7 (liczba/dobę)	211 (min 2- maks 16611)	7 (min 0- maks 5004)	<0,01

Tabela 27. Porównanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z i bez choroby wieńcowej

ZABURZENIA RYTMU	Z CHOROBAŃ WIEŃCOWĄ	BEZ CHOROBY WIEŃCOWEJ	P
SVPC 1 (liczba/dobę)	259 (min 8- maks 36966)	24 (min 1- maks 14103)	<0,001
SVPC 7 (liczba/dobę)	180 (min 3- maks 6256)	27 (min 0- maks 4411)	<0,01
PVC 1 (liczba/dobę)	33,5 (min 0- maks 7774)	8,5 (min 0- maks 9027)	=0,06
PVC 7 (liczba/dobę)	30,5 (min 0- maks 16611)	6 (min 0- maks 5004)	<0,05

5.7 Częstość rytmu zatokowego oraz parametry zmienności rytmu zatokowego

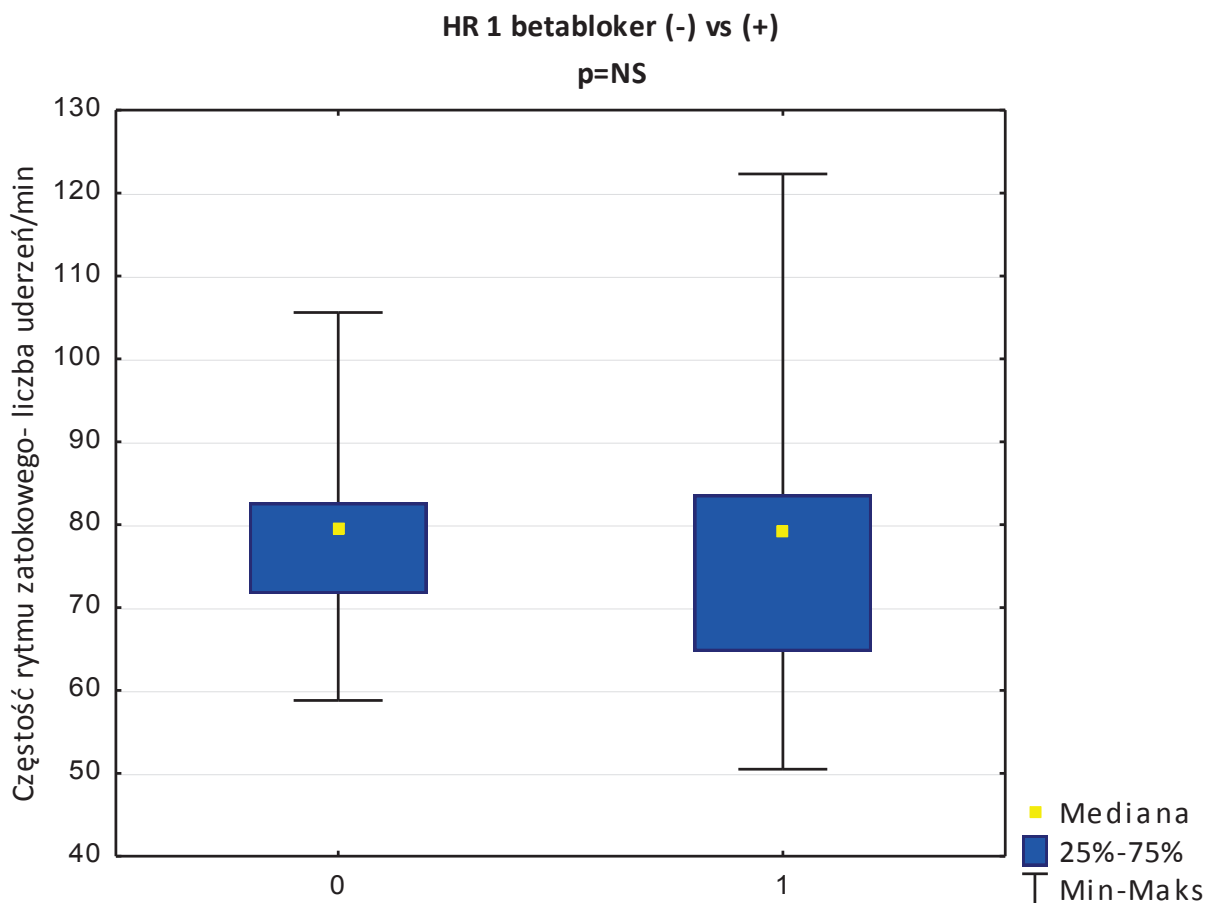
Porównując **częstość rytmu zatokowego** w rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie stwierdzono jej istotną redukcję w 7 ± 1 dobie – rycina 6.



Rycina 6. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

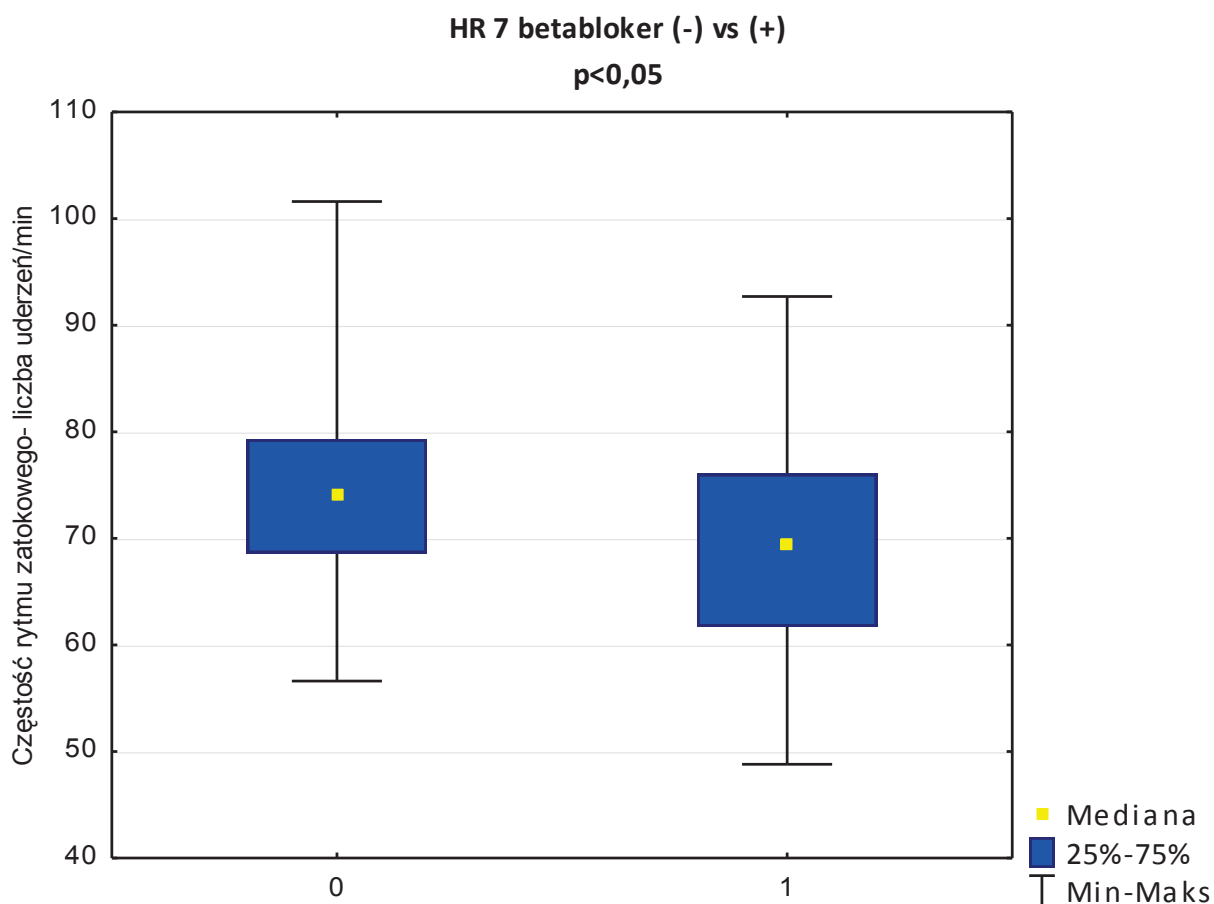
Przeanalizowano także częstość rytmu zatokowego z uwzględnieniem **leczenia betablokerem**. Liczba i odsetek pacjentów leczonych i nieleczonych betablokerem podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia nie różnił się istotnie, odpowiednio: 29 (50%) oraz 28 (48,3%), $p=NS$. Liczba i odsetek pacjentów leczonych i nieleczonych betablokerem podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie od przyjęcia nie różnił się istotnie, odpowiednio: 32 (55,2%) oraz 23 (39,7%), $p=NS$. Podczas

rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między częstością rytmu zatokowego w pacjentów nieleczonych betablokerem oraz leczonych betablokerem: odpowiednio 79,6 (min 58,8- maks 105,6) uderzeń/minutę oraz 79,1 (min 50,5- maks 122,3) uderzeń/minutę, p=NS; rycina 7.



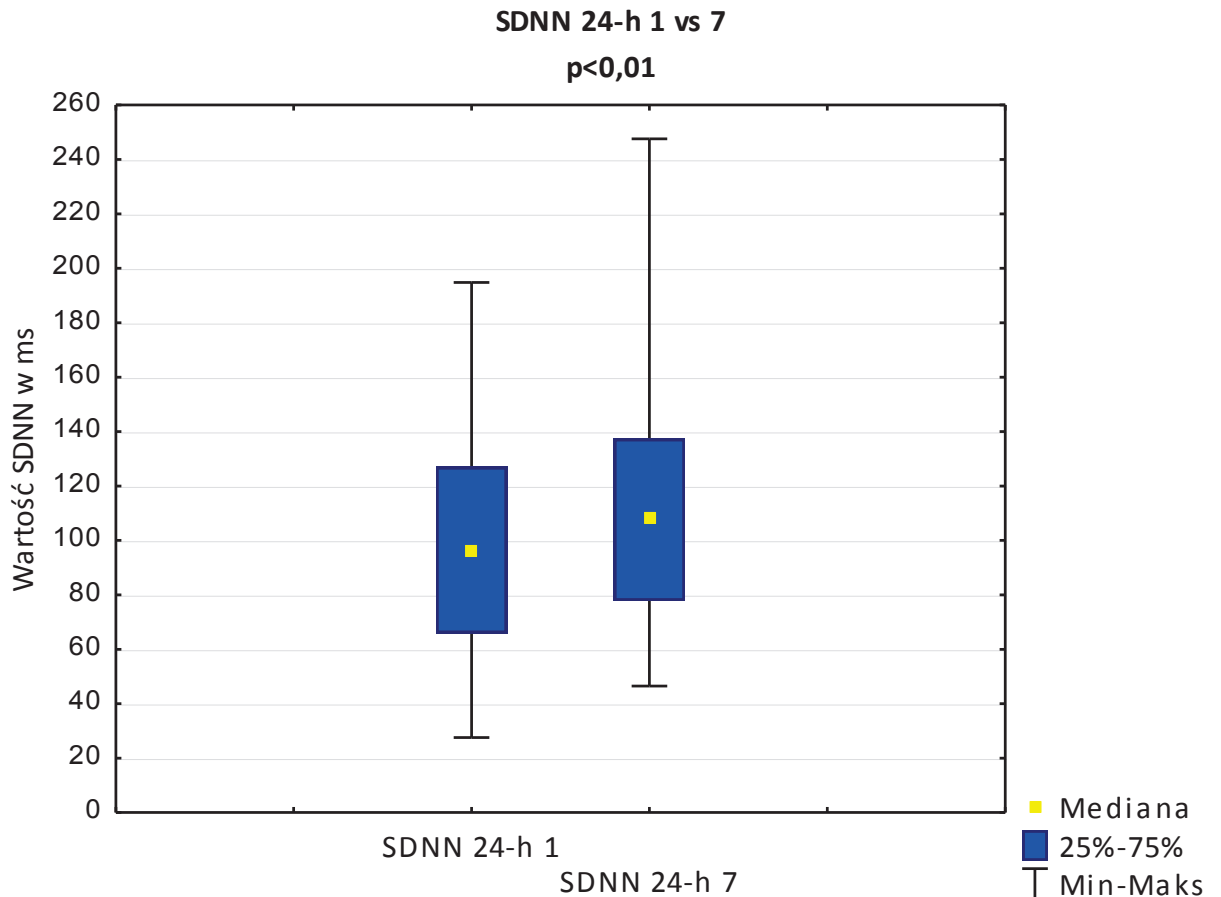
Rycina 7. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia u pacjentów nieleczonych (0) i leczonych (1) betablokerem

Podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie częstość rytmu zatokowego była istotnie większa u chorych nieleczonych betablokerem w porównaniu z chorymi leczonymi betablokerem: odpowiednio 74,2 (min 56,6- maks 101,6) uderzeń/minutę, oraz 70 (min 48,8- maks 92,7) uderzeń/minutę, p<0,05; rycina 8.



Rycina 8. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w 7 ± 1 dobie u pacjentów nieleczonych (0) i leczonych (1) betablokerem

Uwzględniając podział na dzień i noc zaobserwowano istotną redukcję częstości rytmu zatokowego w godzinach nocnych, lecz brak istotnej redukcji między godzinami dziennymi. Porównując dwie kolejne rejestracje EKG stwierdzono istotny 24-godzinny oraz nocny wzrost **odstępu RR**, i brak istotnego statystycznie wzrostu w godzinach dziennych. Analizując parametry zmienności rytmu zatokowego tj. **SDNN** i **SDANN** stwierdzono istotny statystycznie wzrost w zakresie zarówno pomiaru 24-godzinnego, jak i z dnia i nocy– rycina 9. Nie stwierdzono istotnych różnic między parametrami: **pNN50**, **RMSSD**, **LF** i **HF**. Porównanie wartości parametrów **HRV** analizowanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie przedstawiono w tabeli 28.



Rycina 9. Porównanie wartości SDNN z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

Analizując **różnice dzieńno-nocne** w rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu pierwszych 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie stwierdzono istotną redukcję częstości rytmu zatokowego oraz istotny wzrost odstępu RR w godzinach nocnych w obydwu rejestracjach. Istotny wzrost w obu rejestracjach zaobserwowano także wśród parametrów pNN50 i RMSSD. W zakresie parametru SDNN stwierdzono istotny wzrost, ale tylko w 7 ± 1 dobie, natomiast nie zaobserwowano takiej różnicy w rejestracji wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic między wartościami dziennego, a nocnego parametru SDANN w żadnej rejestracji holterowskiej. Wyniki parametrów analizy HRV dziennej i nocnej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 28. Częstość rytmu zatokowego oraz parametry zmienności rytmu zatokowego stwierdzone w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

PARAMETR	1	7	P
HR 24-h, uderzeń/min (Me; min- maks)	79,1 (50,5-122,3)	71,9 (48,8- 101,6)	<0,01
HR dzień, uderzeń/min (Me; min- maks)	78,8 (50,5-119,6)	75,2 (49,4-115,8)	NS
HR noc, uderzeń/min (Me; min- maks)	69,8 (47,4-117,8)	63,7 (44,4- 93,2)	<0,01
RR 24-h, ms \pm SD	815,8 \pm 146,9	852,9 \pm 125,2	<0,05
RR dzień, ms \pm SD	785 \pm 142,3	804 \pm 122,4	NS
RR noc, ms \pm SD	893,5 \pm 177,7	952,4 \pm 157,8	<0,05
SDNN 24-h, ms (Me; min- maks)	96,4 (27,6-194,8)	107,9 (46,5-247,6)	<0,01
SDNN dzień, ms (Me; min- maks)	61,3 (18,6-165,8)	67,6 (34,9-179,3)	<0,01
SDNN noc, ms (Me; min- maks)	72,8 (24,2-178,7)	83,4 (30,4-253,8)	<0,05
SDANN 24-h, ms (Me; min- maks)	88 (24,8-166,1)	99,2 (39,8-226,7)	<0,01
SDANN dzień, ms (Me; min- maks)	52,9 (17,1-148,8)	57,5 (30,0-173,4)	<0,05
SDANN noc, ms (Me; min- maks)	55,1 (20,2-128,1)	66,8 (24,8-221,2)	<0,05
pNN50 24-h, % (Me; min- maks)	1,9 (0-46,3)	3,5 (0,1-40,1)	NS
pNN50 dzień, % (Me; min- maks)	1 (0-37,8)	1,9 (0-43,2)	NS
pNN50 noc, % (Me; min- maks)	2,6 (0-66,5)	4,7 (0,1-62,7)	NS
RMSSD 24-h, ms (Me; min- maks)	19,2 (6,4-86,4)	22,9 (9-72,1)	NS
RMSSD dzień, ms (Me; min- maks)	17 (5,9-63,3)	19,9 (9-83)	NS
RMSSD noc, ms (Me; min- maks)	22,1 (6,9-107,3)	26 (9,2-99)	NS
LF, ms ² (Me; min- maks)	129 (2,3- 2505,7)	151,3 (8,6- 1184,1)	NS
HF, ms ² (Me; min- maks)	123,1 (2,2- 2621,9)	107,5 (14- 2579,3)	NS
LF, n.u. (Me; min- maks)	51,9 (12,1- 82,5)	48,6 (5,9- 94)	NS
HF, n.u. (Me; min- maks)	39,4 (10,5- 85,9)	43,4 (5,1- 90,3)	NS
LF/HF (Me; min- maks)	1,25 (0,14- 7,8)	1,15 (0,07- 18,5)	NS

HR (*heart rate*)- częstość rytmu zatokowego (liczba uderzeń/min), RR (ms)- (*mean time of NN duration*)- średni odstęp RR rytmu zatokowego, SDNN (ms)- (*standard deviation of NN intervals*)- odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR, SDANN (ms)- (*standard deviation of averaged NN intervals*)- odchylenie standardowe od średniej wartości odstępów RR w kolejnych 5-minutowych przedziałach, RMSSD (ms)- (*root mean square of succesive differences*)- pierwiastek kwadratowy średniej z sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR w badanych okresie, pNN50 (%)- (*percentage of NN intervals*)- odsetek odstępów RR różniących się o ponad 50ms od sąsiadujących w stosunku do liczby wszystkich odstępów RR, LF (*low frequency*)- składowa niskich częstotliwości, HF (*high frequency*)- składowa wysokich częstotliwości widma, LF/HF - stosunek wartości składowych widma niskich do wysokich częstotliwości

Tabela 29. Porównanie parametrów HRV z dnia i nocy w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie

PARAMETR	DZIEŃ	NOC	P
HR 1, uderzeń/min (Me; min- maks)	78,8 (50,5-119,6)	69,8 (47,4-117,8)	<0,001
HR 7, uderzeń/min (Me; min- maks)	75,2 (49,4- 115,8)	63,7 (44,4-93,2)	<0,001
RR 1, ms ± SD	770,2 ± 144,3	872,1 ± 181,5	<0,001
RR 7, ms ± SD	801,4 ± 120	949,7 ± 154,8	<0,001
SDNN 1, ms (Me; min- maks)	61,3 (18,6-165,8)	72,8 (24,2-178,7)	NS
SDNN 7, ms (Me; min- maks)	67,6 (34,9-179,3)	83,4 (30,4-253,8)	<0,05
SDANN 1, ms (Me; min- maks)	52,9 (17,1-148,8)	55,1 (20,2-128,1)	NS
SDANN 7, ms (Me; min- maks)	57,5 (30,0-173,4)	66,8 (24,8-221,2)	NS
pNN50 1, % (Me; min- maks)	1 (0-37,8)	2,6 (0-66,5)	<0,001
pNN50 7, % (Me; min- maks)	1,9 (0-43,2)	4,7 (0,1-62,7)	<0,001
RMSSD 1, ms (Me; min- maks)	17 (5,9-63,3)	22,1 (6,9-107,3)	<0,001
RMSSD 7, ms (Me; min- maks)	19,9 (9-83)	26 (9,2-99)	<0,001

Analizując współzależności między częstością i zaburzeniami rytmu oraz parametrami zmienności rytmu zatokowego, a badanymi zmiennymi stwierdzono **istotne statystycznie dodatnie** korelacje między:

- SVPC 1, a: SVPC 7, PVC 1, PVC 7, SBP 1, wiekiem
- SVPC 7, a: SBP 1, wiekiem, PVC 7
- PVC 1, a: SVPC 7, PVC 7, wiekiem
- PVC 7, a: SI 1, wiekiem
- HR 1, a: HR 7, SI 1, SI 7
- HR 7, a: SI 7
- SDNN 1, a: SDNN 7, LF 1, HF 1, LF 7, HF 7, RR 1, LVEF
- SDNN 7, a: LF 1, HF 1, LF 7, HF 7, RR 7, LVEF
- RMSSD 1, a: RMSSD 7, SDNN 1, SDNN 7, HF 1, LF 1, HF 7, LF 7, LVEF
- RMSSD 7, a: SDNN 1, SDNN 7, HF 1, LF 1, HF 7, LF 7
- LF 1, a: LF 7, HF 1, HF 7

Stwierdzono także **istotne statystycznie ujemne korelacje** między:

- SVPC 1, a: SDNN 7
- SVPC 7, a: SDNN 1, SDNN 7, RMSSD 1, HF 1, LF 1, LF 7
- PVC 1, a: LVEF, SDNN 7
- PVC 7, a: LVEF, SDNN 7

- HR 1, a: RR 1, SDNN 7, RMSSD 1, RMSSD 7, LF 1, HF 1, HF 7
- HR 7, a: RR 1, RR 7, SDNN 1, SDNN 7, RMSSD 1, RMSSD 7, LF 1, LF 7, HF 1, HF 7
- SDNN 1, a: HR 1, SVPC 1, SI 1, SI 7, wiekiem
- SDNN 7, a: HR 7, SBP 1, SI 7, wiekiem
- RMSSD 1, a: Tnl 1, SI 7, HR 1, wiekiem
- RMSSD 7, a: SBP 7, SI 7, wiekiem
- LF 1, a: SI 7, wiekiem

Wyniki korelacji przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 30. Korelacje między częstością i zaburzeniami rytmu oraz parametrami zmienności rytmu zatokowego a badanymi zmiennymi

ZMIENNA 1	ZMIENNA 2	WARTOŚĆ R	P
SVPC 1	Wiek	0,61	<0,05
SVPC 1	SBP 1	0,30	<0,05
SVPC 1	SVPC 7	0,85	<0,05
SVPC 1	PVC 1	0,46	<0,05
SVPC 1	PVC 7	0,53	<0,05
SVPC 1	SDNN 7	-0,42	<0,05
SVPC 7	Wiek	0,69	<0,05
SVPC 7	SBP 1	0,36	<0,05
SVPC 7	PVC 7	0,45	<0,05
SVPC 7	SDNN 7	-0,46	<0,05
SVPC 7	SDNN 1	-0,58	<0,05
SVPC 7	RMSSD 1	-0,42	<0,05
SVPC 7	LF 7	-0,31	<0,05
SVPC 7	HF 1	-0,44	<0,05
SVPC 7	HF 7	-0,33	<0,05
PVC 1	Wiek	0,47	<0,05
PVC 1	LVEF	-0,50	<0,05
PVC 1	PVC 7	0,81	<0,05
PVC 1	SVPC 7	0,32	<0,05
PVC 1	SDNN 7	-0,34	<0,05
PVC 7	LVEF	-0,50	<0,05
PVC 7	Wiek	0,52	<0,05
PVC 7	SI 1	0,49	<0,05
PVC 7	SDNN 7	-0,33	<0,05
HR 1	SI 1	0,30	<0,05
HR 1	SI 7	0,28	<0,05
HR 1	HR 7	0,66	<0,05
HR 1	SDNN 7	-0,46	<0,05

HR 1	RMSSD 1	-0,56	<0,05
HR 1	RMSSD 7	-0,44	<0,05
HR 1	RR 1	-0,99	<0,05
HR 1	LF 1	-0,58	<0,05
HR 1	HF 1	-0,55	<0,05
HR 1	HF 7	-0,34	<0,05
HR 7	RR 1	-0,68	<0,05
HR 7	RR 7	-1,0	<0,05
HR 7	SI 7	0,36	<0,05
HR 7	SDNN 1	-0,38	<0,05
HR 7	RMSSD 1	-0,49	<0,05
HR 7	SDNN 7	-0,60	<0,05
HR 7	RMSSD 7	-0,61	<0,05
HR 7	LF 1	-0,50	<0,05
HR 7	HF 1	-0,52	<0,05
HR 7	LF 7	-0,43	<0,05
HR 7	HF 7	-0,52	<0,05
SDNN 1	HR 1	-0,63	<0,05
SDNN 1	RR 1	0,69	<0,05
SDNN 1	Wiek	-0,42	<0,05
SDNN 1	LVEF	0,39	<0,05
SDNN 1	SVPC 1	-0,31	<0,05
SDNN 1	SI 1	-0,32	<0,05
SDNN 1	SI 7	-0,41	<0,05
SDNN 1	SDNN 7	0,60	<0,05
SDNN 1	LF 1	0,65	<0,05
SDNN 1	HF 1	0,66	<0,05
SDNN 1	LF 7	0,54	<0,05
SDNN 1	HF 7	0,43	<0,05
SDNN 7	HR 7	-0,60	<0,05
SDNN 7	RR 7	0,64	<0,05
SDNN 7	Wiek	-0,46	<0,05
SDNN 7	LVEF	0,32	<0,05
SDNN 7	SBP 1	-0,33	<0,05
SDNN 7	SI 7	-0,56	<0,05
SDNN 7	LF 1	0,73	<0,05
SDNN 7	HF 1	0,80	<0,05
SDNN 7	LF 7	0,70	<0,05
SDNN 7	HF 7	0,76	<0,05
RMSSD 1	HF 1	0,86	<0,05
RMSSD 1 noc	HF 1	0,93	<0,05
RMSSD 1	LF 1	0,69	<0,05
RMSSD 1	HF 7	0,73	<0,05
RMSSD 1	LF 7	0,60	<0,05
RMSSD 1	RMSSD 7	0,82	<0,05

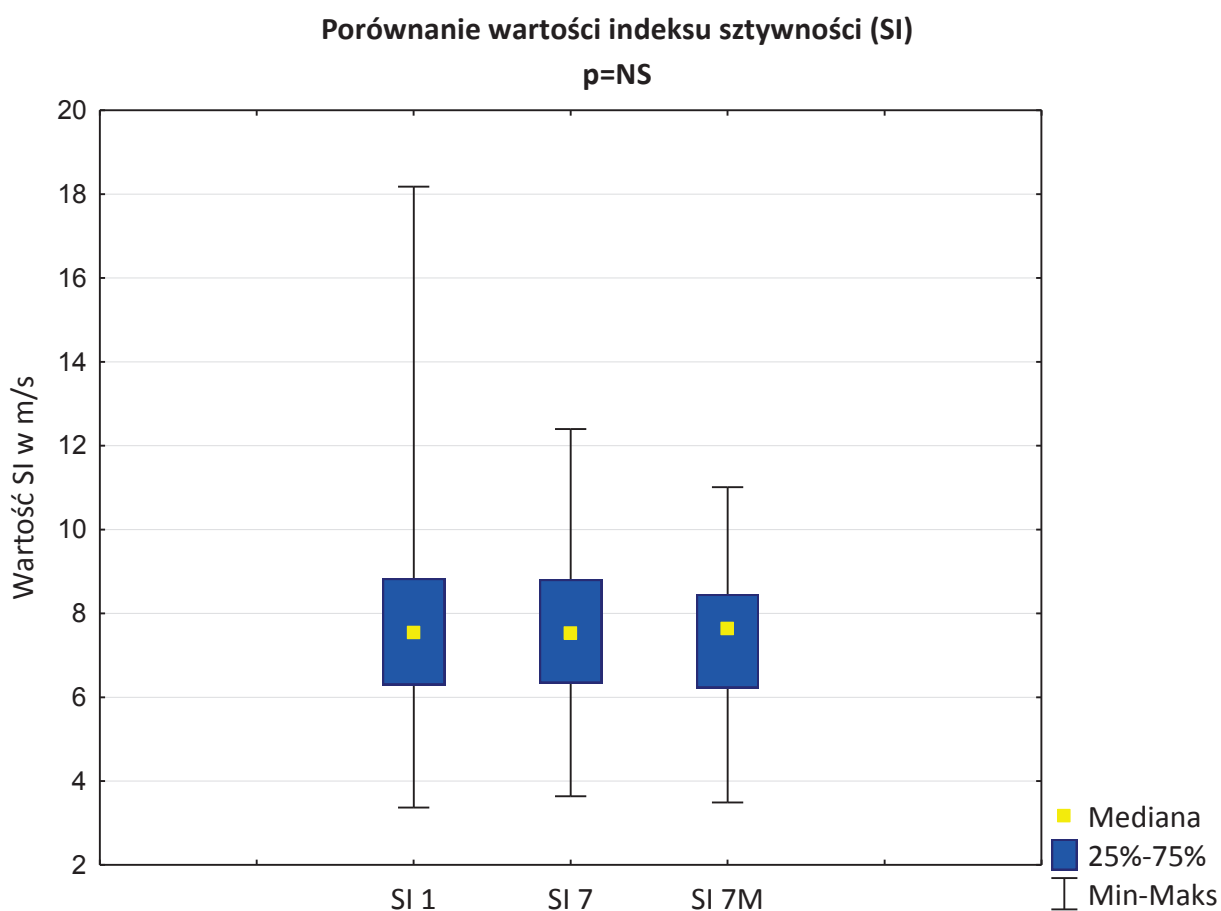
RMSSD 1	SDNN 1	0,70	<0,05
RMSSD 1	SDNN 7	0,78	<0,05
RMSSD 1	Wiek	-0,37	<0,05
RMSSD 1	Tnl 1	-0,37	<0,05
RMSSD 1	LVEF	0,34	<0,05
RMSSD 1	SI 7	-0,63	<0,05
RMSSD 7	HF 7	0,80	<0,05
RMSSD 7 noc	HF 7	0,81	<0,05
RMSSD 7	SDNN 1	0,47	<0,05
RMSSD 7	SDNN 7	0,82	<0,05
RMSSD 7	HF 1	0,77	<0,05
RMSSD 7	LF 1	0,59	<0,05
RMSSD 7	LF 7	0,57	<0,05
RMSSD 7	Wiek	-0,3	<0,05
RMSSD 7	SBP 1	-0,32	<0,05
RMSSD 7	SI 7	-0,65	<0,05
LF 1	Wiek	-0,40	<0,05
LF 1	HF 1	0,85	<0,05
LF 1	LF 7	0,77	<0,05
LF 1	HF 7	0,55	<0,05
LF 1	SI 7	-0,48	<0,05
LF 7	Wiek	-0,39	<0,05
LF 7	SI 7	-0,42	<0,05
LF 7	RI 7	0,33	<0,05
LF 7	HF 1	0,67	<0,05
SVPC 1	DBP	0,10	NS
SVPC 1	MAP 1	0,17	NS
SVPC 1	SBP 7	0,12	NS
SVPC 1	DBP 7	0,08	NS
SVPC 1	MAP 7	0,16	NS
SVPC 1	HR 1	0,02	NS
SVPC 1	HR 7	0,05	NS
SVPC 1	LF 1	-0,17	NS
SVPC 1	HF 1	-0,26	NS
SVPC 1	LF 7	-0,17	NS
SVPC 1	HF 7	-0,29	NS
SVPC 7	DBP 1	0,11	NS
SVPC 7	MAP 1	0,20	NS
SVPC 7	SBP 7	0,07	NS
SVPC 7	DBP 7	0,01	NS
SVPC 7	MAP 7	0,07	NS
SVPC 7	HR 1	0,09	NS
SVPC 7	HR 7	0,08	NS
SVPC 7	LF 1	-0,30	NS
PVC 1	SBP 1	0,12	NS

PVC 1	DBP 1	0,06	NS
PVC 1	MAP 1	0,02	NS
PVC 1	SBP 7	0,02	NS
PVC 1	DBP 7	0,04	NS
PVC 1	MAP 7	0,06	NS
PVC 1	SDNN 1	-0,29	NS
PVC 1	HR 1	0,09	NS
PVC 1	HR 7	0,06	NS
PVC 1	LF 1	-0,18	NS
PVC 1	HF 1	-0,23	NS
PVC 1	LF 7	-0,20	NS
PVC 1	HF 7	-0,25	NS
PVC 7	SBP 1	0,17	NS
PVC 7	DBP 1	0,13	NS
PVC 7	MAP 1	0,08	NS
PVC 7	SBP 7	-0,05	NS
PVC 7	DBP 7	0,02	NS
PVC 7	MAP 7	0,02	NS
PVC 7	SDNN 1	-0,26	NS
PVC 7	HR 1	0,13	NS
PVC 7	HR 7	0,66	NS
PVC 7	LF 1	-0,15	NS
PVC 7	HF 1	-0,25	NS
PVC 7	LF 7	-0,20	NS
PVC 7	HF 7	-0,25	NS
HR 1	SBP 1	0,07	NS
HR 1	DBP 1	0,05	NS
HR 1	MAP 1	0,02	NS
HR 1	SBP 7	-0,07	NS
HR 1	DBP 7	0,06	NS
HR 1	MAP 7	-0,06	NS
HR 1	LF 7	-0,28	NS
HR 7	SBP 1	0,07	NS
HR 7	DBP 1	0,10	NS
HR 7	MAP 1	0,07	NS
HR 7	SBP 7	-0,07	NS
HR 7	DBP 7	0,05	NS
HR 7	MAP 7	-0,06	NS
SDNN 1	SBP 1	-0,26	NS
SDNN 1	DBP 1	-0,23	NS
SDNN 1	MAP 1	-0,24	NS
SDNN 1	SBP 7	0,05	NS
SDNN 1	DBP 7	-0,06	NS
SDNN 1	MAP 7	-0,04	NS
SDNN 7	DBP 1	-0,19	NS

SDNN 7	MAP 1	-0,28	NS
SDNN 7	SBP 7	-0,19	NS
SDNN 7	DBP 7	-0,12	NS
SDNN 7	MAP 7	-0,18	NS
RMSSD 1	SBP 1	-0,22	NS
RMSSD 1	DBP 1	-0,19	NS
RMSSD 1	MAP 1	-0,21	NS
RMSSD 1	SBP 7	-0,07	NS
RMSSD 1	DBP 7	-0,2	NS
RMSSD 1	MAP 7	-0,16	NS
RMSSD 1	PVC 1	-0,22	NS
RMSSD 1	SVPC 1	-0,2	NS
RMSSD 1	PVC 7	-0,19	NS
RMSSD 7	DBP 1	-0,19	NS
RMSSD 7	MAP 1	-0,3	NS
RMSSD 7	SBP 7	-0,11	NS
RMSSD 7	DBP 7	-0,14	NS
RMSSD 7	MAP 7	-0,18	NS
RMSSD 7	LVEF	0,29	NS
RMSSD 7	PVC 1	-0,3	NS
RMSSD 7	SVPC 1	-0,27	NS
RMSSD 7	PVC 7	-0,26	NS
LF 1	SI 1	-0,18	NS
LF 1	RI 1	-0,06	NS
LF 1	RI 7	0,23	NS

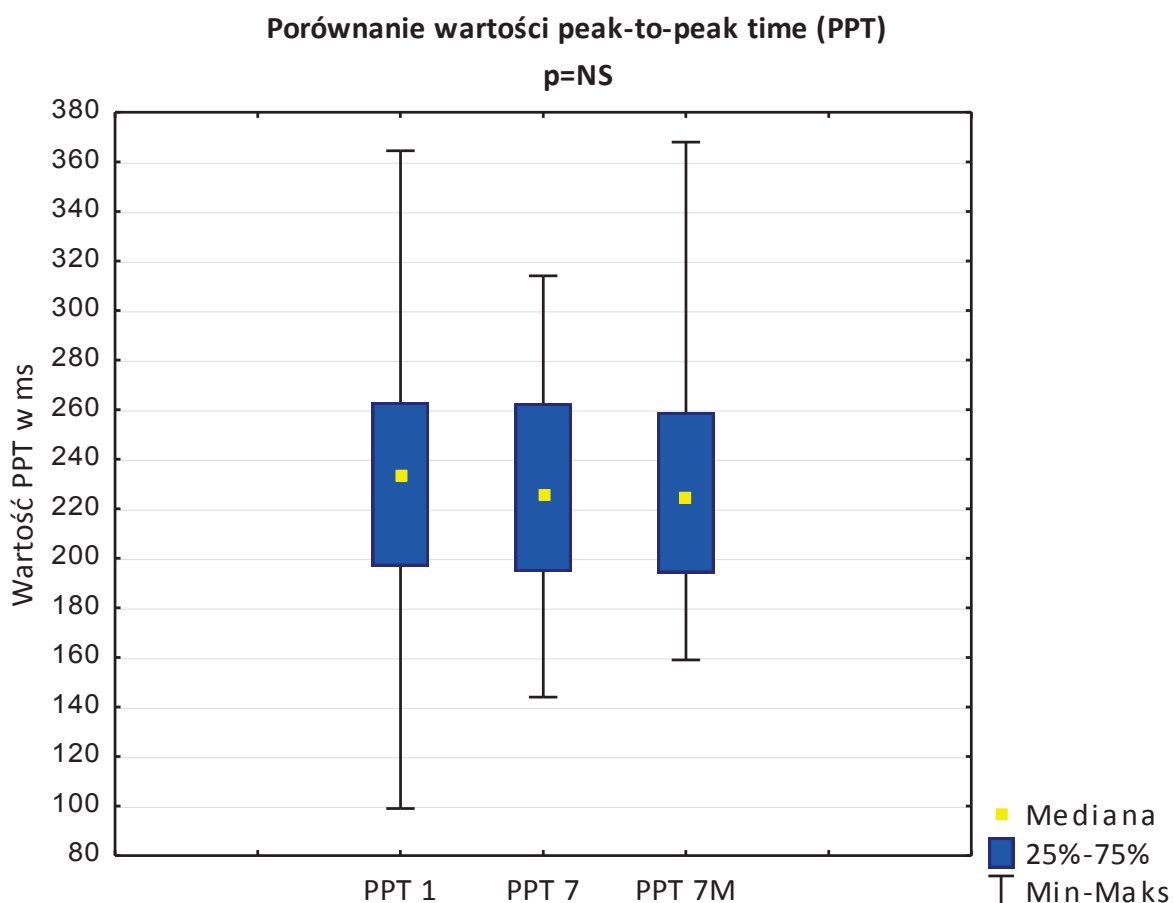
5.8 Funkcja naczyń

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wartościami **indeksu sztywności tętnic (SI)** mierzonymi odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru: mediany odpowiednio 7,5 (min 3,4- maks 18,2) m/s, 7,5 (min 3,6- maks 12,4) m/s, 7,6 (min 3,5- maks 11) m/s, $p=NS$; rycina 10.



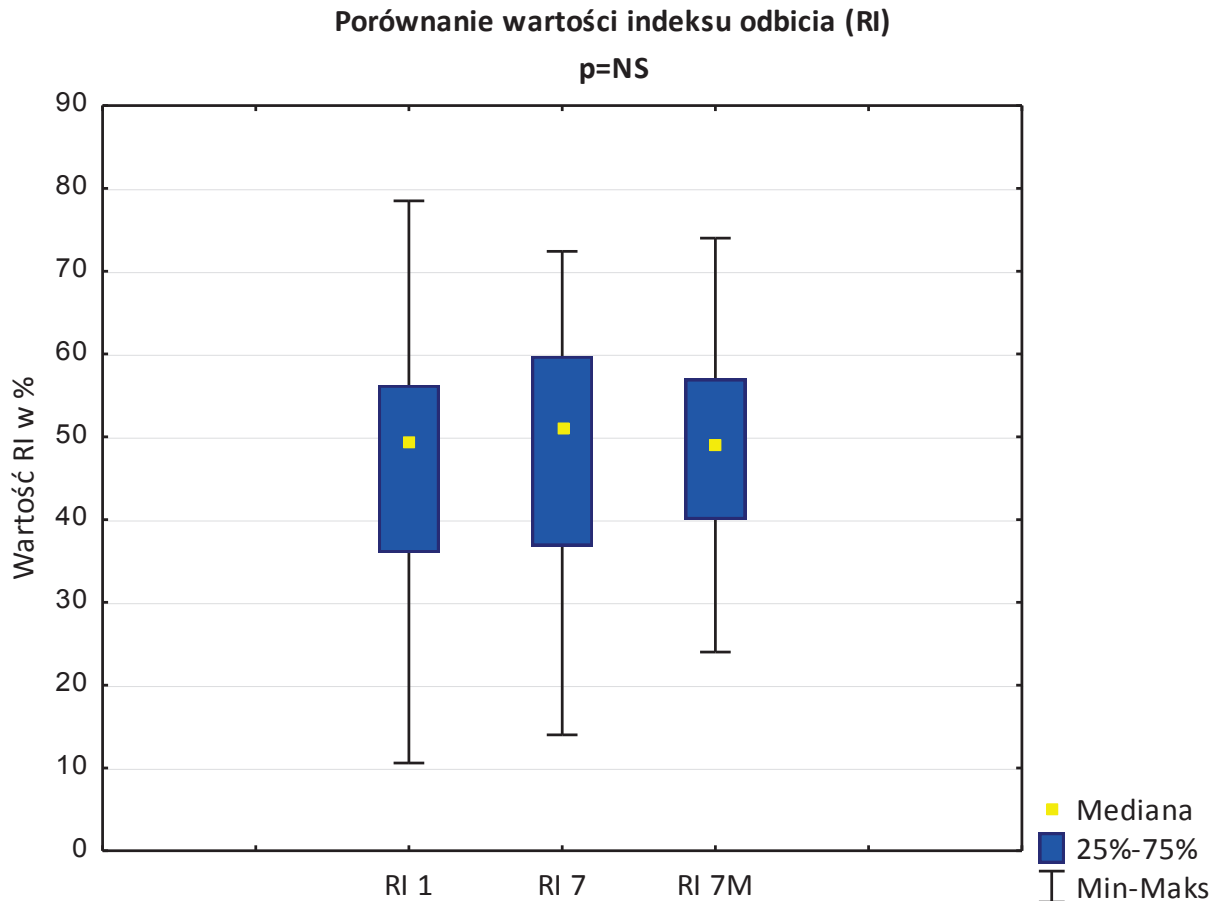
Rycina 10. SI 1, SI 7, SI 7M– wartości indeksu sztywności tętnic mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wartościami **PPT** mierzonymi odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru: mediany odpowiednio 233 (min 99- maks 364,5) ms, 225,3 (min 144, maks 314) ms, 225 (min 159- maks 368) ms, $p=NS$; rycina 11.



Rycina 11. PPT 1, PPT 7, PPT 7M– wartości PPT mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wartościami **indeksu odbicia (RI)** mierzonymi odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru: mediany odpowiednio 49,2 (min 10,6- 78,5) %, 50,9 (min 14- maks 72,4) %, 49 (min 24- maks 74) %, $p=NS$; rycina 12.



Rycina 12. RI 1, RI 7, RI 7M– wartości indeksu odbicia mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru

Stwierdzono **istotne statystycznie dodatnie korelacje** między:

- SI 1, a: RI 1, SI 7, SI 7M, HR 1, SBP 1, DBP 1, MAP 1, DBP 7
- SI 7, a: wiekiem, SBP 1, MAP 1, HR 7
- SI 7M, a: wiekiem, SBP 1, DBP 7, MAP 7
- PPT 7, a: PPT 1, PPT 7M
- RI 7, a: RI 1, RI 7M, HR 7
- SBP 1, a: MAP 1, DBP 1, SBP 7, MAP 7, DBP 7, wiekiem
- DBP 1, a: MAP 1, DBP 7, SBP 7, MAP 7
- MAP 1, a: SBP 7, MAP 7, DBP 7
- SBP 7, a: DBP 7, MAP 7
- DBP 7, a: MAP 7

Stwierdzono istotne statystycznie **ujemne** korelacje między:

- SI 1, a: LVEF, PPT 7, PPT 1
- SI 7, a: LVEF, PPT 1, PPT 7, PPT 7M
- PPT 1, a: wiekiem, DBP 1, MAP 1, HR 1
- PPT 7, a: wiekiem, SBP 1, SI 7M, HR 7
- RI 1, a: SBP 1, PPT 1
- SI 7M, a: PPT 7M
- PPT 7M, a: DBP 7, MAP 7

Wyniki korelacji przedstawiono w tabeli 31.

Tabela 31. Korelacje między parametrami funkcji naczyń, SBP, DBP, MAP a badanymi zmiennymi

ZMIENNA 1	ZMIENNA 2	WARTOŚĆ R	P
SBP 1	SI 1	0,28	<0,05
SBP 1	SBP 7	0,50	<0,05
SBP 1	MAP 1	0,87	<0,05
SBP 1	DBP 1	0,70	<0,05
SBP 1	DBP 7	0,33	<0,05
SBP 1	MAP 7	0,43	<0,05
SBP 1	RI 1	-0,28	<0,05
SBP 1	SI 7	0,40	<0,05
SBP 1	PPT 7	-0,37	<0,05
SBP 1	SI 7M	0,37	<0,05
SBP 1	Wiek	0,26	<0,05
DBP 1	MAP 1	0,87	<0,05
DBP 1	SBP 7	0,43	<0,05
DBP 1	DBP 7	0,47	<0,05
DBP 1	MAP 7	0,48	<0,05
DBP 1	SI 1	0,40	<0,05
DBP 1	PPT 1	-0,40	<0,05
MAP 1	SBP 7	0,54	<0,05
MAP 1	DBP 7	0,50	<0,05
MAP 1	MAP 7	0,55	<0,05
MAP 1	SI 1	0,32	<0,05
MAP 1	PPT 1	-0,32	<0,05
MAP 1	SI 7	0,35	<0,05
MAP 1	PPT 7	-0,35	<0,05
SBP 7	DBP 7	0,70	<0,05
SBP 7	MAP 7	0,87	<0,05
DBP 7	MAP 7	0,96	<0,05

DBP 7	SI 1	0,31	<0,05
DBP 7	SI 7M	0,47	<0,05
DBP 7	PPT 7M	-0,37	<0,05
MAP 7	SI 7M	0,45	<0,05
MAP 7	PPT 7M	-0,36	<0,05
Wiek	SI 7	0,35	<0,05
Wiek	PPT 7	-0,37	<0,05
Wiek	SI 7M	0,41	<0,05
Wiek	PPT 7M	-0,48	<0,05
SI 1	PPT 1	-0,94	<0,05
SI 1	RI 1	0,39	<0,05
SI 1	SI 7	0,46	<0,05
SI 1	PPT 7	-0,34	<0,05
SI 1	SI 7M	0,42	<0,05
SI 1	HR 1	0,30	<0,05
SI 1	LVEF	-0,53	<0,05
PPT 1	RI 1	-0,38	<0,05
PPT 1	SI 7	-0,39	<0,05
PPT 1	PPT 7	0,38	<0,05
PPT 1	HR 1	-0,30	<0,05
RI 1	RI 7	0,40	<0,05
SI 7	PPT 7	-0,92	<0,05
SI 7	SI 7M	0,72	<0,05
SI 7	PPT 7M	-0,62	<0,05
SI 7	HR 7	0,36	<0,05
SI 7	LVEF	-0,38	<0,05
PPT 7	SI 7M	-0,63	<0,05
PPT 7	PPT 7M	0,69	<0,05
PPT 7	HR 7	-0,30	<0,05
RI 7	RI 7M	0,71	<0,05
RI 7	HR 7	0,42	<0,05
SI 7M	PPT 7M	-0,92	<0,05
Wiek	DBP 1	0,05	NS
Wiek	MAP 1	0,12	NS
Wiek	SBP 7	0,17	NS
Wiek	DBP 7	0,04	NS
Wiek	MAP 7	0,10	NS
Wiek	SI 1	0,22	NS
Wiek	PPT 1	-0,25	NS
Wiek	RI 1	0,12	NS
Wiek	RI 7	0,12	NS
Wiek	RI 7M	0,13	NS
SBP 1	PPT 1	-0,27	NS
SBP 1	RI 7	-0,08	NS
SBP 1	PPT 7M	-0,31	NS

SBP 1	RI 7M	-0,36	NS
DBP 1	RI 1	-0,07	NS
DBP 1	SI 7	0,25	NS
DBP 1	PPT 7	-0,26	NS
DBP 1	RI 7	-0,05	NS
DBP 1	SI 7M	0,23	NS
DBP 1	PPT 7M	-0,22	NS
DBP 1	RI 7M	-0,13	NS
MAP 1	Wiek	0,12	NS
MAP 1	RI 1	-0,19	NS
MAP 1	RI 7	-0,008	NS
MAP 1	SI 7M	0,30	NS
MAP 1	PPT 7M	-0,27	NS
MAP 1	RI 7M	0,07	NS
SBP 7	SI 1	0,09	NS
SBP 7	PPT 1	0,04	NS
SBP 7	RI 1	0,11	NS
SBP 7	SI 7	0,13	NS
SBP 7	PPT 7	0,12	NS
SBP 7	RI 7	0,12	NS
SBP 7	PPT 7M	0,33	NS
SBP 7	RI 7M	0,31	NS
DBP 7	PPT 1	-0,20	NS
DBP 7	RI 1	-0,02	NS
DBP 7	SI 7	0,16	NS
DBP 7	PPT 7	-0,05	NS
DBP 7	RI 7	0,04	NS
DBP 7	RI 7M	0,13	NS
MAP 7	SI 1	0,26	NS
MAP 7	PPT 1	-0,16	NS
MAP 7	RI 1	0,04	NS
MAP 7	SI 7	0,14	NS
MAP 7	PPT 7	-0,06	NS
MAP 7	RI 7	0,13	NS
MAP 7	RI 7M	0,17	NS
SI 1	RI 7	0,10	NS
SI 1	PPT 7M	-0,29	NS
SI 1	RI 7M	-0,12	NS
SI 1	BNP 1	0,10	NS
SI 1	BNP 7	-0,15	NS
PPT 1	RI 7	-0,11	NS
PPT 1	SI 7M	-0,25	NS
PPT 1	PPT 7M	0,28	NS
PPT 1	RI 7M	0,02	NS
RI 1	SI 7	-0,11	NS

RI 1	PPT 7	0,18	NS
RI 1	SI 7M	-0,08	NS
RI 1	PPT 7M	0,06	NS
RI 1	RI 7M	0,21	NS
RI 1	HR 1	-0,18	NS
SI 7	RI 7M	0,004	NS
SI 7	BNP 1	0,17	NS
SI 7	BNP 7	-0,20	NS
PPT 7	RI 7	-0,13	NS
PPT 7	RI 7M	-0,11	NS
RI 7	SI 7M	0,11	NS
RI 7	PPT 7M	-0,19	NS
SI 7M	RI 7	0,09	NS
PPT 7M	RI 7M	0,20	NS

5.9 Ocena neurologiczna– punktacja wg NIHSS i mRS

W badanej grupie przy przyjęciu stwierdzono większy stopień ciężkości udaru wg **NIHSS** niż przy wypisie, a mediany wyniosły odpowiednio: 8,5 (min 1- maks 21) pkt oraz 3 (min 0- maks 19) pkt, $p < 0,001$; rycina 13. Odsetek pacjentów z liczbą punktów < 8 , 8-14, ≥ 15 wg NIHSS przedstawiono w tabeli 32.

Przy wypisie u 19 pacjentów (32,8%) stwierdzono **poprawę** stanu neurologicznego ocenianego przy pomocy skali NIHSS. U żadnego z pacjentów przy wypisie nie stwierdzono pogorszenia stanu neurologicznego w skali NIHSS, nie uwzględniając dwóch pacjentów, którzy zmarli w okresie wewnątrzszpitalnym.

Tabela 32. Podział wg punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu

PUNKTACJA WG SKALI NIHSS	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW PRZY PRZYJĘCIU	LICZBA I ODSETEK PACJENTÓW PRZY WYPISIE
<8	28 (48,3%)	40 (69,0%)
8–14	17 (29,3%)	10 (17,2%)
≥ 15	13 (22,4%)	6 (10,3%)

Mediana stanu funkcjonalnego pacjentów ocenianego za pomocą **mRS** przy wypisie wynosiła 3 (min 0- maks 5) punkty. Na rycinie 14 przedstawiono liczbę pacjentów w zależności od sprawności funkcjonalnej przy wypisie ocenianej za pomocą mRS 0–5 pkt.

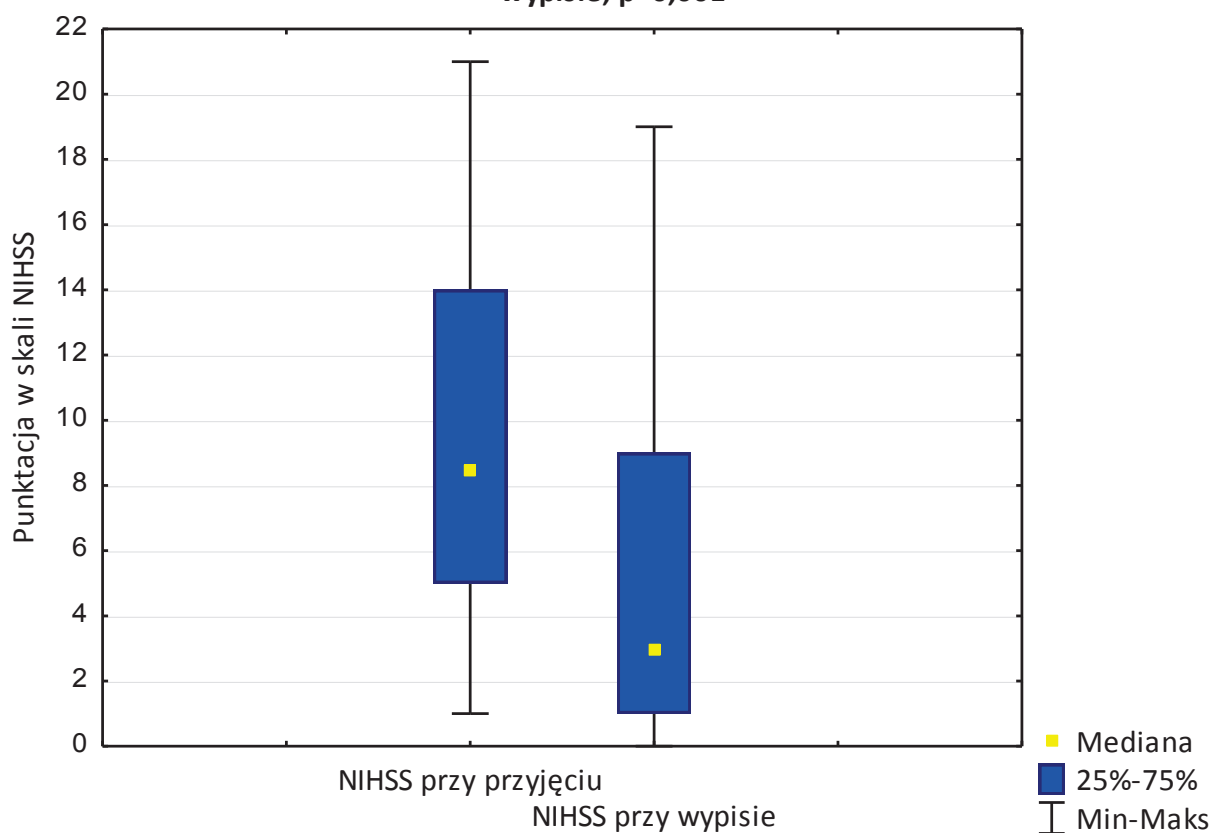
Zero punktów stwierdzono u czterech pacjentów (6,9%), 1 punkt u jedenastu (19,0%), 2 punkty u dziesięciu (17,2%), 3 punkty u dwunastu (20,7%), 4 punkty u trzynastu (22,4%), 5 punktów u sześciu (10,3%) chorych.

Korzystny **wczesny wynik funkcjonalny** przy wypisie stwierdzono u 25 pacjentów (43,1%). U 31 pacjentów (53,4%) stwierdzono wynik niekorzystny. Dwóch pacjentów (3,5%) zmarło podczas hospitalizacji– 6 pkt w mRS.

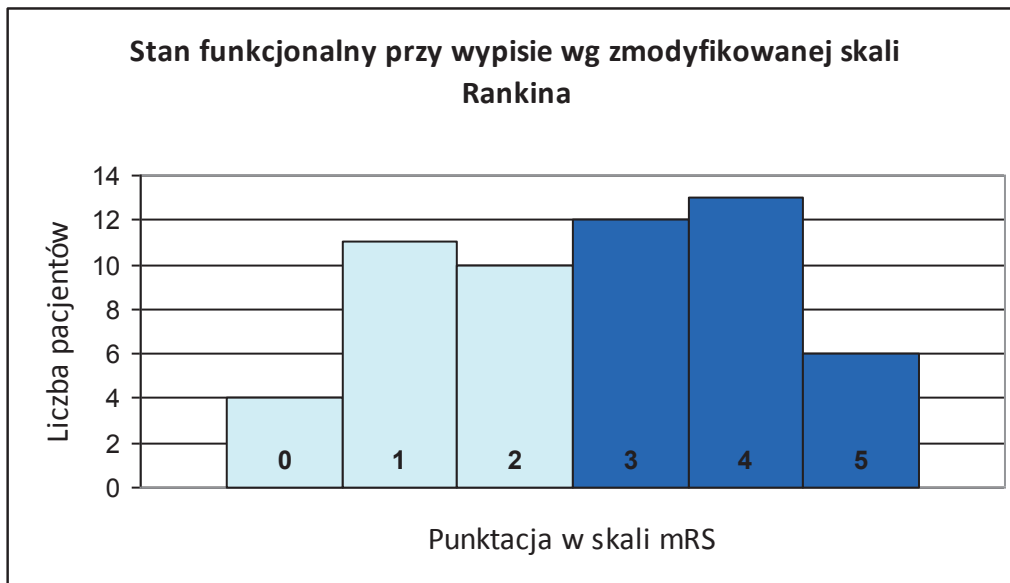
W obserwacji **6-miesięcznej niezależność funkcjonalną** stwierdzono u 28 pacjentów (48,3%). Dwudziestu dwóch pacjentów (37,9%) wykazywało zależność funkcjonalną.

Pacjenci z korzystnym wynikiem funkcjonalnym przy wypisie mieli niższy stopień ciężkości udaru pod względem punktacji wg skali NIHSS przy przyjęciu niż chorzy z niekorzystnym wynikiem funkcjonalnym, odpowiednio: 5 (min 1- maks 13) pkt oraz 12 (min 3- maks 21) pkt, $p < 0,001$; rycina 15.

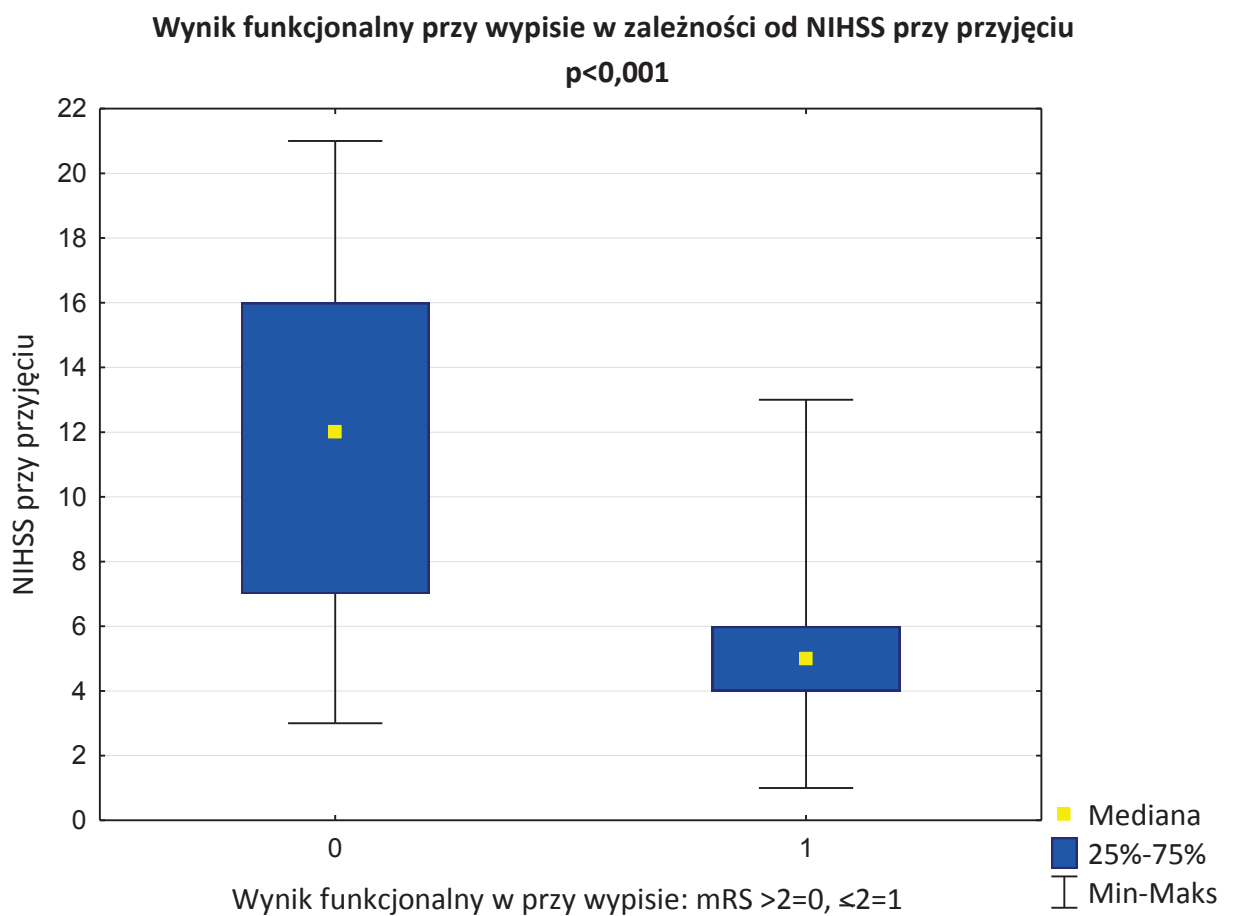
Porównanie stanu neurologicznego ocenianego za pomocą skali NIHSS przy przyjęciu i przy wypisie; $p < 0,001$



Rycina 13. Porównanie stopnia ciężkości udaru wg skali NIHSS przy przyjęciu i przy wypisie



Rycina 14. Stan funkcjonalny pacjentów przy wypisie oceniany za pomocą mRS



Rycina 15. Porównanie pacjentów z korzystnym i niekorzystnym wynikiem funkcjonalnym przy wypisie pod względem punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu

Porównano wartości badanych zmiennych u pacjentów, u których stwierdzono **poprawę stanu neurologicznego** przy wypisie z tymi, u których nie zaobserwowano poprawy wg przyjętych kryteriów. Stwierdzono istotnie niższą punktację w skali NIHSS i mRS przy wypisie oraz krótszy czas hospitalizacji u chorych, u których stwierdzono poprawę stanu neurologicznego przy wypisie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między punktacją NIHSS przy przyjęciu, ani wartościami SBP, DBP i MAP, wartościami biomarkerów sercowych, liczbą komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, HR, SDNN, LF, HF, SI, RI mierzonymi zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie, LVEF, wiekiem – tabela 33.

Tabela 33. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów, u których stwierdzono i nie stwierdzono poprawy stanu neurologicznego w skali NIHSS wg przyjętych kryteriów

ZMIENNA	POPRAWA W NIHSS	BRAK POPRAWY W NIHSS	P
Wiek (lat)	64,2 ± 13,9	63,1 ± 13,9	NS
Dni hospitalizacji	9 (min 7- maks 14)	10 (min 9- maks 39)	<0,05
LVEF (%)	55 (min 20- maks 69)	60 (min 20- maks 71)	NS
NIHSS 1 (pkt)	6 (min 1- maks 20)	9 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	1 (min 0- maks 8)	6 (min 1- maks 19)	<0,001
mRS 7 (pkt)	1 (min 0- maks 4)	3 (min 1- maks 5)	<0,001
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,06)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
TnI 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,05)	0 (min 0- maks 0,08)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,3 (min 0,2- maks 9,2)	1,3 (min 0,3- maks 12,0)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,2- maks 3,1)	1,1 (min 0,3- maks 2,5)	NS
BNP 1 (pg/ml)	106 (min 9- maks 3480)	80 (min 10- maks 596)	NS
BNP 7 (pg/ml)	85 (min 9- maks 7330)	52 (min 9- maks 213)	NS
SBP 1 (mmHg)	151,1 ± 30,3	157,5 ± 29,5	NS
DBP 1 (mmHg)	82,2 ± 13,0	87,3 ± 14,5	NS
MAP 1 (mmHg)	105,0 ± 18,1	109,7 ± 17,6	NS
SBP 7 (mmHg)	132,9 ± 17,0	129,7 ± 14,7	NS
DBP 7 (mmHg)	80,8 ± 10,3	76,2 ± 11,9	NS
MAP 7 (mmHg)	98,7 ± 10,8	93,5 ± 12,1	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	18 (min 0- maks 4638)	14 (min 0- maks 9027)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	27 (min 0- maks 16611)	8 (min 0- maks 7115)	NS
SVC 1 (liczba/dobę)	42 (min 1- maks 36966)	61,5 (min 1- maks 14103)	NS

SVC 7 (liczba/dobę)	65 (min 2- maks 6256)	53 (min 0- maks 3006)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	78,5 (min 56,6- maks 105,6)	79,1 (min 50,5- maks 122,3)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	72,4 (min 58,5- maks 101,6)	70,5 (min 48,8- 92,7)	NS
SDNN 1 (ms)	103,6 (min 27,6- maks 194,8)	97,1 (min- 28,6- maks 167,5)	NS
SDNN 7 (ms)	96,4 (min 55,5- maks 247,6)	116,7 (min 46,5- maks 178,3)	NS
SI 1 (m/s)	7,3 (min 4,5- maks 11,1)	7,6 (min 3,4- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	7,1 (min 5,4- maks 11,8)	7,9 (min 3,6- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	47,3 (min 11,3- maks 78,5)	47,8 (min 10,6- maks 73,3)	NS
RI 7 (%)	51,3 (min 26,4- maks 63,8)	50,6 (min 14,0- maks 72,4)	NS
LF 1 (ms ²)	98,5 (min 3,8- maks 471,6)	243,3 (min 2,3- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	115,1 (min 8,6- maks 623,4)	254,0 (min 11,9- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	100,0 (min 2,2- maks 2621,9)	186,5 (min 3,4- maks 1636,8)	NS
HF 7 (ms ²)	91,2 (min 14,0- maks 1681,6)	133,0 (min 14,9- maks 2579,3)	NS

5.10 Długość hospitalizacji

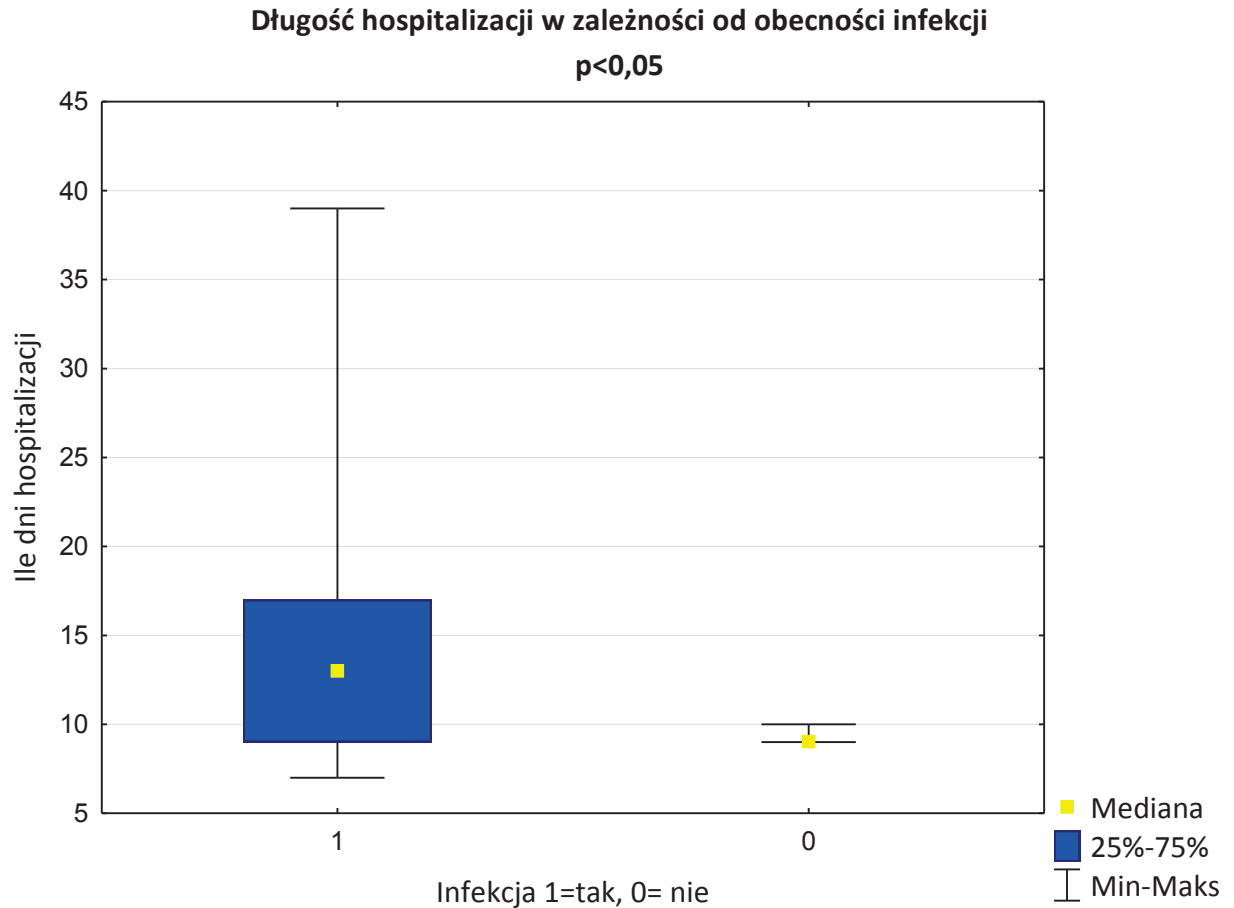
Mediana **czasu hospitalizacji** wyniosła 9,5 (min 7- maks 39) dnia, przy czym 29 pacjentów było hospitalizowanych ≤ 9 dni, a 29 pacjentów >9 dni.

Długość hospitalizacji różniła się istotnie w zależności od obecności infekcji– łącznie infekcji dróg moczowych i dróg oddechowych– u chorych z infekcją mediana wynosiła 13 (min 7- maks 39) dni, bez infekcji 9 (min 9- maks 10) dni, $p < 0,05$; rycina 16.

Chorzy hospitalizowani >9 dni w porównaniu z chorymi hospitalizowanymi ≤ 9 dni charakteryzowali się większym stopniem ciężkości udaru wg NIHSS przy przyjęciu i przy wypisie, większym stopniem niepełnosprawności wg mRS przy wypisie, wyższą wartością BNP oraz TnI mierzonymi zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie, większą liczbą SVPC w rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia i tendencją do większej liczby SVPC w rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie– tabela 34.

Tabela 34. Porównanie badanych zmiennych w zależności od czasu hospitalizacji

BADANA ZMIENNA	HOSPITALIZACJA >9 DNI	HOSPITALIZACJA ≤9 DNI	P
NIHSS 1 (pkt)	11 (min 3- maks 21)	6 (min 1- maks 16)	<0,01
NIHSS 7 (pkt)	6 (min 0- maks 19)	2 (min 0- maks 14)	<0,01
mRS (pkt)	3 (min 0- maks 5)	2 (min 0- maks 4)	<0,01
Dni hospitalizacji	13 (min 10- maks 39)	9 (min 7- maks 9)	<0,001
BNP 1 (pg/ml)	178 (min 26- maks 3480)	77 (min 9- maks 897)	<0,05
BNP 7 (pg/ml)	84 (min 9- maks 7330)	40 (min 9- maks 1561)	<0,05
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 1,7)	0 (min 0- maks 0,06)	<0,05
TnI 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,04)	<0,05
CK-MB 1 (ng/ml)	1,2 (min 0,4- maks 12,0)	1,4 (min 0,2- maks 19,9)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,3- maks 3,1)	1,0 (min 0,2- maks 2,7)	NS
SVPC 1 (liczba/dobę)	96 (min 5- maks 36966)	34 (min 1- maks 3501)	<0,05
SVPC 7 (liczba/dobę)	78 (min 0- maks 6256)	41 (min 2- maks 1135)	=0,07
PVC 1 (liczba/dobę)	26 (min 0- maks 9027)	12 (min 0- maks 7820)	=0,09
PVC 7 (liczba/dobę)	30,5 (min 0- maks 16611)	7 (min 0- maks 1709)	=0,06
LVEF (%)	56 (min 20- maks 71)	60 (min 30- maks 69)	NS
SBP 1 (mmHg)	159,0 ± 31,4	152,0 ± 27,0	NS
DBP 1 (mmHg)	84,6 ± 14,6	86,5 ± 13,6	NS
MAP 1 (mmHg)	108,2 ± 18,3	108,3 ± 17,2	NS
SBP 7 (mmHg)	128,0 ± 14,8	136,0 ± 15,9	NS
DBP 7 (mmHg)	75,4 ± 11,8	80,0 ± 10,7	NS
MAP 7 (mmHg)	92,9 ± 11,6	96,7 ± 11,5	NS
SI 1 (m/s)	7,4 (min 3,4- maks 10,7)	7,6 (min 4,5- maks 18,2)	NS
SI 7 (m/s)	7,2 (min 3,6- maks 12,4)	7,6 (min 5,4- maks 11,8)	NS
RI 1 (%)	48,5 (min 10,6- maks 78,5)	49,8 (min 21,5- maks 75)	NS
RI 7 (%)	49,4 (min 26,4- maks 72,4)	51,5 (min 14- maks 66)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	80,1 (min 57,3- maks 122,3)	78,2 (min 50,5- maks 101,1)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	71,5 (min 56,6- maks 101,6)	72,4 (min 48,8- maks 92,7)	NS
SDNN 1 (ms)	85,1 (min 27,6- maks 167,5)	110,8 (min 31,8- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	96,7 (min 55,5- maks 226,6)	116,9 (min 46,5- maks 247,6)	NS
LF 1 (ms ²)	170,8 (min 2,3- maks 2505,7)	129 (min 15,5- maks 643,3)	NS
LF 7 (ms ²)	243,6 (min 8,6- maks 1184,1)	139,6 (min 9- maks 623,4)	NS
HF 1 (ms ²)	166,3 (min 2,2- maks 1636,8)	111,6 (min 3,6- maks 2621,9)	NS
HF 7 (ms ²)	107,5 (min 14,0- maks 2579,3)	102,3 (min 14,9- maks 1215,9)	NS
Wiek (lat)	66,5 ± 14,8	61,2 ± 12,6	NS



Rycina 16. Długość hospitalizacji w zależności od obecności infekcji

Analizując współzależność między zmiennymi stwierdzono **istotne dodatnie korelacje** między:

- długością hospitalizacji, a: stopniem ciężkości udaru wg NIHSS przy przyjęciu i przy wypisie, stopniem niepełnosprawności wg mRS przy wypisie, liczbą SVPC 1
- stopniem ciężkości udaru wg NIHSS przy przyjęciu, a punktacją wg NIHSS i wg mRS przy wypisie
- stopniem ciężkości udaru wg NIHSS przy wypisie, a: punktacją wg mRS, wartością SI 7
- punktacją wg mRS przy wypisie, a: wiekiem pacjentów i wartością SI 7

Korelacje między długością hospitalizacji, punktacją w skali NIHSS i mRS a badanymi zmiennymi przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 35. Korelacje między długością hospitalizacji, punktacją w skali NIHSS i mRS a badanymi zmiennymi

ZMIENNA 1	ZMIENNA 2	WARTOŚĆ R	P
NIHSS 1	Długość hospitalizacji	0,45	<0,05
NIHSS 1	mRS 7	0,63	<0,05
NIHSS 1	NIHSS 7	0,72	<0,05
NIHSS 7	mRS 7	0,88	<0,05
NIHSS 7	Długość hospitalizacji	0,53	<0,05
NIHSS 7	SI 7	0,33	<0,05
Długość hospitalizacji	mRS 7	0,47	<0,05
Długość hospitalizacji	SVPC 1	0,29	<0,05
mRS 7	Wiek	0,29	<0,05
mRS 7	SI 7	0,35	<0,05
NIHSS 1	Wiek	0,07	NS
NIHSS 1	BMI	-0,16	NS
NIHSS 1	SBP 1	0,06	NS
NIHSS 1	DBP 1	-0,11	NS
NIHSS 1	MAP 1	0,04	NS
NIHSS 1	SBP 7	-0,2	NS
NIHSS 1	DBP 7	-0,14	NS
NIHSS 1	MAP 7	-0,19	NS
NIHSS 1	Tnl 1	0,16	NS
NIHSS 1	CKMB 1	0,04	NS
NIHSS 1	BNP 1	0,13	NS
NIHSS 1	Tnl 7	0,2	NS
NIHSS 1	CKMB 7	0,04	NS
NIHSS 1	BNP 7	0,02	NS
NIHSS 1	LVEF	-0,09	NS
NIHSS 1	SI 1	0,1	NS
NIHSS 1	SI 7	0,27	NS
NIHSS 1	SVC 1	0,07	NS
NIHSS 1	PVC 1	0,09	NS
NIHSS 1	SDNN 1	0,1	NS
NIHSS 1	HR 1	0,25	NS
NIHSS 1	SVC 7	0,15	NS
NIHSS 1	PVC 7	0,06	NS
NIHSS 1	SDNN 7	0,03	NS
NIHSS 1	HR 7	0,09	NS
NIHSS 7	Wiek	0,21	NS
NIHSS 7	BMI	0,02	NS
NIHSS 7	SBP 1	0,17	NS
NIHSS 7	DBP 1	0,07	NS
NIHSS 7	MAP 1	0,12	NS
NIHSS 7	SBP 7	-0,04	NS

NIHSS 7	DBP 7	-0,1	NS
NIHSS 7	MAP 7	-0,13	NS
NIHSS 7	Tnl 1	0,15	NS
NIHSS 7	CKMB 1	-0,11	NS
NIHSS 7	BNP 1	0,06	NS
NIHSS 7	Tnl 7	0,19	NS
NIHSS 7	CKMB 7	-0,04	NS
NIHSS 7	BNP 7	0,06	NS
NIHSS 7	LVEF	-0,03	NS
NIHSS 7	SI 1	0,1	NS
NIHSS 7	SVC 1	0,24	NS
NIHSS 7	PVC 1	0,09	NS
NIHSS 7	SDNN 1	0,07	NS
NIHSS 7	HR 1	0,18	NS
NIHSS 7	SVC 7	0,23	NS
NIHSS 7	PVC 7	0,07	NS
NIHSS 7	SDNN 7	-0,05	NS
NIHSS 7	HR 7	0,06	NS
Długość hospitalizacji	Wiek	0,22	NS
Długość hospitalizacji	BMI	-0,09	NS
Długość hospitalizacji	SBP 1	0,14	NS
Długość hospitalizacji	DBP 1	-0,08	NS
Długość hospitalizacji	MAP 1	-0,009	NS
Długość hospitalizacji	SBP 7	-0,13	NS
Długość hospitalizacji	DBP 7	-0,21	NS
Długość hospitalizacji	MAP 7	-0,19	NS
Długość hospitalizacji	Tnl 1	0,22	NS
Długość hospitalizacji	CKMB 1	-0,03	NS
Długość hospitalizacji	BNP 1	0,23	NS
Długość hospitalizacji	Tnl 7	0,25	NS
Długość hospitalizacji	CKMB 7	0,23	NS
Długość hospitalizacji	BNP 7	0,22	NS
Długość hospitalizacji	LVEF	-0,1	NS
Długość hospitalizacji	SI 1	-0,09	NS
Długość hospitalizacji	SI 7	0,09	NS
Długość hospitalizacji	PVC 1	0,17	NS
Długość hospitalizacji	SDNN 1	-0,1	NS
Długość hospitalizacji	HR 1	0,18	NS
Długość hospitalizacji	SVC 7	0,26	NS
Długość hospitalizacji	PVC 7	0,21	NS
Długość hospitalizacji	SDNN 7	0,06	NS
Długość hospitalizacji	HR 7	-0,02	NS

5.11 Ocena odległych powikłań udaru oraz zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej

W obserwacji 6-miesięcznej u trzech pacjentów (5,2%) wystąpił kolejny udar mózgu, z czego dwa z nich (3,4%) zakończone były zgonem. U jednego pacjenta wystąpił zgon (1,7%) po wypisie ze szpitala spowodowany infekcyjnymi powikłaniami udaru. Dwóch pacjentów (3,4%) było hospitalizowanych z powodu incydentu sercowo-naczyniowego: napadu migotania przedsionków z objawami niestabilnej choroby wieńcowej oraz z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca. Odległe powikłania udaru, incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe w obserwacji 6-miesięcznej z wyłączeniem okresu wewnątrzszpitalnego przedstawiono w tabeli 36.

Tabela 36. Odległe powikłania udaru, incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe, zgony w obserwacji 6-miesięcznej z wyłączeniem okresu wewnątrzszpitalnego

INCYDENT	SZCZEGÓŁY	LICZBA PACJENTÓW	ODSETEK PACJENTÓW (%)
Hospitalizacja	– napad migotania przedsionków z objawami niestabilnej choroby wieńcowej; leczenie zachowawcze	1	1,7
	– zaostrzenie niewydolności serca	1	1,7
Udar	– kolejny udar niedokrwieny mózgu	1	1,7
Zgon	– z powodu powikłań infekcyjnych udaru	1	1,7
	– kolejny udar mózgu zakończony zgonem	2	3,4
	– z powodu zaostrzenia POChP i niewydolności oddechowej	1	1,7
	– z powodu choroby nowotworowej- rak płuca	1	1,7

W obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego wystąpiło łącznie 7 **zgonów** (12%), z czego 5 (8,6%) z powodu udaru i jego powikłań. Porównując zmienne zmarłych pacjentów, z pacjentami którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej, stwierdzono, że charakteryzowali się oni istotnie niższą LVEF, starszym wiekiem, większą liczbą ekstrasystolii komorowych w obu rejestracjach EKG, ponadto wyższą częstością rytmu zatokowego, wyższym wskaźnikiem sztywności tętnic i niższym HF w ciągu 48 godzin od

przyjęcia. Nie stwierdzono istotnych różnic między stopniem ciężkości udaru czy niepełnosprawności po udarze, wartościami biomarkerów sercowych, ciśnienia tętniczego, SVPC czy SDNN– tabela 37.

Tabela 37. Porównanie badanych zmiennych u chorych, którzy zmarli i którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego

ZMIENNA	ZGON	PRZEŻYCIE	P
Wiek (lat)	77,6 ± 9,0	61,5 ± 13,7	<0,01
Dni hospitalizacji	20 (min 7- maks 39)	9 (min 7- maks 25)	=0,06
LVEF (%)	43 (min 30- maks 50)	59 (min 20- maks 71)	<0,05
NIHSS 1 (pkt)	12 (min 4- maks 17)	7,5 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	5 (min 3- maks 15)	2 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	4 (min 2- maks 5)	3 (min 0- maks 5)	NS
TnI 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,05)	0 (min 0- maks 0,15)	NS
TnI 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,04)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,3 (min 0,7- maks 19,9)	1,3 (min 0,2- maks 9,2)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,3 (min 0,7- maks 2,5)	1,0 (min 0,2- maks 3,1)	NS
BNP 1 (pg/ml)	120 (min 65- maks 2479)	81 (min 9- maks 3480)	NS
BNP 7 (pg/ml)	67 (min 18- maks 213)	51,5 (min 9- maks 7330)	NS
SBP 1 (mmHg)	165,7 ± 34,1	152,9 ± 28,8	NS
DBP 1 (mmHg)	87,9 ± 13,1	84,8 ± 13,9	NS
MAP 1 (mmHg)	113,8 ± 21,0	107,4 ± 17,6	NS
SBP 7 (mmHg)	132 ± 8,0	130,6 ± 16,6	NS
DBP 7 (mmHg)	80,4 ± 7,5	77,5 ± 12,0	NS
MAP 7 (mmHg)	97,6 ± 7,2	95,2 ± 12,5	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	239 (min 3- maks 7774)	12 (min 0- maks 9027)	< 0,05
PVC 7 (liczba/dobę)	7115 (min 1054- maks 16611)	10 (min 0- maks 5004)	< 0,01
SVPC 1 (liczba/dobę)	595 (min 10- maks 36966)	37 (min 1- maks 14103)	=0,06
SVPC 7 (liczba/dobę)	555 (min 3- maks 2222)	52 (min 0- maks 6256)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	83,6 (min 75,1- maks 122,3)	78,2 (min 50,5- maks 105,6)	< 0,05
HR 7 (uderzeń/min)	77,9 (min 65,3- maks 92,7)	71,8 (min 48,8- 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	86,3 (min 28,6- maks 134,4)	98,3 (min- 27,6- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (MS)	46,5 (min 46,5- maks 46,5)	115,4 (min 55,5- maks 247,6)	NS
SI 1 (m/s)	8,7 (min 6,4- maks 18,2)	7,1 (min 3,4- maks 12,0)	< 0,05
SI 7 (m/s)	8,5 (min 6,9- maks 11,3)	7,5 (min 3,6- maks 12,4)	NS

RI 1 (%)	49,3 (min 21,0- maks 78,5)	47,0 (min 10,6- maks 73,3)	NS
RI 7 (%)	55,0 (min 14,0- maks 59,8)	51,3 (min 26,4- maks 72,4)	NS
LF 1 (ms ²)	26,0 (min 18,2- maks 216,9)	137,9 (min 2,3- maks 2505,7)	=0,08
LF 7 (ms ²)	32,8 (min 32,8- maks 32,8)	184,8 (min 8,6- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	29,3 (min 3,4- maks 186,5)	130,7 (min 5,3- maks 2621,9)	<0,05
HF 7 (ms ²)	14,9 (min 14,9- maks 14,9)	107,5 (min 14,0- maks 2579,3)	NS

Porównując chorych, u których w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego wystąpił zgon lub incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe tj. udar mózgu, niestabilna choroba wieńcowa, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, z chorymi bez ww incydentów stwierdzono u tych pacjentów istotnie niższą LVEF, większą liczbę SVPC 1, starszy wiek. Nie stwierdzono istotnych różnic między wartościami biomarkerów sercowych, wartościami ciśnienia tętniczego, indeksem sztywności i indeksem odbicia, liczbą ekstrasystolii komorowych, częstością rytmu zatokowego, SDNN, LF, HF oraz NIHSS w żadnym z pomiarów jak również mRS oraz liczbą ekstrasystolii nadkomorowych mierzonych w 7 ± 1 dobie – tabela 38.

Tabela 38. Porównanie badanych zmiennych u chorych, u których wystąpił oraz nie wystąpił zgon lub incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego

ZMIENNA	ZGON I INCYDENTY S-N W 6M-CU	PRZEŻYCIE, BEZ INCYDENTOW S-N	P
Wiek (lat)	74,9 ± 10,7	61,6 ± 13,5	<0,01
Dni hospitalizacji	10,5 (min 7- maks 39)	9 (min 9- maks 25)	NS
LVEF (%)	45 (min 30- maks 60)	60 (min 20- maks 71)	<0,05
NIHSS 1 (pkt)	7,5 (min 4- maks 17)	8,5 (min 1- maks 21)	NS
NIHSS 7 (pkt)	3,5 (min 0- maks 15)	3 (min 0- maks 19)	NS
mRS 7 (pkt)	3 (min 1- maks 5)	3 (min 0- maks 5)	NS
Tnl 1 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,06)	0 (min 0- maks 1,7)	NS
Tnl 7 (ng/ml)	0 (min 0- maks 0,08)	0 (min 0- maks 0,05)	NS
CK-MB 1 (ng/ml)	1,5 (min 0,7- maks 19,9)	1,3 (min 0,2- maks 12,0)	NS
CK-MB 7 (ng/ml)	1,4 (min 0,3- maks 2,5)	1,1 (min 0,2- maks 3,1)	NS
BNP 1 (pg/ml)	106,5 (min 51- maks 2479)	79 (min 9- maks 3480)	NS
BNP 7 (pg/ml)	140 (min 18- maks 1561)	53,5 (min 9- maks 7330)	NS

SBP 1 (mmHg)	154,6 ± 34,0	155,6 ± 28,5	NS
DBP 1 (mmHg)	86,2 ± 14,9	85,5 ± 14,0	NS
MAP 1 (mmHg)	109 ± 19,4	108,0 ± 17,4	NS
SBP 7 (mmHg)	128,1 ± 14,5	131,4 ± 15,8	NS
DBP 7 (mmHg)	77,8 ± 10,6	77,9 ± 11,8	NS
MAP 7 (mmHg)	95,8 ± 9,4	95,4 ± 12,3	NS
PVC 1 (liczba/dobę)	190 (min 3- maks 7774)	13 (min 0- maks 9027)	NS
PVC 7 (liczba/dobę)	540,5 (min 1054- maks 16611)	10 (min 0- maks 5004)	NS
SVC 1 (liczba/dobę)	378 (min 10- maks 36966)	37 (min 1- maks 14103)	<0,05
SVC 7 (liczba/dobę)	368 (min 3- maks 2222)	52 (min 0- maks 6256)	NS
HR 1 (uderzeń/min)	82,4 (min 58,8- maks 122,3)	79,1 (min 50,5- maks 105,6)	NS
HR 7 (uderzeń/min)	75,7 (min 56,6- maks 92,7)	71,8 (min 48,8- 101,6)	NS
SDNN 1 (ms)	73,7 (min 28,6- maks 139,6)	97,1 (min- 27,6- maks 194,8)	NS
SDNN 7 (ms)	76,5 (min 46,5- maks 153,0)	115,4 (min 55,5- maks 247,6)	NS
SI 1 (m/s)	8,4 (min 3,4- maks 18,2)	7,1 (min 4,5- maks 12,1)	NS
SI 7 (m/s)	7,9 (min 3,6- maks 11,3)	7,5 (min 5,4- maks 12,4)	NS
RI 1 (%)	49,4 (min 21,0- maks 78,5)	47,8 (min 10,6- maks 73,3)	NS
RI 7 (%)	56,7 (min 14,0- maks 61,3)	49,9 (min 26,4- maks 72,4)	NS
LF 1 (ms ²)	29,2 (min 16,6- maks 607,5)	143,8 (min 2,3- maks 2505,7)	NS
LF 7 (ms ²)	43,3 (min 9- maks 254,0)	184,8 (min 8,6- maks 1184,1)	NS
HF 1 (ms ²)	37,9 (min 3,4- maks 360,1)	137,8 (min 2,2- maks 2621,9)	=0,06
HF 7 (ms ²)	85,9 (min 14,9- maks 267,2)	107,5 (min 14,0- maks 2579,3)	NS

6 Dyskusja

Zwiększone napięcie układu współczulnego w udarze prowadzi do wzrostu poziomu krążących katecholamin i jest związane z zaburzeniami w układzie sercowo-naczyniowym tj. m.in. ze wzrostem ciśnienia tętniczego, wzrostem częstości rytmu zatokowego i zaburzeniami rytmu, zmianami w elektrokardiogramie, wzrostem poziomu biomarkerów sercowych[12,28,44,61,97,133]. Zaburzenia te są najbardziej wyrażone w ostrej fazie udaru, jednakże mogą wiązać się z pogorszeniem rokowania i podwyższonym ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych zarówno w obserwacji wewnątrzszpitalnej jak i odległej. Jakkolwiek wpływ zmian niedokrwiennych w mózgu na układ sercowo-naczyniowy jest niewątpliwy to częstość, czynniki predysponujące i wpływ na rokowanie wczesne i odległe wymagają dalszych badań. Udar mózgu często współistnieje z chorobą wieńcową, w tym niemią klinicznie, i z niewydolnością serca[76,88]. W większości opublikowanych badań dokonywano selekcji pacjentów pod względem chorób współistniejących bądź badano łącznie chorych z udarami o różnej etiologii. W niniejszej pracy przeanalizowano zarówno czynniki ryzyka chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych, stan kliniczny z uwzględnieniem oceny neurologicznej, incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe, ocenę funkcji naczyń oraz wybrane biomarkery sercowe, a także związek między badanymi zmiennymi w grupie chorych hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwienego mózgu w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego.

6.1 Czynniki ryzyka

Wpływ obecności czynników ryzyka chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych oraz ich koincydencji na wystąpienie udaru mózgu przeanalizowano w badaniu INTERSTROKE. Wyniki badania potwierdziły, że nadciśnienie tętnicze łącznie z paleniem tytoniu, współczynnikami pas–biodra, dietą i aktywnością fizyczną było odpowiedzialne za 83,4% wszystkich udarów łącznie, 89,6% udarów krwotocznych oraz 81,8% udarów niedokrwienych[99]. W badaniu Framingham, w którym analizowano wpływ choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz niezastawkowego migotania przedsionków na częstość występowania udarów stwierdzono, że każda z wyżej wymienionych chorób niezależnie wpływała na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu[138].

Gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu jest dobrze udokumentowany[53,83,106]. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu stwierdza się nawet u 84% chorych. W pracy Wallace i wsp. obserwowano spadek średnich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 20 mmHg i 10 mmHg w ciągu 10 dni po udarze[133]. W badaniu Britton i wsp. z kolei zaobserwowano wartości ciśnienia tętniczego wyższe bądź równe 170/100 mmHg u 69% pacjentów i samoistną redukcję wartości ciśnienia tętniczego w ciągu 4 dni po udarze– większą u chorych z wyższym wyjściowo ciśnieniem tętniczym[22]. U chorych z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym wartości te pomimo istotnej redukcji pozostały jednak na wyższym poziomie niż u chorych normotensyjnych.

W badanej przez mnie grupie pacjentów nadciśnienie tętnicze obok hiperlipidemii było najczęściej występującym czynnikiem ryzyka– stwierdzono je u 81% pacjentów. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej tj. cukrzyca, IFG, IGT, oraz palenie tytoniu aktualnie oraz w wywiadzie występowały u dwóch-trzecich pacjentów. Średnio co trzeci pacjent był otyły, jak również w wywiadzie miał przebyty udar mózgu/TIA. Biorąc pod uwagę współistniejącą chorobę wieńcową w wywiadzie stwierdzono ją u 46,6% pacjentów, z których m.in. połowa przebyła zawał mięśnia sercowego. Dysfunkcję skurczową lewej komory stwierdzono u 26% chorych. Nie badałam wpływu ww czynników ryzyka na wystąpienie udaru, a jedynie obciążenie nimi w grupie pacjentów z udarem. Mogę jednak stwierdzić, że chorzy z udarem niedokrwiennym mózgu niewątpliwie są nimi obciążeni. Częstość występowania czynników ryzyka chorób sercowo- i mózgowo-naczyniowych, jak również współistniejących chorób, jest także podobna jak w wynikach innych badań. Zaobserwowałam podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu oraz ich istotny spadek w przeciągu około tygodnia od wystąpienia udaru o średnio 26,7 mmHg w odniesieniu do SBP oraz 8 mmHg w przypadku DBP. Wyniki są w przybliżeniu zgodne z wynikami innych badaczy, jednak należy wziąć pod uwagę, że w przeprowadzonej analizie nie uwzględniałam stosowanego leczenia hipotensyjnego poza betablokerami.

6.2 Biomarkery sercowe

6.2.1 Troponiny

Częstość wzrostu troponin powyżej przyjętej normy znacząco różni się w wynikach badań naukowych ze względu na różne metody pomiaru TnI, wartości odcięcia (od 0,03 do

0,1 µg/l), liczbę wykonanych pomiarów i czas badania, wyjściową charakterystykę i liczebność badanych grup oraz czas obserwacji– rozpiętość wynosi od 0 do około 34%, średnio m.in. 18%. W niektórych badaniach wyłączano pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W pracach Jesper K. Jansena i wsp. oraz G. Kerr i wsp. podsumowujących opublikowane wyniki kilkunastu badań przeprowadzonych u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu i podwyższonym poziomem troponin sercowych nie stwierdzono przekonujących dowodów na ich neurogenne pochodzenie[54,56,61]. Za najbardziej prawdopodobną przyczynę wzrostu troponin uznano niemy zawał serca, niewydolność serca i niewydolność nerek. W powyższej publikacji badano nie tylko diagnostyczne, ale również prognostyczne znaczenie troponin w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. W większości badań stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu ze wszystkich przyczyn oraz niesprawności po ciężkim udarze u chorych z podwyższonym poziomem troponin. Nie określono jednak poziomu, poniżej którego wielkość troponin nie miała znaczenia prognostycznego. Podwyższone stężenie troponin obserwowano ponadto u pacjentów starszych, z cięższym udarem mózgu, którzy z powodu stanu neurologicznego najpewniej nie byli w stanie zwerbalizować dolegliwości dławicowych.

W badanej przeze mnie grupie stwierdziłam podwyższony poziom TnI u pacjentów, którzy byli istotnie starsi, mieli jednocześnie wyższy poziom CK-MB i BNP, więcej PVC i SVPC, wyższą częstość rytmu zatokowego oraz niższy SDNN. Ponadto Ci pacjenci charakteryzowali się istotnie niższą LVEF. Nie stwierdziłam u nich istotnie wyższej punktacji w skali NIHSS, mRS ani istotnie dłuższej hospitalizacji jak również istotnie wyższych wartości ciśnienia tętniczego bądź sztywności tętnic. Zaobserwowałam istotnie wyższy poziom troponin u pacjentów z $BNP \geq 100$ pg/ml w porównaniu z pacjentami z $BNP < 100$ pg/ml. Wykazałam istotną korelację poziomu troponin z biomarkerem niewydolności serca– BNP, ponadto z poziomem CK-MB oraz liczbą komorowych zaburzeń rytmu, które także częściej występowały u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory. Nie stwierdziłam korelacji między poziomem troponin, a ciężkością udaru ocenianą za pomocą skali NIHSS. Wyniki te pokrywają się z obserwacjami ww badaczy i przemawiają raczej za kardiogenym aniżeli neurogenym pochodzeniem troponin w badanej grupie.

6.2.2 CK-MB

W pracy Hachinsky i wsp stwierdzili, że wzrost poziomu CK lub CK-MB obserwowano u 30-45% pacjentów z udarem. Charakteryzował się ponadto inną dynamiką niż w niedokrwieniu mięśnia sercowego, z późniejszym wzrostem i szczytem, oraz niższymi wartościami niż w zawale serca[28]. U pacjentów z ostrym udarem mózgu, u których stwierdzono podwyższony poziom CK-MB, częściej obserwowano zmiany niedokrwienne w EKG oraz zaburzenia rytmu serca[98]. W pracy Ay i wsp. stwierdzono wzrost masy CK-MB u pacjentów z udarem niedokrwinnym bez równoczesnego wzrostu troponin sercowych, które są bardziej czułe i specyficzne dla serca, wobec czego wysunięto wniosek o niesercowym pochodzeniu tego biomarkera[7]. Jednakże spośród wielu publikacji była to jedyna, w której nie stwierdzono wzrostu troponin u żadnego pacjenta.

W badanej przeze mnie pracy podwyższony poziom CK-MB stwierdziłam u trzech (5,1%) pacjentów, z czego u dwóch pacjentów zaobserwowałam równoczesny wzrost troponin. Biorąc pod uwagę inną dynamikę CK-MB w udarze być może pomiar wykonany w 3-4 dobie, a nie w ciągu 48 godzin od przyjęcia wiązałby się z większym odsetkiem chorych z podwyższonym poziomem CK-MB. Zaobserwowałam istotne dodatnie korelacje między CK-MB, a TnI, BNP, SVPC, PVC, a ujemne z LVEF. Współzależność między CK-MB, a częstością i zaburzeniami rytmu serca oraz wartością ciśnienia tętniczego, a także brak takiej zależności w odniesieniu do ciężkości udaru mierzonej za pomocą skali NIHSS wydaje się przemawiać za wpływem zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ostrej fazie udaru i raczej sercowopochodnym niż neurogennym pochodzeniem CK-MB w badanej grupie.

6.2.3 BNP

W pracy Tomita i wsp. badano poziom BNP u chorych z udarem mózgu nieobciążonych chorobami serca w odniesieniu do grupy kontrolnej. BNP badano zarówno przy przyjęciu jak i miesiąc później. Wśród pacjentów nie było istotnych różnic między wartościami ciśnienia tętniczego przy przyjęciu ani dotyczących parametrów echokardiograficznych w tym LVEF. Stwierdzono podwyższony poziom BNP u chorych z ostrym udarem mózgu o różnej etiologii– najwyższy w etiologii zakrzepowo-zatorowej. Poziom BNP był dodatnio skorelowany ze skalą NIHSS ($r=0,42$, $p<0,05$) oraz objętością ogniska udarowego ($r=0,34$, $p<0,05$) i oba te czynniki miały niezależny wpływ na wielkość poziomu BNP. Po miesiącu obserwowano znaczący spadek wartości BNP w porównaniu z wartością wyjściową i wyniki nie różniące się istotnie od grupy kontrolnej[131]. W pracy

Nakagawa i wsp. badano zależność między poziomem BNP oraz parametrami hemodynamicznymi i stwierdzono korelację między BNP a MAP przy przyjęciu u pacjentów bez AF[94]. Ponadto podobnie jak w poprzedniej pracy stwierdzono wyższe wartości BNP u chorych z udarem niedokrwiennym w porównaniu z krwotokiem śródmózgowym oraz korelację między BNP i wielkością ogniska udarowego.

Porównując poziom biomarkerów sercowych, w tym BNP, w zależności od etiologii udaru zaobserwowałam ich istotnie wyższe wartości u chorych z udarem o etiologii sercowopochodnej. Nie analizowałam objętości ogniska udarowego, a chorzy z krwotokiem śródmózgowym oraz z migotaniem przedsionków byli wyłączeni z badania. Jednakże kryteria wyłączenia w mojej pracy nie wykluczały pacjentów z chorobą wieńcową, ani z niewydolnością serca.

Pacjenci z poziomem $BNP \geq 100$ pg/ml w porównaniu z pacjentami, u których stwierdzono $BNP < 100$, byli istotnie starsi, mieli wyższe wartości SBP przy przyjęciu, wyższe wartości maksymalne Tnl, niższą LVEF, większą liczbę SVPC oraz PVC. Nie stwierdziłam w tej podgrupie pacjentów istotnie wyższej punktacji wg NIHSS ani mRS. Wyższe wartości BNP stwierdziłam u pacjentów obciążonych chorobą wieńcową oraz z dysfunkcją skurczową lewej komory. Wartości BNP korelowały dodatnio z wiekiem badanych pacjentów, SVPC, PVC, a ujemnie z BMI, LVEF, SDNN. Nie stwierdziłam istotnych korelacji między BNP, a stopniem ciężkości udaru wg NIHSS zarówno przy przyjęciu jak i przy wypisie. Porównując wartości BNP u pacjentów, którzy zmarli podczas 6-miesięcznej obserwacji, z tymi którzy przeżyli, nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic.

Podwyższony poziom BNP u pacjentów z niewydolnością serca jest dobrze udokumentowany, podobnie wzrost wartości BNP wraz z wiekiem[87]. W badanej grupie byli chorzy obciążeni chorobą wieńcową, przebyłym zawałem, oraz potwierdzoną dysfunkcją skurczową LK, i związaną z tym większą liczbą ekstrasystolii komorowych i nadkomorowych. Wartości BNP były wyższe u tych właśnie pacjentów w porównaniu z chorymi bez ww obciążeń. Brak współzależności między wartościami BNP, a stopniem ciężkości udaru świadczy raczej o wpływie zaburzeń hemodynamicznych i obciążenia ciśnieniowego w ostrej fazie udaru, nakładających się u części chorych na chorobę organiczną serca, na wzrost tego biomarkera. Biorąc pod uwagę działanie biologiczne BNP może on odgrywać rolę w próbie przywrócenia równowagi hemodynamicznej w ostrej fazie udaru.

6.3 Zaburzenia rytmu

W badaniu SAMBA analizowano zaburzenia rytmu u pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu, w tym u 92% chorych z udarem niedokrwiennym oraz u 8% chorych z krwotokiem śródmózgowym. Istotne zaburzenia rytmu występowały u 25,1% chorych, przy czym za istotne uznano te, które były objawowe, wymagały diagnostyki i leczenia. Najwięcej, bo aż 74,4% wszystkich zaburzeń rytmu – zarówno brady- jak i tachyarytmii, występowało w ciągu 24 godzin od przyjęcia, z czego 52,2% w ciągu 12 godzin od przyjęcia. Tachyarytmie obserwowano znacznie częściej niż bradyarytmie, a wśród częstoskurczy nadkomorowych dominowało migotanie przedsionków z częstością występowania 68,7%. Arytmie występowały głównie u chorych obciążonych chorobą serca lub czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zaburzenia rytmu pojawiały się częściej u chorych starszych, z większym deficytem neurologicznym przy przyjęciu mierzonym w skali NIHSS, i te czynniki niezależnie wpływały na ryzyko powstania arytmii w ciągu 72 godzin od przyjęcia do szpitala[58].

Britton i wsp., badając częstość występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów z ostrymi chorobami mózgowo-naczyniowymi, zaobserwowali występowanie migotania przedsionków u ok. 23% chorych, a ektopowych pobudzeń komorowych u ok. 55% chorych. Ponadto dostrzegli rzadkie występowanie poważnej arytmii komorowej spotykanej głównie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca i ostrym zawałem serca[23].

W analizie Liao i wsp. obejmującej 5 badań przeprowadzonych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, u których wykonano badanie holterowskie z czasem rejestracji EKG od 24 do 72 godzin, nowo wykryte migotanie/trzepotanie przedsionków stwierdzono u 4,6% pacjentów. W dwóch spośród tych badań oprócz Holtera EKG użyto rejestratora zdarzeń zwiększając częstość detekcji arytmii do 5,7% i 7,7%[75].

W badanej grupie u większości chorych nie stwierdziłam istotnych nadkomorowych ani komorowych zaburzeń rytmu. Podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia stwierdziłam jednakową częstość występowania tachykardii oraz bradykardii zatokowej – zaobserwowałam je u pięciu (8,5%) pacjentów. Podczas 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w 7 ± 1 dobie tylko jeden pacjent miał tachykardię zatokową. Może się to wiązać z normalizacją zaburzeń sercowo-naczyniowych występujących w ostrej fazie udaru jak również z włączonym leczeniem. Odsetek sporadycznych i częstych SVPC oraz PVC, także

odsetek SVT był nieznacznie mniejszy w rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że nie wszyscy pacjenci mieli wykonaną rejestrację holterowską w 7 ± 1 dobie.

Pacjenci z najczęściej stwierdzaną arytmia w udarze i jednocześnie najczęstszą arytmogenną przyczyną udaru– migotaniem przedsionków– byli wyłączeni z badania. Mimo to w badaniu holterowskim stwierdziłam napady tej arytmii u pacjentów z rytmem zatokowym przy przyjęciu i brakiem udokumentowanego wcześniej migotania przedsionków. Podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w 7 ± 1 dobie u większej liczby chorych stwierdziłam napady AF. Powtórzenie badania zwiększa prawdopodobieństwo detekcji arytmii, co pokrywa się z wynikami innych badaczy[75,121].

Stwierdziłam istotnie wyższą liczbę ekstrasystolii komorowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory, a także wykazałam istotną ujemną korelację między ich liczbą a LVEF. Stwierdziłam istotnie wyższą liczbę ekstrasystolii nadkomorowych i komorowych u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie oraz istotne korelacje między ich liczbą a wiekiem badanych pacjentów. Nie stwierdziłam współzależności między zaburzeniami rytmu, a punktacją w skali NIHSS. Wyniki te są zbieżne z wnioskami innych badaczy. Na podstawie wyników swojej pracy mogę stwierdzić, że zaburzenia rytmu mają podłoże kardiogenne i są związane z zaburzeniami w układzie sercowo-naczyniowym oraz istniejącą organiczną chorobą serca. Nie wykazałam związku między zaburzeniami rytmu, a stopniem ciężkości udaru.

6.4 Częstość i zmienność rytmu zatokowego

Aby analiza zmienności rytmu zatokowego i interpretacja wyników badania była poprawna muszą zostać spełnione wymogi techniczne takie jak m.in. częstotliwość próbkowania sygnału. Optymalnym i rekomendowanym przez ESC i NASPE zakresem jest co najmniej 250–500 Hz, jednakże niższe wartości ale ≥ 100 Hz są również akceptowalne pod warunkiem użycia właściwego algorytmu interpolacji[127]. W przypadku analizy spektralnej nie może to być delecja. Należy także wykonać rzetelną ocenę manualną wszystkich zespołów QRS. W zaleceniach nie ma wystandaryzowanych rekomendacji dotyczących metod edycji zapisu EKG i maksymalnej liczby odrzuconych artefaktów. Większość badaczy analizuje zapisy w których jest co najmniej 80% zatokowych odstępów RR, przy czym w różnych publikacjach zakres edytowanych i odrzuconych artefaktów wynosi od 1 do

30%[102]. Arbitralnie przyjętym przeze mnie kryterium były holterowskie rejestracje EKG, w których stwierdziłam co najmniej 90% rytmu zatokowego, a więc artefakty techniczne i fizjologiczne tj. ekstrasystole komorowe i nadkomorowe, nie przekraczały 10%.

Analiza spektralna 24-godzinnych zapisów EKG u zdrowych osób wykazuje rytm dobowy w postaci wyższych wartości LF w ciągu dnia, a HF w godzinach nocnych[127]. W badanej grupie analizę widmową wykonałam jedynie w godzinach nocnych ze względu na brak stacjonarności sygnału w godzinach dziennych, różną aktywność badanych osób w tych godzinach i mniej porównywalne warunki badania. Ze względu na długość odcinków wybranych do analizy widmowej– odcinki 10-minutowe– oceniałam jedynie parametry LF, HF[33,103,127].

Porównując wyniki rejestracji EKG wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie stwierdziłam istotną redukcję częstości rytmu zatokowego. Porównując wyniki z uwzględnieniem podziału na dzień i noc nie stwierdziłam istotnej różnicy między częstością rytmu zatokowego w godzinach dziennych, a jedynie w godzinach nocnych. Za zwolnienie akcji serca odpowiada najpewniej zmniejszenie stymulacji adrenergicznej w kolejnych dobach udaru oraz fakt, że część chorych podczas drugiej rejestracji EKG otrzymywała leki betaadrenolityczne. Być może brak różnicy dziennej wynika z faktu, że w 7 ± 1 dobie chorzy wykazywali większą aktywność, w tym fizyczną, w ciągu dnia.

Całkowita dobowa zmienność rytmu zatokowego wyrażona poprzez SDNN uległa istotnemu zwiększeniu między dwoma kolejnymi rejestracjami EKG, mediany odpowiednio: 96,4 ms i 107,9 ms. Parametry HRV wykazały niższe wartości w ostrej fazie udaru i wyższe po upływie około tygodnia od jego wystąpienia. Różnica ta utrzymuje się także, gdy uwzględni się podział na godziny dzienne i nocne. Zwraca uwagę fakt braku stwierdzanej fizjologicznie istotnej różnicy między dziennie-nocnym parametrem SDNN podczas rejestracji EKG wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia, a obecność istotnej różnicy w podczas rejestracji wykonanych 7 ± 1 dobie. Wynika to zapewne ze zmniejszenia stymulacji adrenergicznej, zwolnienia częstości rytmu serca i może świadczyć o początkach powrotu do równowagi fizjologicznej.

Brak zdrowej grupy kontrolnej nie pozwala mi odnieść wyników do populacji zdrowej, jednakże na podstawie wyników wielu publikacji, które najczęściej dotyczą chorych po przebytym zawale serca, wg wytycznych ESC wartość $SDNN < 100$ ms uznaje się za obniżoną[127]. SDNN jest parametrem HRV najprostszym w obliczeniach oraz

w interpretacji, stąd też jest najlepiej przebadany w wielu badaniach naukowych, m.in. u pacjentów po przebytych zawale serca. Stwierdzono wartość prognostyczną SDNN w tej grupie chorych. U pacjentów po przebytych zawale serca SDNN<50ms był predykatorem zgonu z powodów sercowo-naczyniowych[17,66]. W odniesieniu do udaru mózgu nie ma tak jednoznacznych danych. Tokgözoglu SL i wsp. oraz Lakusic i wsp., którzy analizowali wpływ udaru na funkcję autonomicznego układu nerwowego wyrażoną poprzez parametry HRV, stwierdzili istotną redukcję parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej u wszystkich chorych z badanej grupy[70,130]. Wyniki badania Mäkikallio i wsp. analizującego wpływ wartości parametrów HRV na śmiertelność po udarze mózgu, potwierdziły rokownicze znaczenie wartości parametrów HRV ocenianych metodami nieliniowymi. Wartości parametrów HRV mierzone metodami konwencjonalnymi nie miały znaczenia rokowniczego[80].

Porównując wartości parametru SDNN w 24-godzinnych rejestracjach EKG wykonanych zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie u pacjentów, którzy zmarli z tymi, którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej, nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic. Należy jednak zauważyć, że m.in. ze względu na współistniejące zaburzenia rytmu, nie wszystkich pacjentów zakwalifikowałam do analizy zmienności rytmu zatokowego. Analizując parametry HRV wśród pacjentów, którzy zmarli, dostrzegłam jednak bardzo małą zmienność dobową rytmu zatokowego wyrażoną poprzez wartość SDNN– ok. 30 ms– u dwóch chorych. Jeden z tych pacjentów zmarł w ciągu tygodnia, a drugi w okresie 6 miesięcy od wystąpienia udaru. Charakteryzowali się oni tachykardią zatokową w ciągu całej doby, a także brakiem zmienności dziennie-nocnej w zakresie zarówno częstości rytmu zatokowego, jak również parametrów HRV, w rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia.

Parametry obliczane na podstawie analizy różnic czasu trwania kolejnych odstępów RR podobnie jak parametry analizy spektralnej nie różniły się między dwoma kolejnymi rejestracjami EKG. W badanej populacji stwierdziłam istotną dodatnią korelację między parametrem SDNN i LVEF, oraz ujemną korelację między SDNN oraz częstością rytmu zatokowego i wiekiem. Nie stwierdziłam korelacji między parametrem SDNN, a stopniem ciężkości udaru wg NIHSS.

Analizując parametry analizy spektralnej zauważyłam udokumentowany już związek parametrów analizy czasowej z parametrami analizy częstotliwościowej. Dotyczy to

zwłaszcza istotnej dodatniej korelacji RMSSD oraz HF uznawanej za komponentę układu przywspółczulnego. Chorzy z podwyższonym poziomem troponin, mierzonym zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia jak i w 7 ± 1 dobie, wykazywali istotnie niższe wartości parametru HF w dwóch kolejnych rejestracjach EKG. Świadczy to o istotnie zmniejszonej aktywności układu przywspółczulnego w tej podgrupie pacjentów.

Analizując wyniki swojej pracy stwierdzam, że zmienność rytmu serca ma związek z częstością rytmu zatokowego, oraz z wiekiem, który jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Parametry HRV wykazały także ujemną korelację z poziomem troponin sercowych, BNP i LVEF, czyli niższe wartości parametrów HRV miały raczej przyczynę kardiogenną. Wartość parametru SDNN koreluje z długością czasu trwania rejestracji EKG. Ujemna korelacja parametru SDNN z liczbą ekstrasystolii komorowych i nadkomorowych wynika więc ze skrócenia czasu zapisu EKG podlegającego analizie HRV na skutek wyłączenia pobudzeń dodatkowych z analizy. Ustąpienie zaburzeń, które pojawiają się w ostrej fazie udaru, jak m.in. zwolnienie częstości rytmu zatokowego ma niewątpliwy wpływ na wzrost parametrów HRV. Nie wykazałam związku między parametrem SDNN, a oceną stanu neurologicznego wyrażonego poprzez stopień ciężkości udaru wg NIHSS. Nie dostrzegłam także związku z rodzajem czy etiologią udaru, a parametrami HRV.

Ograniczeniem badania jest mała liczebność badanej grupy oraz jej zróżnicowanie pod względem współistniejących obciążeń i wieku. Dotyczy to zwłaszcza zmienności rytmu zatokowego, gdzie wpływ wieku, częstości rytmu zatokowego, przebytego zawału serca, niewydolności serca oraz neuropatii cukrzycowej na parametry HRV jest udokumentowany[127]. Średni wiek badanej przez mnie grupy wynosił 64 ± 14 lat, przy czym najmłodsza pacjentka miała 26 lat, a najstarsza 86 lat. Należy uwzględnić fakt, że wraz z wiekiem wartości parametrów HRV maleją. W badanej populacji nie wyłączałam pacjentów z przebytym zawałem mięśnia sercowego i z dysfunkcją skurczową lewej komory. Taka selekcja była robiona w wielu pracach dotyczących HRV, lecz z tego powodu badane populacje nie były zbyt liczne. Pewnym ograniczeniem była trudność uzyskania dwóch dobowych rejestracji EKG u wszystkich pacjentów z powodów medycznych oraz technicznych. Trudność wynikała m.in. ze stwierdzonych u kilku pacjentów jakościowych zaburzeń świadomości i braku możliwości współpracy z tymi chorymi. Nie wszystkie badania można było powtórzyć ze względu na przyjęte kryterium czasowe.

6.5 Sztywność tętnic

Zwiększoną sztywność tętnic obserwuje się u chorych z miażdżycą, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz w izolowanym skurczowym nadciśnieniu tętniczym. Sztywność tętnic i jednocześnie PWV zwiększają się wraz z wiekiem[21,72,73]. Udowodniono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym sztywność dużych tętnic i aorty jest niezależnym i silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i predykatorem zgonów sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu zakończonym zgonem, jak i zgonów z innych przyczyn[72,73]. W badaniu Laurent i wsp. stwierdzono, że sztywność tętnic jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym – ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem PWV[72]. Funkcja naczyń ma znaczenie w rozwoju i progresji niewydolności serca, ponieważ funkcja śródbłonna i dostępność tlenu azotu wpływa na funkcję mięśnia sercowego, ciśnienie płucne i systemowe oraz krążenie wieńcowe. Sztywność tętnic wpływa na obciążenie lewej komory i jej funkcję rozkurczową[85].

Wraz z redukcją wartości ciśnienia tętniczego w okresie około tygodnia od początku udaru spodziewałam się wystąpienia redukcji wartości parametrów sztywności tętnic i napięcia naczyń. Nie obrazowałam ultrasonograficznie wazodylatacji tętnicy ramiennej spowodowanej niedokrwieniem, jednakże oczekiwałam wystąpienia redukcji napięcia naczyń wyrażonej poprzez parametr RI. Nie stwierdziłam jednak istotnych statystycznie różnic między wartościami SI, PPT i RI mierzonymi odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru. Być może brak istotnej różnicy w parametrach sztywności i napięcia tętnic po oczekiwanej wazodylatacji tętnicy ramiennej spowodowanej niedokrwieniem wiąże się z upośledzoną funkcją śródbłonna i zmniejszonym wydzielaniem tlenu azotu. Może się jednak wiązać z ograniczeniem metody analizy krzywej fali tętna w ocenie funkcji śródbłonna.

Stwierdziłam istotną dodatnią korelację wartości parametru SI oraz ujemną PPT z wiekiem badanych osób, ale tylko w pomiarze wykonanym w 7 ± 1 dobie, w tym wartości parametrów zmierzonych po deflacji sfigmomanometru. Wykazałam istotną korelację między indeksem sztywności, oraz PPT, a wartościami ciśnienia tętniczego. Współzależność między wartościami ciśnienia tętniczego, a sztywnością tętnic jest udokumentowana i zgodna z obserwacjami innych badaczy. Zaobserwowałam istotną ujemną korelację między

indeksem sztywności tętnic, a LVEF. Nie zauważyłam jednak współzależności między indeksem sztywności tętnic, a BNP. Być może korelacja wynika stąd, że chorzy z dysfunkcją skurczową lewej komory byli również obciążeni nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, czyli miażdżycą, które, jak wcześniej wspomniałam, mają udowodniony związek ze zwiększoną sztywnością tętnic.

Porównując parametr SI u pacjentów, którzy zmarli z wynikami tych, którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego, stwierdziłam wyższe wartości SI u pacjentów, u których stwierdzono zgon. Wyższe wartości parametrów sztywności tętnic u pacjentów zmarłych z powodów sercowo- i mózgowo-naczyniowych podczas obserwacji odległej dostrzegli także wymienieni wcześniej badacze.

Nie wykazałam korelacji między indeksem sztywności tętnic, a stopniem ciężkości udaru wg NIHSS. W dostępnej literaturze brak jest publikacji analizujących sztywność tętnic w udarze mózgu stosowaną przeze mnie metodą. Większość autorów analizuje szyjno-udową PWV. Najwięcej prac z użyciem DVP opublikował Chowieńczyk i wsp., jednak dotyczą one głównie pacjentów z cukrzycą, wpływu wieku i leków wazoaktywnych na parametry sztywności tętnic[29,89–91]. Nie znalazłam publikacji przeprowadzonych w grupie pacjentów z udarem mózgu dotyczących pomiarów parametrów sztywności tętnic w odpowiedzi na niedokrwienie tętnic. Ograniczeniem stosowanej przeze mnie metody jest trudność z uzyskaniem stabilnego zapisu fali tętna. Zbyt niska amplituda fali tętna spowodowana była chłodnymi końcówkami palców niektórych pacjentów– szczególnie młodych kobiet i uniemożliwiała rejestrację wyniku. U niektórych pacjentów pomimo dobrej amplitudy obserwowałam „zlewanie się” fali skurczowej z rozkurczową i odczyt wyniku jedynie jako „stiff” bez wartości liczbowej, niemożliwy do analizy ilościowej.

6.6 Ocena neurologiczna

W wynikach badania Adams i wsp. analizującego wpływ punktacji w skali NIHSS uzyskanej w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego udaru mózgu na wczesny i odległy wynik funkcjonalny udaru wskazano, że każdy dodatkowy punkt w skali NIHSS zmniejszał szanse na doskonały wynik funkcjonalny w 7 dobie o 24%, a w 3 miesiącu obserwacji o 17%. Za doskonały wynik przyjęto bardziej rygorystyczne kryteria– 1 punkt w skali GOS (*Glasgow Outcome Scale*). Wynik w skali NIHSS ≥ 16 punktów wiązał się z dużym ryzykiem zgonu lub

ciężkiej niepełnosprawności, podczas gdy wynik ≤ 6 punktów zwiększał prawdopodobieństwo powrotu do niezależności funkcjonalnej. Jedynie udary lakunarne wg klasyfikacji TOAST wiązały się z lepszym rokowaniem w porównaniu z innymi podtypami udaru niezależnie od punktacji w skali NIHSS. Doskonały wynik czynnościowy w 3 miesiącu od wystąpienia udaru stwierdzono u 46% pacjentów z NIHSS 7–10 i u 23% chorych z NIHSS 11–15[2].

W badaniu Saver JL i wsp. badano zależność między ciężkością deficytu neurologicznego wg NIHSS ocenianym kilkakrotnie m.in. przy przyjęciu i w 7–10 dobie, a ostatecznym wynikiem czynnościowym wg mRS w 90 dobie od wystąpienia udaru. Stwierdzono istotną redukcję deficytu w skali NIHSS od 15 punktów mierzonego w 1–3 godzinie od początku objawów do 7 w 90 dobie. Wraz z czasem, który upłynął od początku udaru, zaobserwowano także wzrost współczynnika korelacji między NIHSS mierzonym trzykrotnie w ciągu 24 godzin od początku udaru i w 90 dobie, a mRS mierzonym w 90 dobie. Współczynniki korelacji między mRS 90, a NIHSS wynosiły odpowiednio: 0,51 dla NIHSS w 1–3 godz. od początku udaru, 0,72 dla NIHSS mierzonego w 24 godzinie, 0,87– dla NIHSS mierzonego w 90 dobie[113].

Wiek ma istotny negatywny wpływ na śmiertelność i wynik odległy u chorych po przebytych udarze mózgu niezależnie od wielkości deficytu neurologicznego. Chorzy po 65 roku życia mają istotnie wyższe ryzyko zgonu i niepełnosprawności po udarze[67]. W analizie Koennecke HC i wsp. około dwóch-trzecich wczesnych zgonów z powodu udaru oraz zły wynik funkcjonalny było spowodowanych czynnikami niemodyfikowalnymi tj. m.in. ciężkością udaru i wiekiem, podczas gdy za około jedną-trzecią zgonów odpowiedzialne były m.in. powikłania infekcyjne i wzrost ciśnienia śródczaszkowego[67]. Udowodniony negatywny wpływ na wynik odległy mają także choroby współtowarzyszące, szczególnie migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba wieńcowa, zawał serca, niewydolność serca, choroba nowotworowa. Pierwsze trzy wymienione, razem z wiekiem i punktacją NIHSS, są składowymi 0–9 punktowej skali THRIVE (*The totaled Health Risks In Vascular Events*), gdzie wzrost punktacji oznacza mniejsze prawdopodobieństwo dobrego wyniku czynnościowego i wyższą śmiertelność 90-dniową. W badaniu Kamel i wsp. obok leczenia trombolitycznego były niezależnymi czynnikami prognostycznymi[59].

W badanej przeze mnie grupie stwierdziłam istotne zmniejszenie stopnia ciężkości udaru wg NIHSS między dniem przyjęcia, a dniem wypisu ze szpitala. Zaobserwowałam

również zmniejszenie odsetka pacjentów zależnych funkcjonalnie w 6 miesiącu obserwacji w porównaniu z dniem wypisu ze szpitala. Wczesny oraz odległy wynik funkcjonalny uzależniony był od punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu, ale punktacja w skali mRS przy wypisie korelowała także dodatnio z wiekiem pacjentów. Punktacja zarówno w skali NIHSS jak i mRS mierzona przy wypisie wykazała istotną dodatnią korelację z długością hospitalizacji. Uzyskane przez mnie wyniki są zbieżne z obserwacjami innych badaczy, jednak nie stwierdziłam różnicy w stopniu ciężkości udaru, ani w stanie funkcjonalnym w zależności od zastosowania leczenia trombolitycznego. Różnice mogą wynikać z liczebności grupy, czasu obserwacji odległej, zastosowanych skal czynnościowych oraz przyjętych kryteriów. Należy także podkreślić, że nawet pacjenci z dużym deficytem z zakresu tylnego kręgu unaczynienia mogą mieć niską lub prawidłową punktację wg NIHSS, co jest istotnym ograniczeniem tej skali i może wpływać na powyższe wyniki[60,77,112]. W swojej pracy nie wyłączałam chorych z już przeżytym TIA/udarem mózgu. Analiza, którą przeprowadziłam nie uwzględnia więc niepełnosprawności przed udarem, który aktualnie był powodem hospitalizacji.

Wyniki punktacji wg NIHSS i mRS w zależności od rodzaju udaru wg klasyfikacji OCSF z podziałem na lakunarne i nielakunarne nie wydają się być szczególnie zaskakujące. Istotnie niższy stopień ciężkości udaru i niepełnosprawności u pacjentów z LACI wynika zapewne z mniejszej rozległości i wielkości lakunarnych ognisk udarowych[11,111]. Objętość ogniska udarowego co prawda nie podlegała analizie, jednakże jej wielkość wynika z kryteriów rozpoznania tego typu udaru. Zaobserwowałam istotnie wyższe wartości wartości skurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego w 7 ± 1 dobie u pacjentów z udarem lakunarnym, a do typowych naczyniowych czynników ryzyka choroby małych naczyń, których konsekwencją mogą być udary lakunarne, zalicza się przede wszystkim nadciśnienie tętnicze[57,134]. Porównując zmienne w tych grupach nie stwierdziłam jednak istotnych statystycznie różnic między: wartościami biomarkerów sercowych, liczbą komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, SDNN, LF, HF, HR oraz SI i RI w żadnym z pomiarów, LVEF, wiekiem, długością hospitalizacji. Nie dostrzegłam także różnic między wartościami SBP, DBP i MAP przy przyjęciu, jednakże w ostrej fazie udaru wartości ciśnienia tętniczego są zwykle podwyższone u większości chorych z udarem o różnej etiologii i klasyfikacji klinicznej[78,96,106]. Wyjątek stanowią oczywiście udary, których przyczyną jest hipotonia, spadek rzutu serca lub objętości krwi krążącej z różnych przyczyn, w tym kardiogennych jak np. napad migotania przedsionków, ostry zawał serca czy rozwarstwienie aorty.

W grupie pacjentów z TACI, które z definicji obejmuje większy obszar niedokrwienia, stwierdziłam większy stopień ciężkości udaru i niepełnosprawności po udarze, dłuższy czas hospitalizacji oraz wyższy wskaźnik odbicia RI- świadczący także o napięciu małych naczyń. Obserwacja ta jest zbieżna z wynikami badań przeprowadzonych u pacjentów z tym typem udaru[9,104].

Porównując wartości badanych zmiennych pod względem etiologii udaru z podziałem na sercowopochodne– CE i pozostałe razem: LAA, SVO, UO, UE w grupie chorych z udarem CE stwierdziłam istotnie wyższy poziom BNP w obu pomiarach, wyższy poziom CK-MB i Tnl w badaniu wykonanym w 7 ± 1 dobie, niższą LVEF, większą liczbę zarówno komorowych jak i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca stwierdzonych podczas obu rejestracji holterowskich. Nie stwierdziłam związku z parametrami oceny neurologicznej, wiekiem i długością hospitalizacji. Ponieważ przebyty zawał serca, hipo/akinetyczne segmenty LK, niewydolność serca mogą być źródłem zatorowości sercowopochodnej wg klasyfikacji TOAST, powyższe wyniki wydają się potwierdzać tę obserwację[1,52].

6.7 Obserwacja wewnątrzszpitalna i odległa

Hankey i wsp. w pięcioletniej obserwacji grupy 370 pacjentów po pierwszym udarze mózgu oszacowali ryzyko wystąpienia kolejnego udaru oraz określili predysponujące do tego czynniki ryzyka. W ciągu 5 lat 58% pacjentów z badanej grupy zmarło, a 15% doświadczyło kolejnego udaru mózgu, z czego 23% było zakończonych zgonem w ciągu 28 dni od wystąpienia udaru. Pięcioletnie skumulowane ryzyko kolejnego udaru wynosiło 22,5%. Największe ryzyko ponownego wystąpienia udaru było w ciągu 6 miesięcy po pierwszym udarze– 8,8%. Czynnikiem ryzyka były: wiek od 75 do 84 lat, cukrzyca, wyjściowo udar krwotoczny[50].

W prospektywnym badaniu Silver i wsp. stwierdzili 20% 30-dniową śmiertelność z powodu udaru. Wczesna śmiertelność z powodu udaru miała rozkład bimodalny– z jednym szczytem w pierwszym tygodniu spowodowanym najczęściej krwotokiem śródmózgowym i obrzękiem mózgu, oraz drugim w ciągu drugiego i trzeciego tygodnia. Na drugi szczyt składały się powikłania udaru wynikające m.in. z unieruchomienia– zapalenie płuc, zatorowość płucna, sepsa. Przyczyny sercowo-naczyniowe były powodem zgonów w każdym tygodniu 30-dniowej obserwacji i były odpowiedzialne za wiele zgonów u chorych z małym deficytem neurologicznym[118].

W badanej przeze mnie grupie u 56,9% pacjentów wystąpiło jedno z najczęstszych wewnątrzszpitalnych powikłań udaru– infekcja, zarówno dróg moczowych jak i dróg oddechowych. U jednego chorego w pierwszym tygodniu hospitalizacji wystąpił zespół złośliwego zawału MCA i obrzęk mózgu wymagający pilnej kraniektomii obarczającej. U jednej pacjentki przy przyjęciu stwierdzono jednocześnie zawał serca, który był powodem wykonania koronarografii, a u dwóch chorych wystąpiło zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca. Trzech chorych miało napady padaczkowe w pierwszym tygodniu hospitalizacji. Dwoje chorych zmarło w okresie wewnątrzszpitalnym z powodu powikłań infekcyjnych udaru. W obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego wystąpiło łącznie siedem zgonów (12%), z czego pięć (8,6%) z powodu udaru i jego powikłań. Porównując zmienne zmarłych pacjentów, z tymi, którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej, z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego, zaobserwowałam, że byli oni istotnie starsi, charakteryzowali się istotnie niższą LVEF, wyższym indeksem sztywności tętnic, większą liczbę ekstrasystolii komorowych i wyższą częstość rytmu zatokowego przy przyjęciu. Nie stwierdziłam istotnych różnic między stopniem ciężkości udaru czy niepełnosprawności po udarze ani wartościami biomarkerów sercowych. Rokownicze znaczenie wieku zostało potwierdzone także przez wyżej wymienionych badaczy. Pomimo, że większość chorych zmarła z powodu powikłań udaru, zaobserwowane przeze mnie różnice odnoszą się głównie do przyczyn kardiogennych. Przyjęty przeze mnie czas obserwacji wynosił 6 miesięcy. Powyższe prace odnoszą się do różnej długości obserwacji– 30-dniowej, rocznej, lub pięcioletniej, a ponadto uwzględniają pacjentów z udarem mózgu bez względu na jego klasyfikację czy etiologię. W kryteriach włączenia do ww badań uwzględniano także chorych z migotaniem przedsionków, które jest przyczyną co najmniej 20%[138], a nawet do połowy udarów[65]. Wystąpienie udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków często kończy się zgonem lub większym stopniem niepełnosprawności oraz wiąże się z większym narażeniem na powtórny udar mózgu w porównaniu z chorymi po udarach z innej przyczyny[26,84]. Wydłużenie czasu obserwacji oraz brak selekcji chorych zapewne wiązałyby się z większą liczbą powikłań, w tym zgonów oraz większym odsetkiem chorych z dużym deficytem neurologicznym i wymagających pomocy w codziennych czynnościach.

7 Podsumowanie najważniejszych wyników

1. Większość pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu było obciążonych modyfikowalnymi i niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj. nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, paleniem tytoniu, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzycą, otyłością, wiekiem. Niektórzy pacjenci byli obciążeni współistniejącą chorobą wieńcową, w tym przebyłym zawałem serca, i stwierdzono u nich dysfunkcję skurczową lewej komory.

2. Pacjenci, u których stwierdzono podwyższony poziom TnI charakteryzowali się istotnie wyższym poziomem CK-MB i BNP, oraz niższym SDNN. Ponadto u tych pacjentów stwierdzono istotnie niższą LVEF, większą częstość rytmu zatokowego oraz istotnie niższe wartości parametrów LF i HF podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Poziom troponin korelował z biomarkerem niewydolności serca– BNP, ponadto z poziomem CK-MB oraz komorowymi zaburzeniami rytmu, które także częściej występowały u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory. Brak korelacji między poziomem troponin, a ciężkością udaru ocenianą za pomocą skali NIHSS przemawia raczej za kardiogennym aniżeli neurogennym pochodzeniem troponin w badanej grupie. Wyższy poziom CK-MB u chorych z podwyższonym poziomem troponin oraz korelacja między CK-MB, a częstością i zaburzeniami rytmu serca oraz wartościami ciśnienia tętniczego, i brak takiej zależności w odniesieniu do ciężkości udaru mierzonej za pomocą skali NIHSS wydaje się przemawiać za wpływem zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ostrej fazie udaru i raczej sercowopochodnym niż neurogennym pochodzeniem CK-MB w badanej grupie. Stwierdzono ponadto istotnie wyższe wartości troponin w obu pomiarach i CK-MB mierzonym w 7 ± 1 dobie u chorych z udarem o etiologii sercowopochodnej w porównaniu z udarami o innej etiologii.

3. Istotny spadek wartości BNP w dwóch kolejnych pomiarach może świadczyć o zmniejszeniu nasilenia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego występujących w ostrej fazie udaru. Wyższy poziom BNP stwierdzono głównie u pacjentów obciążonych chorobą wieńcową, z dysfunkcją skurczową lewej komory i związaną z tym większą liczbą ekstrasystolii komorowych w porównaniu z chorymi bez wyżej wymienionych obciążeń, co świadczy o sercowopochodnej przyczynie wzrostu poziomu tego biomarkera. Stwierdzono

także istotnie wyższe wartości BNP u chorych z udarem o etiologii sercowopochodnej w porównaniu z udarami o innej etiologii.

4. Zaburzenia rytmu występowały u chorych obciążonych chorobą wieńcową, ze stwierdzoną dysfunkcją skurczową lewej komory– głównie komorowe zaburzenia rytmu, pojawiały się częściej u chorych starszych. Nie wykazały związku z ciężkością udaru, ale z badania wyłączono pacjentów z migotaniem przedsionków. Występowały częściej u chorych z udarem o etiologii sercowopochodnej w porównaniu z udarami o innej etiologii. U chorych z rytmem zatokowym, bez udokumentowanego migotania przedsionków, powtórzenie badania zwiększyło prawdopodobieństwo detekcji arytmii.

5. Częstość rytmu zatokowego uległa istotnej redukcji podczas dwóch kolejnych dobowych rejestracji EKG, z kolei parametr SDNN świadczący o całkowitej zmienności rytmu zatokowego uległ istotnemu zwiększeniu, co zapewne świadczy o zmniejszeniu nasilenia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego występujących w ostrej fazie udaru. Chorzy z podwyższonym poziomem troponin w obu pomiarach wykazywali istotnie niższe wartości lub tendencję do niższych wartości parametru SDNN, co dowodzi istotnie zmniejszonej zmienności rytmu zatokowego u tych pacjentów. Stwierdzono u nich także istotnie niższe wartości parametru HF w rejestracji holterowskiej wykonanej o ciągu 48 godzin od przyjęcia. Świadczy to o istotnie zmniejszonej aktywności układu przywspółczulnego w ostrej fazie udaru w tej podgrupie pacjentów.

6. Sztywność tętnic wyrażona poprzez SI korelowała z wartościami ciśnienia tętniczego i wiekiem. Stwierdzona ujemna korelacja z LVEF może wynikać z faktu, że chorzy z dysfunkcją skurczową lewej komory byli również obciążeni nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, czyli miażdżycą o udowodnionym związku ze zwiększoną sztywnością tętnic. Indeks sztywności tętnic korelował dodatnio ze stopniem ciężkości udaru, oraz stopniem niepełnosprawności przy wypisie. Być może ma to również związek z nadciśnieniem tętniczym u pacjentów z udarem, jako jedną z jego najważniejszych przyczyn.

7. Stopień ciężkości udaru w badanej grupie mierzony za pomocą skali NIHSS uległ istotnemu zmniejszeniu w trakcie obserwacji wewnątrzszpitalnej, jednak ponad połowa pacjentów wykazywała niekorzystny wynik funkcjonalny w mRS, czyli brak samodzielności i niezależności w czynnościach życia codziennego, w dniu wypisu ze szpitala. Odsetek chorych niezależnych funkcjonalnie był nieco wyższy po 6-miesięcznej obserwacji. Sprawność czynnościowa różniła się w zależności od wyjściowej punktacji w skali NIHSS– była lepsza

u chorych z mniejszym deficytem neurologicznym. Punktacja w mRS korelowała także z wiekiem badanych osób – była wyższa u chorych starszych. Nie stwierdzono związku między NIHSS i mRS, a biomarkerami sercowymi, wartościami ciśnienia tętniczego, częstością i zaburzeniami rytmu, ani współistniejącą dysfunkcją skurczową lewej komory.

8. U chorych z udarem mózgu występowały powikłania wewnątrzszpitalne w ostrej fazie udaru tj. infekcje dróg oddechowych i układu moczowego, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i obrzęk mózgu, napady padaczkowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, zgony. Występowały u nich ponadto powikłania udaru oraz incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe w obserwacji odległej tj. m.in. kolejny udar mózgu i zgony ze wszystkich przyczyn. Stwierdzono, że chorzy, u których wystąpiły powikłania wewnątrzszpitalne, charakteryzowali się: istotnie większym stopniem ciężkości udaru ocenianym przy przyjęciu i wypisie, wyższym stopniem niepełnosprawności po udarze, istotnie dłuższym czasem hospitalizacji, starszym wiekiem, wyższym poziomem BNP w obu pomiarach, większą liczbą ekstrasystolii komorowych i nadkomorowych oraz niższym SDNN w obu rejestracjach holterowskich, niższą LVEF, wyższym SBP przy przyjęciu oraz wyższą częstością rytmu zatokowego podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Obecność powikłań związana więc była zarówno ze stanem neurologicznym, jak również stanem układu krążenia. Zgony w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego związane były ze starszym wiekiem pacjentów, z wyższą częstością rytmu zatokowego, większą liczbą pobudzeń komorowych oraz z wyższym indeksem sztywności tętnic mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia, a parametry te, oprócz wieku, były wykładnikami stanu układu krążenia w ostrej fazie udaru.

8 Wnioski

Zgodnie z założonymi celami pracy ocena parametrów układu krążenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być przydatna dla oszacowania ryzyka powikłań udaru, oraz wystąpienia incydentów sercowo- i mózgowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz odległej:

1. Wykazano związek między występowaniem zaburzeń rytmu serca, częstością rytmu zatokowego i wartością parametrów zmienności rytmu zatokowego, wskaźnikami funkcji naczyń oraz poziomem biomarkerów sercowych ze stanem klinicznym, ze szczególnym uwzględnieniem stanu układu krążenia, u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu
2. Wykazano związek między częstością rytmu zatokowego, nadkomorowymi oraz komorowymi zaburzeniami rytmu, jak również wskaźnikiem sztywności tętnic z częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej.

9 Streszczenie

Wstęp

W ostatnich latach rośnie liczba pacjentów z ostrym udarem mózgu, zwłaszcza w grupie chorych już obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego: chorobą niedokrwienną i niewydolnością serca. Ostremu udarowi mózgu często towarzyszą zmiany i zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym dotyczące funkcji mięśnia sercowego, częstości i zaburzeń rytmu serca oraz funkcji naczyń. Przekłada się to także na zaburzenia metaboliczne oraz wzrost niektórych biomarkerów sercowych. Pomimo ogromnego postępu w diagnostyce i leczeniu śmiertelność z powodu udaru mózgu jest wysoka. Udar mózgu jest główną przyczyną trwałego kalectwa i niesamodzielności u osób dorosłych.

Materiał i metody

Rekrutacji poddano 129 kolejnych chorych obojga płci przyjętych do Kliniki Neurologii Dorosłych UCK w trybie nagłym z podejrzeniem ostrego udaru mózgu. Z tej grupy do badania włączonych zostało 58 pacjentów (w średnim wieku $63,9 \pm 13,9$ lat, w tym 28 kobiet w średnim wieku $66,5 \pm 17,2$ lat i 30 mężczyzn w średnim wieku $61,4 \pm 9,5$ lat; $p=NS$), z rozpoznaniem ostrego udaru niedokrwiennego mózgu potwierdzonego obiektywnym wywiadem, badaniem neurologicznym, w tym oceną ciężkości udaru w skali NIHSS, oraz badaniem neuroobrazującym tj. TK lub MR oraz z rytmem zatokowym przy przyjęciu, bez udokumentowanego dotychczas migotania przedsionków.

U wszystkich chorych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie hospitalizacji zaplanowano przeprowadzenie następujących badań:

- 24-godzinna rejestracja EKG metodą Holtera celem oceny rodzaju i częstości zaburzeń rytmu serca, częstości rytmu serca, parametrów HRV
- nieinwazyjne badanie sztywności tętnic metodą fotopletyzmoграфiczną – analiza kształtu fali tętna, wskaźnika sztywności tętnic (SI, *Stiffness Index*) mierzącego sztywność dużych tętnic oraz wskaźnika odbicia (RI, *Reflection Index*) odzwierciedlającego napięcie małych tętnic
- oznaczenie i analiza poziomu wybranych biomarkerów sercowych we krwi: TnI, CKMB, BNP.

Analizie poddano czynniki ryzyka chorób układu sercowo- i mózgowo-naczyniowego oraz choroby współtowarzyszące. Przeprowadzono analizę wewnątrzszpitalną i obserwację

6-miesięczną, w których łącznie ocenie poddano m.in. czas hospitalizacji, ciężkość udaru oraz stopień niesprawności i zależności w zakresie codziennych czynności, występowanie najczęstszych powikłań udaru oraz zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu *Statistica 10* firmy *StatSoft* przy zastosowaniu metod statystyki opisowej oraz metod wnioskowania statystycznego po sprawdzeniu rozkładów badanych zmiennych ciągłych testem Shapiro-Wilka. We wszystkich obliczeniach za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

1. Nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię stwierdzono u 81% pacjentów, zaburzenia gospodarki węglowodanowej tj. cukrzyca, IFG, IGT, występowały u 60,3% pacjentów, otyłość stwierdzono u 34,5% pacjentów, a palenie tytoniu aktualnie i w wywiadzie u 63,8% chorych. Chorobę wieńcową stwierdzono u 46,6% pacjentów, dysfunkcję skurczową lewej komory u 26% chorych, natomiast przeżyty udar mózgu/TIA u 29,3% chorych.

2. Wartości skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego przy przyjęciu i w 7 ± 1 dobie różniły się istotnie statystycznie i wynosiły odpowiednio:

— SBP 1: $157,5 \pm 30,1$ mmHg oraz SBP 7: $130,8 \pm 15,5$ mmHg; $p < 0,001$

— DBP 1: $85,9 \pm 14,6$ mmHg oraz DBP 7: $77,9 \pm 11,5$ mmHg; $p < 0,001$

— MAP 1: $108,4 \pm 18,4$ mmHg oraz MAP 7: $95,5 \pm 11,8$ mmHg; $p < 0,001$.

3. Podwyższony poziom troponiny I $\geq 0,01$ ng/ml w pomiarach wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie obserwowano u 17,2% i 19% pacjentów, a mediany wartości TnI wyniosły odpowiednio 0 (min 0- maks 1,7) ng/ml oraz 0 (min 0- maks 0,08) ng/ml i nie różniły się istotnie; $p = NS$. Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między poziomem TnI, a: wiekiem (TnI 1, $r = 0,33$), CK-MB (TnI 1- CK-MB 1, $r = 0,39$; TnI 7- CK-MB 7, $r = 0,34$), BNP (TnI 1- BNP 1, $r = 0,36$; TnI 7- BNP 7, $r = 0,41$), LVEF (TnI 1, $r = -0,37$; TnI 7, $r = -0,33$), HR (TnI 1- HR 1, $r = 0,34$; TnI 7- HR 1, $r = 0,3$), PVC (TnI 1- PVC 1, $r = 0,41$; TnI 1- PVC 7, $r = 0,36$, TnI 7- PVC 1, $r = 0,32$), SVPC (TnI 7- SVPC 7, $r = 0,29$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem troponin, a punktacją w skali NIHSS: TnI 1 (NIHSS 1, $r = 0,16$; NIHSS 7, $r = 0,15$), TnI 7 (NIHSS 1, $r = 0,2$; NIHSS 7, $r = 0,19$).

4. Podwyższony poziom CK-MB pierwszym pomiarze stwierdzono u 5,2% pacjentów, w kolejnym wartości CK-MB pozostawały w granicach normy. Mediany wartości CK-MB mass w dwóch kolejnych pomiarach wyniosły odpowiednio: 1,3 (min 0,2, maks 19,9) ng/ml oraz 1,2 (min 0,2, maks 3,1) ng/ml i różniły się istotnie statystycznie; $p < 0,001$. Stwierdzono

istotne statystycznie korelacje między poziomem CK-MB a: wiekiem (CK-MB 7- wiek, $r=0,44$), DBP 1 (CM-KB 1, $r=0,28$), HR 7 (CK-MB 1, $r=0,32$), SBP 7 (CK-MB 7, $r=0,32$), LVEF (CK-MB 7; $r=-0,4$), PVC 7 (CK-MB 7, $r=0,29$), SVPC (CK-MB 7, $r=0,32$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między poziomem CK-MB, a ciężkością udaru wg NIHSS: CK-MB 1 (NIHSS 1, $r=0,04$; NIHSS 7, $r=-0,11$), CK-MB 7 (NIHSS 1, $r=0,04$; NIHSS 7, $r=0,-0,04$); $p=NS$.

5. Wartości $BNP \geq 100$ pg/ml w dwóch kolejnych pomiarach stwierdzono u 42,1% i 34,8% pacjentów. Mediany wartości BNP wyniosły odpowiednio: 87 (min 9- maks 3480) pg/ml oraz 57 (min 9- maks 7330) pg/ml i różniły się istotnie statystycznie; $p < 0,001$. Stwierdzono istotną dodatnią korelację między BNP i: wiekiem (BNP 1 $r=0,51$, BNP 7 $r=0,55$), BNP 7 ($r=0,71$), SBP 1 (BNP 1 $r=0,27$), ilością pobudzeń dodatkowych- SVPC 1 (BNP 1 $r=0,53$), PVC 1 (BNP 1, $r=0,46$), SVPC 7 (BNP 7, $r=0,47$), PVC 7 (BNP 7, $r=0,47$). Stwierdzono istotną ujemną korelację między BNP i LVEF: BNP 1, $r=-0,49$ oraz BNP 7, $r=-0,36$. Nie stwierdzono istotnych korelacji między BNP a punktacją w skali NIHSS w żadnym z pomiarów: $r=0,13$; $r=0,01$; $p=NS$. W dwóch pomiarach wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie wartości BNP różniły się istotnie w zależności od obecności lub nieobecności choroby wieńcowej w wywiadzie, odpowiednio: 162 (min 44- maks 3183) pg/ml i 61 (min 9- maks 3480) pg/ml, $p < 0,01$ oraz 113 (min 14- maks 1561) pg/ml i 44 (min 9- maks 7330) pg/ml; $p < 0,001$. Porównując wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory stwierdzono istotnie wyższe wartości BNP w pomiarach wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie w pierwszej podgrupie pacjentów, odpowiednio: 397 (min 44- maks 3480) pg/ml i 76,5 (min 9- maks 391) pg/ml; $p < 0,001$ oraz 135,5 (min 15- maks 7330) pg/ml i 46 (min 9- maks 281) pg/ml; $p < 0,01$.

6. W badanej grupie stwierdzono istotne korelacje między ilością ekstrasystolii a wiekiem: odpowiednio SVPC 1 $r=0,61$, SVPC 7 0,69, PVC 1 $r=0,47$, PVC 7 $r=0,51$, oraz ilością PVC i LVEF: $r=-0,5$. Nie stwierdzono istotnych korelacji między liczbą pobudzeń dodatkowych a punktacją wg NIHSS (SVPC 1 $r=0,07$, PVC 1 $r=0,09$, SVPC 7 $r=0,15$, PVC 7 $r=0,06$). Stwierdzono istotnie większą liczbę PVC u pacjentów z dysfunkcją skurczową LK, w rejestracjach EKG wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie, odpowiednio: 210 (min 1- maks 7820) i 9 (min 0- maks 9027); $p < 0,05$ oraz 211 (min 2- maks 16611) i 7 (min 0- maks 5004); $p < 0,01$.

7. W rejestracjach EKG wykonanych w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie:

— Obserwowano istotną redukcję dobowej częstości rytmu zatokowego: 79 (min 51- maks 122) uderzeń/minutę do 72 (min 49- maks 102) uderzeń/minutę; $p < 0,01$.

— Całkowita dobowa zmienność rytmu zatokowego— SDNN uległa istotnemu zwiększeniu: 96,4 (min 27,6- maks 194,8) ms do 107,9 (min 46,5- maks 247,6) ms, $p < 0,01$.

— Parametry analizy spektralnej nie wykazały istotnych różnic— odpowiednio: LF 129 (min 2,3- maks 2505,7) ms^2 i 151,3 (min 8,6- maks 1184,1) ms^2 oraz HF: 123,1 (min 2,2- maks 2621,9) ms^2 i 107,5 (min 14- maks 2579,3) ms^2 .

8. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wartościami SI ani RI mierzonymi odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru, odpowiednio:

— 7,5 (min 3,4- maks 18,2) m/s; 7,5 (min 3,6- maks 12,4) m/s; 7,6 (min 3,5- maks 11) m/s; $p = NS$.

— 49,2 (min 10,6- maks 78,5) %, 50,9 (min 14- maks 72,4) %, 49 (min 24- maks 74) %; $p = NS$.

Stwierdzono istotną korelację między SI, a wartościami ciśnienia tętniczego: SBP 1 (SI 1, $r = 0,28$, SI 7, $r = 0,4$, SI 7M, $r = 0,37$), DBP 1 (SI 1, $r = 0,4$), MAP 1 (SI 1, $r = 0,32$, SI 7, $r = 0,35$), DBP 7 (SI 7M, $r = 0,47$, SI1, $r = 0,31$), MAP 7 (SI 7M, $r = 0,45$). Stwierdzono istotną ujemną korelację między SI mierzonym zarówno w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie, i LVEF: odpowiednio $r = -0,53$, $r = -0,38$.

9. Różnica między punktacją wg NIHSS przy przyjęciu i wypisie była istotna statystycznie: 8,5 (min 1- maks 21) pkt i 3 (min 0, maks 19) pkt, $p < 0,001$. U 19 pacjentów (32,8%) stwierdzono poprawę stanu neurologicznego przy wypisie ocenianego w skali NIHSS. Korzystny wczesny wynik funkcjonalny przy wypisie stwierdzono u 43,1%, a w obserwacji 6-miesięcznej niezależność funkcjonalną stwierdzono u 48,3% pacjentów. Różnica między ciężkością udaru wg NIHSS przy przyjęciu u pacjentów z korzystnym i niekorzystnym wynikiem funkcjonalnym przy wypisie była istotna statystycznie: 5 (min 1- maks 13) pkt i 12 (min 3- maks 21) pkt; $p < 0,001$. Podobnie było w zakresie niezależności i zależności funkcjonalnej w obserwacji 6-miesięcznej: 5,5 (min 1- maks 20) pkt i 11,5 (min 3- maks 21) pkt; $p < 0,01$. Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między mRS przy wypisie a punktacją wg NIHSS zarówno przy przyjęciu ($r = 0,63$), jak i przy wypisie ($r = 0,88$), $p < 0,05$. Długość hospitalizacji korelowała istotnie z punktacją wg NIHSS zarówno przy przyjęciu, jak i wypisie oraz z mRS przy wypisie: odpowiednio $r = 0,45$, $r = 0,53$ i $r = 0,47$, $p < 0,05$. Punktacja wg mRS przy wypisie korelowała także z wiekiem pacjentów: $r = 0,29$, $p < 0,05$.

10. 56,9% pacjentów miało infekcję w okresie wewnątrzszpitalnym, w tym: infekcję dróg moczowych 27,6%, a infekcję dróg oddechowych 25,9%. U 1 chorego (1,7%) wystąpił zespół

złośliwego zawału MCA i obrzęk mózgu wymagający pilnej kraniektomii obarczającej. Jedna pacjentka (1,7%) przeżyła zawał NSTEMI, 3 chorych (5,2%) miało napady padaczkowe w obserwacji wewnątrzszpitalnej. W obserwacji 6-miesięcznej u 1 pacjentki (1,7%) wystąpił kolejny udar mózgu. Ogółem wystąpiło 7 zgonów (12%) w obserwacji 6-miesięcznej: 5 pacjentów (8,6%) z powodu udaru i jego powikłań, a 2 pacjentów (3,4%) zmarło z innych przyczyn. U 7 chorych zmarłych z różnych przyczyn w porównaniu z tymi, którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej stwierdzono istotne różnice w zakresie:

- wieku: 76 (min 64- maks 88) lat i 62 (min 26- maks 87) lat; $p < 0,01$
- LVEF: 42,5 (min 30- maks 50) % i 59 (min 20- maks 71) %; $p < 0,05$
- SI 1: 8,7 (min 6,4- maks 18,2) m/s i 7,1 (min 3,4- maks 12) m/s; $p < 0,05$
- PVC 1: 239 (min 3- maks 7774) i 11,5 (min 0- maks 9027) pobudzeń/dobę; $p < 0,05$
- PVC 7: 7115 (min 1054- maks 16611) i 10 (min 0- maks 5004) pobudzeń/dobę; $p < 0,01$
- HR 1: 83,6 (min 75,1- maks 122,3) i 78,2 (min 50,5- maks 105,6) uderzeń/min; $p < 0,05$.

Podsumowanie najważniejszych wyników

1. Większość pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu było obciążonych modyfikowalnymi i niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj. nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, paleniem tytoniu, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w tym cukrzycą, otyłością, wiekiem. Niektórzy pacjenci byli obciążeni współistniejącą chorobą wieńcową, w tym przeżytym zawałem serca, i stwierdzono u nich dysfunkcję skurczową lewej komory.

2. Pacjenci, u których stwierdzono podwyższony poziom TnI charakteryzowali się istotnie wyższym poziomem CK-MB i BNP, oraz niższym SDNN. Ponadto u tych pacjentów stwierdzono istotnie niższą LVEF, większą częstość rytmu zatokowego oraz istotnie niższe wartości parametrów LF i HF podczas rejestracji holterowskiej wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Poziom troponin korelował z BNP, ponadto z poziomem CK-MB oraz PVC, które także częściej występowały u chorych z dysfunkcją skurczową LK. Brak korelacji między poziomem troponin, a ciężkością udaru w skali NIHSS przemawia raczej za kardiogenym aniżeli neurogenym pochodzeniem troponin w badanej grupie. Wyższy poziom CK-MB u chorych z podwyższonym poziomem troponin oraz korelacja między CK-MB, częstością i zaburzeniami rytmu serca oraz wartością ciśnienia tętniczego oraz brak takiej zależności w odniesieniu do ciężkości udaru mierzonej za pomocą skali NIHSS wydaje się przemawiać za

wpływem zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ostrej fazie udaru i raczej sercowopochodnym niż neurogennym pochodzeniem CK-MB w badanej grupie.

3. Istotny spadek wartości BNP w dwóch kolejnych pomiarach może świadczyć o zmniejszeniu nasilenia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego występujących w ostrej fazie udaru. Wyższy poziom BNP stwierdzono głównie u pacjentów obciążonych chorobą wieńcową, z dysfunkcją skurczową lewej komory i związaną z tym większą liczbą ekstrasystolii komorowych w porównaniu z chorymi bez wyżej wymienionych obciążeń, co świadczy o sercowopochodnej przyczynie wzrostu poziomu tego biomarkera.

4. Zaburzenia rytmu występowały u chorych obciążonych chorobą wieńcową, ze stwierdzoną dysfunkcją skurczową LK– głównie komorowe zaburzenia rytmu, pojawiały się częściej u chorych starszych. Nie wykazały związku z ciężkością udaru, ale z badania wyłączone pacjentów z migotaniem przedsionków. U chorych z rytmem zatokowym, bez udokumentowanego AF powtórzenie badania zwiększyło prawdopodobieństwo detekcji arytmii.

5. Częstość rytmu zatokowego uległa istotnej redukcji podczas dwóch kolejnych dobowych rejestracji EKG, z kolei parametr SDNN świadczący o całkowitej zmienności rytmu zatokowego uległ istotnemu zwiększeniu co zapewne świadczy o zmniejszeniu nasilenia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego występujących w ostrej fazie udaru. Chorzy z podwyższonym poziomem TnI wykazywali istotnie niższe wartości parametru HF w rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Świadczy to o istotnie zmniejszonej aktywności układu przywspółczulnego w ostrej fazie udaru w tej podgrupie pacjentów.

6. Sztywność tętnic wyrażona poprzez SI– indeks sztywności tętnic koreluje z wartościami ciśnienia tętniczego i wiekiem. Stwierdzona ujemna korelacja z LVEF może wynikać z faktu, że chorzy z dysfunkcją skurczową lewej komory byli również obciążeni nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, czyli miażdżycą o udowodnionym związku ze zwiększoną sztywnością tętnic. Indeks sztywności tętnic korelował dodatnio ze stopniem ciężkości udaru, oraz stopniem niepełnosprawności przy wypisie. Być może ma to również związek z nadciśnieniem u pacjentów z udarem, jako jedną z jego najważniejszych przyczyn.

7. Stopień ciężkości udaru w badanej grupie mierzony za pomocą skali NIHSS uległ istotnemu zmniejszeniu w trakcie obserwacji wewnątrzszpitalnej, jednak ponad połowa pacjentów wykazywała niekorzystny wynik funkcjonalny w mRS, czyli brak samodzielności

i niezależności w czynnościach życia codziennego, w dniu wypisu ze szpitala. Odsetek chorych niezależnych funkcjonalnie był nieco wyższy po 6-miesięcznej obserwacji. Sprawność czynnościowa różniła się w zależności od wyjściowej punktacji w skali NIHSS– była lepsza u chorych z mniejszym deficytem neurologicznym. Punktacja w mRS korelowała także z wiekiem badanych osób– była wyższa u chorych starszych. Nie stwierdzono związku między NIHSS i mRS, a biomarkerami sercowymi, wartościami ciśnienia tętniczego, częstością i zaburzeniami rytmu, ani współistniejącą dysfunkcją skurczową lewej komory.

8. U chorych z udarem mózgu występowały powikłania wewnątrzszpitalne w ostrej fazie udaru tj. infekcje dróg oddechowych i układu moczowego, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i obrzęk mózgu, napady padaczkowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, zgony oraz powikłania udaru jak również incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe w obserwacji odległej tj. kolejny udar mózgu i zgony ze wszystkich przyczyn. Zgony w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego związane były ze starszym wiekiem pacjentów, z wyższą częstością rytmu zatokowego, większą liczbą PVC oraz z wyższym indeksem sztywności tętnic mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia, a parametry te, oprócz wieku, były wykładnikami stanu układu krążenia w ostrej fazie udaru.

Wnioski

Zgodnie z założonymi celami pracy ocena parametrów układu krążenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwienego mózgu może być przydatna dla oszacowania ryzyka powikłań udaru, oraz wystąpienia incydentów sercowo- i mózgowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz odległej:

- 1.** Wykazano związek między występowaniem zaburzeń rytmu serca, częstością rytmu zatokowego i wartością parametrów zmienności rytmu zatokowego, wskaźnikami funkcji naczyń oraz poziomem biomarkerów sercowych ze stanem klinicznym, ze szczególnym uwzględnieniem stanu układu krążenia, u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwienego mózgu
- 2.** Wykazano związek między częstością rytmu zatokowego, nadkomorowymi oraz komorowymi zaburzeniami rytmu, jak również wskaźnikiem sztywności tętnic z częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w obserwacji 6-miesięcznej.

10 Summary

Background

The number of patients with acute ischemic stroke, especially those with coronary artery disease and heart failure, is increasing recently. Acute ischemic stroke is often followed by cardiovascular disturbances such as myocardial and vascular dysfunction, arrhythmia, increased blood pressure and heart rate as well as metabolic disorders and increased level of cardiac biomarkers. In spite of a significant development of treatment modalities, the stroke-mortality rate is still high. Stroke remains the main cause of permanent disability and functional dependency in adults.

Methods

129 consecutive patients with acute stroke admitted to the Department of Neurology at the Medical University of Gdańsk were screened. 58 patients (mean age $63,9 \pm 13,9$ y), 28 of whom were women (mean age $66,5 \pm 17,2$ y) and 30 men (mean age $61,4 \pm 9,5$ y; $p=NS$), with acute ischemic stroke confirmed by neurological examination (including NIHSS score), computed tomography or nuclear magnetic resonance, and with sinus rhythm on admission were enrolled into the study. Over the course of 48 hours and on the 7th \pm 1 day of hospitalization all patients had:

- 24-hour Holter registration to assess heart rhythm, arrhythmia, heart rate, heart rate variability
- non-invasive photoplethysmographic assessment of arterial function: Stiffness Index– SI, Reflection Index– RI
- serum levels of: TnI, CK-MB, BNP measurement.

Cardiovascular risk factors and concomitant diseases were analyzed. Length of hospitalization was analyzed. During 6-months of follow up (including intra-hospital period): stroke severity and complications, functional dependency and independency, cardiovascular and cerebrovascular events were assessed.

All statistical analyses were performed using Statistica 10. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics and statistical deduction were made. A value of $P<0,05$ was considered significant.

Results

1. 81% of patients had arterial hypertension and hyperlipidaemia, 60,3% of patients had diabetes, IFG and IGT, 34,5% of patients had obesity, and 63,8% of patients were smokers (together: current and previous smokers). 46,6% of patients had coronary artery disease, 12,7% of patients had stroke/TIA in medical history.

2. Differences between systolic, diastolic and mean arterial blood pressure measured over 48 hours and on the 7th day of hospitalization were statistically significant, respectively:

— SBP 1: $157,5 \pm 30,1$ mmHg vs SBP 7: $130,8 \pm 15,5$ mmHg; $p < 0,001$

— DBP 1: $85,9 \pm 14,6$ mmHg vs DBP 7: $77,9 \pm 11,5$ mmHg; $p < 0,001$

— MAP 1: $108,4 \pm 18,4$ mmHg vs MAP 7: $95,5 \pm 11,8$ mmHg; $p < 0,001$.

3. Serum troponin I levels of $\geq 0,01$ ng/ml in two consecutive measurements were found in 17,2% and 19% of patients respectively. TnI values (ng/ml) were 0 (min 0- max 1,7) and 0 (min 0- max 0,08) respectively and were statistically non-significant; $p = \text{NS}$. TnI levels were significantly correlated with: age (TnI 1; $r = 0,33$), CK-MB (TnI 1- CK-MB 1, $r = 0,39$; TnI 7- CK-MB 7, $r = 0,34$), BNP (TnI 1- BNP 1, $r = 0,36$; TnI 7- BNP 7, $r = 0,41$), LVEF (TnI 1, $r = -0,37$; TnI 7, $r = -0,33$), HR (TnI 1- HR 1, $r = 0,34$; TnI 7- HR 1, $r = 0,3$), PVC (TnI 1- PVC 1, $r = 0,41$; TnI 1- PVC 7, $r = 0,36$, TnI 7- PVC 1, $r = 0,32$), SVPC (TnI 7- SVPC 7, $r = 0,29$). There were no significant correlations between serum TnI levels and NIHSS score: TnI 1 (NIHSS 1, $r = 0,16$; NIHSS 7, $r = 0,15$), TnI 7 (NIHSS 1, $r = 0,2$; NIHSS 7, $r = 0,19$).

4. An increased serum CK-MB level was found in 5,2% of patients in the first measurement; none of patients had a CK-MB level above the upper limit of normal range in the second measurement. Differences between serum CK-MB mass values in two consecutive measurements were statistically significant, respectively: 1,3 (min 0,2- max 19,9) ng/ml and 1,2 (min 0,2- max 3,1) ng/ml; $p < 0,001$. CK-MB levels were significantly correlated with: age (CK-MB 7, $r = 0,44$, $p < 0,05$), DBP 1 (CK-MB 1, $r = 0,28$), HR 7 (CK-MB 1, $r = 0,32$), SBP 7 (CK-MB 7, $r = 0,32$), LVEF (CK-MB 7; $r = -0,4$), PVC 7 (CK-MB 7, $r = 0,29$), SVPC (CK-MB 7, $r = 0,32$). There were no significant correlations between serum CK-MB levels and the NIHSS score: CK-MB 1 (NIHSS 1, $r = 0,04$; NIHSS 7, $r = -0,11$), CK-MB 7 (NIHSS 1, $r = 0,04$; NIHSS 7, $r = -0,04$); $p = \text{NS}$.

5. Serum BNP levels of ≥ 100 pg/ml in two consecutive measurements were found in 42,1% and 34,8% of patients respectively. Differences between serum BNP values in two consecutive measurements were statistically significant, respectively: 87 (min 9- max 3480) pg/ml and 56,5 (min 9- max 7330) pg/ml; $p < 0,001$. BNP levels were significantly correlated

with: age (BNP 1 $r=0,51$; BNP 7 $r=0,55$), BNP 7 ($r=0,71$), SBP 1 (BNP 1 $r=0,27$), SVPC 1 (BNP 1 $r=0,53$), PVC 1 (BNP 1, $r=0,46$), SVPC 7 (BNP 7, $r=0,47$), PVC 7 (BNP 7, $r=0,47$). BNP levels were significantly correlated with LVEF: BNP 1, $r=-0,49$ and BNP 7, $r=-0,36$. There were no significant correlations between serum BNP levels and the NIHSS score, respectively: $r=0,13$, $r=0,01$; $p=NS$. Differences between serum BNP levels in two consecutive measurements in patients with or without coronary artery disease were statistically significant, respectively: 162 (min 44- max 3183) pg/ml vs 60,5 (min 9- max 3480) pg/ml, $p<0,01$ and 113 (min 14- max 1561) pg/ml vs 43,5 (min 9- max 7330) pg/ml; $p<0,001$. Differences between serum BNP levels in patients with and without systolic dysfunction of left ventricle were statistically significant in measurement done over the course of 48 hours and on the 7th \pm 1 day of hospitalization, respectively: 397 (min 44- max 3480) pg/ml vs 76,5 (min 9- max 391) pg/ml, $p<0,001$ and 135,5 (min 15- max 7330) pg/ml vs 46 (min 9- max 281) pg/ml; $p<0,01$.

6. There were significant correlations between the number of premature supraventricular and ventricular complexes and age: SVPC 1 ($r=0,61$), SVPC 7 ($r=0,69$), PVC 1 ($r=0,47$), PVC 7 ($r=0,51$). The number of premature ventricular complexes significantly correlated with LVEF: $r=-0,5$. There were no significant correlations between the number of premature supraventricular and ventricular complexes and the NIHSS score, respectively: SVPC 1 ($r=0,07$), PVC 1 ($r=0,09$), SVPC 7 ($r=0,15$), PVC 7 ($r=0,06$); $p=NS$. Differences between the number of premature ventricular complexes in patients with and without left ventricular systolic dysfunction were statistically significant in measurements done over the course of 48 hours and on the 7th \pm 1 day of hospitalization, respectively: 210 (min 1- max 7820) pg/ml vs 9 (min 0- max 9027) pg/ml; $p<0,05$ and 211 (min 2- max 16611) pg/ml vs 7 (min 0- max 5004) pg/ml; $p<0,01$.

7. In two consecutive registrations of ECG:

— sinus rhythm rate significantly decreased: 79,1 (min 50,5- max 122,3) beats/min vs 71,9 (min 48,8- max 101,6) beats/min; $p<0,01$

— twenty-four hour SDNN significantly increased: 96,4 (min 27,6- max 194,8) ms vs 107,9 (min 46,5- max 247,6) ms; $p<0,01$

— parameters of frequency domain analyses had no significant differences: LF– 129 (min 2,3- max 2505,7) ms^2 vs 151,3 (min 8,6- max 1184,1) ms^2 , and HF– 123,1 (min 2,2- max 2621,9) ms^2 vs 107,5 (min 14,0- max 2579,3) ms^2 .

8. There were significant differences between the values of the stiffness index (SI) and the reflection index (RI) measured consecutively during 48-hours of hospitalization, on the 7th ± 1 day of hospitalization and after deflation of cuff of sphygmomanometer, respectively:

— 7,5 (min 3,4- max 18,2) m/s, 7,5 (min 3,6- max 12,4) m/s, 7,6 (min 3,5- max 11) m/s; p=NS
— 49,2 (min 10,6- max 78,5) %, 50,9 (min 14- max 72,4) %, 49 (min 24- max 74) %; p=NS.

There were significant correlations between the stiffness index (SI), and blood pressure: SBP 1 (SI 1, r=0,28; SI 7, r=0,4; SI 7M, r=0,37), DBP 1 (SI 1, r=0,4), MAP 1 (SI 1, r=0,32; SI 7, r=0,35), DBP 7 (SI 7M, r=0,47; SI 1, r=0,31), MAP 7 (SI 7M, r=0,45). There were significant correlations between the stiffness index measured during 48-hours of hospitalization and on the 7th ± 1 day of hospitalization and LVEF, respectively: r=-0,53, r=-0,38.

9. The difference between the NIHSS score on admission and at discharge was statistically significant: 8,5 (min 1- max 21) vs 3 (min 0- max 19) points, p<0,001. The proportion of patients with severe (22,4% vs 10,3%) and moderate (29,3% vs 17,2%) neurological deficit diminished. 43,1% of patients had an early favourable outcome at discharge and 48,3% of patients were functionally independent after 6-months follow up. The difference between the NIHSS score on admission depending on outcome at discharge (favourable vs unfavourable) was statistically significant: 5 (min 1- max 13) vs 12 (min 3- max 21); p<0,001. The difference between the NIHSS score on admission depending on functional condition (independency vs dependency) over 6-month follow up was statistically significant: 5,5 (min 1- max 20) vs 11,5 (min 3- max 21); p<0,01. There were significant correlations between mRS at discharge and the NIHSS score on admission (r=0,63) and at discharge (r=0,88), p<0,05. There were significant correlations between length of hospitalization and the NIHSS score on admission and at discharge and mRS at discharge, respectively: r=0,45, r=0,53, r=0,47; p<0,05. There was a significant correlation between mRS at discharge and the age of patients: r=0,29, p<0,05.

10. 56,9% of patients had an infection during intra-hospital period, including urinary tract infection (27,6%), and respiratory tract infection (25,9%). One patient (1,7%) had malignant MCA infarct, brain oedema and underwent hemocraniectomy, 1 patient (1,7%) had non-ST-elevation myocardial infarction, 3 patients (5,2%) had seizures during the intra-hospital period. One patient had stroke over a follow-up period of 6 months. Seven patients (12%) died over a follow-up period of 6 months: 5 patients (8,6%) because of stroke and its complications, 2 patients (3,4%) due to other reasons.

There were significant differences between non-survivors and survivors depending on:

- age: 76 (min 64- max 88) y vs 62 (min 26- max 87) y; $p < 0,01$
- LVEF: 42,5 (min 30- max 50) % vs 59 (min 20- max 71) %; $p < 0,05$
- SI 1: 8,7 (min 6,4- max 18,2) m/s vs 7,1 (min 3,4- max 12) m/s; $p < 0,05$
- PVC 1: 239 (min 3- max 7774) vs 11,5 (min 0- max 9027) extrasystoles/24-h; $p < 0,05$
- PVC 7: 7115 (min 1054- max 16611) vs 10 (min 0- max 5004) extrasystoles/24-h; $p < 0,01$
- HR 1 : 83,6 (min 75,1- max 122,3) vs 78,2 (min 50,5- max 105,6) beats/min ; $p < 0,05$.

Summary of the most important results

1. The majority of patients with ischaemic stroke have significant modifiable and non-modifiable cardiovascular risk factors, of which the most common are arterial hypertension and hyperlipidaemia, and some of these patients also have coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction.

2. Increased serum troponin level in patients with stroke was associated with significantly higher serum CK-MB and BNP levels, as well as lower values of SDNN. These patients also had significantly lower LVEF, a higher sinus rhythm rate, lower values of LF and HF measured over the course of 48 hours of hospitalization. The values of TnI significantly correlate with values of BNP and CK-MB as well as a number of ventricular premature complexes, which also occur more frequently in patients with left ventricular systolic dysfunction. Lack of correlations between the serum level of troponin and stroke severity according to NIHSS suggests that troponin is rather cardiac than cerebrogenic in origin in these patients. Significant correlation between CK-MB values and heart rate and the number of extrasystoles as well as lack of such correlation with the NIHSS score suggest an influence of cardiovascular disturbances in the acute phase of stroke and that CK-MB is rather cardiac than cerebrogenic in origin in these patients.

3. Significant decrease in serum BNP levels in two consecutive measurements can denote diminishing cardiovascular disturbances which occurred in the acute phase of stroke. Higher serum BNP levels were found mainly in patients with pre-existing coronary artery disease, left ventricular systolic dysfunction and with higher number of extrasystoles compared with patients without such diseases.

4. Arrhythmias occurred mainly in patients with left ventricular systolic dysfunction (ventricular arrhythmias), in older patients, and had no correlation with stroke severity, but

patients with atrial fibrillation were excluded from the study. In patients with stroke and sinus rhythm on admission, without recognized and documented atrial fibrillation, repeated noninvasive cardiac monitoring increase the likelihood of detection of paroxysmal atrial fibrillation.

5. Sinus rhythm rate significantly decreased in the second registration of ECG, and 24-hour SDNN significantly increased. These changes can denote diminishing cardiovascular disturbances which occurred in the acute phase of stroke. Those patients with increased serum troponin levels had significantly lower values of HF in registration of ECG done over the course of 48 hours of hospitalization. It may denote that activity of parasympathetic nervous system in these patients is significantly decreased in acute phase of stroke.

6. The Stiffness Index correlates with values of blood pressure and age of patients. Correlation between SI and LVEF may result from the fact that patients with left ventricular systolic dysfunction had also arterial hypertension, coronary artery disease and atherosclerosis which have an established correlation with increased arterial stiffness. There were correlations between arterial stiffness and stroke severity in stroke patients.

7. Stroke severity according to NIHSS significantly decreased, however more than half of patients had an unfavourable early outcome according to mRS at discharge. The proportion of patients with functional dependency was lower over a 6-month follow-up period. Functional condition was better in patients with less severe neurological deficit according to NIHSS. mRS score significantly correlated with age of patients.

8. During the intra-hospital period complications in stroke patients included: urinary and respiratory tract infections, increased intracranial pressure and brain oedema, seizures, deaths. Long-term complications included consecutive stroke and deaths. Deaths which occurred over a 6-month period of follow-up were more frequent in patients who were older, had more ventricular premature complexes as well as who had higher heart rate and higher stiffness index measured during the 48 hours since admission.

Conclusions

According to the aims of the study assessment of parameters of the circulatory system in stroke patients may be useful to assess the risk of complications of stroke and occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events during intra-hospital period and 6-months follow up:

1. There were correlations between heart rate, rhythm disturbances, parameters of HRV, the indexes of arterial stiffness, serum level of cardiac biomarkers and clinical condition, especially function of circulatory system, in ischaemic stroke patients.
2. There were correlations between heart rate, ventricular and supraventricular rhythm disturbances, the stiffness index and frequency of cardiovascular and cerebrovascular events during 6-months follow up.

11 Wykaz tabel i rycin

11.1 Spis tabel

Tabela 1. Etiologia udarów niedokrwiennych– klasyfikacja TOAST (<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>) wraz z częstością występowania.....	11
Tabela 2. Klasyfikacja niedokrwiennych zespołów udarowych wg OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project) wraz z częstością występowania.....	12
Tabela 3. Ciężkość udaru wg skali udarowej Narodowych Instytutów Zdrowia (NIHSS, <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>).....	12
Tabela 4. Zmodyfikowana skala Rankina.....	13
Tabela 5. Przyczyny wyłączenia pacjentów z badania (n=71).....	34
Tabela 6. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy (n=58).....	42
Tabela 7. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz współistniejące choroby w badanej grupie (n=58).....	43
Tabela 8. Lokalizacja udaru wraz z częstością występowania.....	44
Tabela 9. Liczba i odsetek udarów niedokrwiennych wg OCSP (<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>).....	44
Tabela 10. Etiologia udarów niedokrwiennych– klasyfikacja TOAST (<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>) wraz z częstością występowania.....	45
Tabela 11. Porównanie badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSP z podziałem na lakunarne i nielakunarne (PACI, TACI, POCI).....	46
Tabela 12. Porównanie badanych zmiennych pod względem rodzaju udaru wg OCSP z podziałem TACI oraz pozostałe udary łącznie (PACI, POCI, LACI)	47
Tabela 13. Porównanie badanych zmiennych pod względem etiologii udaru wg TOAST: CE i pozostałe.....	48
Tabela 14. Porównanie badanych zmiennych u chorych leczonych i nieleczonych trombolitycznie.....	49
Tabela 15. Powikłania udaru mózgu w okresie wewnątrzszpitalnym.....	51
Tabela 16. Porównanie badanych zmiennych pod względem wystąpienia powikłań udaru w okresie wewnątrzszpitalnym.....	52
Tabela 17. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z podwyższonym i niepodwyższonym poziomem TnI mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia.....	55

Tabela 18. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z podwyższonym i niepodwyższonym poziomem TnI mierzonym w 7 ± 1 dobie.....	56
Tabela 19. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z $BNP \geq 100$ pg/ml i $BNP < 100$ pg/ml mierzonym w ciągu 48 godzin od przyjęcia.....	60
Tabela 20. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów z $BNP \geq 100$ pg/ml i $BNP < 100$ pg/ml mierzonym w 7 ± 1 dobie.....	61
Tabela 21. Porównanie wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z chorobą wieńcową i bez choroby wieńcowej.....	62
Tabela 22. Porównanie wartości biomarkerów sercowych u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.....	62
Tabela 23. Korelacje między biomarkerami sercowymi a badanymi zmiennymi.....	63
Tabela 24. Nadkomorowe zaburzenia rytmu w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	67
Tabela 25. Komorowe zaburzenia rytmu w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	68
Tabela 26. Porównanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory.....	68
Tabela 27. Porównanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z i bez choroby wieńcowej.....	68
Tabela 28. Częstość rytmu zatokowego oraz parametry zmienności rytmu zatokowego stwierdzone w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	73
Tabela 29. Porównanie parametrów HRV z dnia i nocy w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	74
Tabela 30. Korelacje między częstością i zaburzeniami rytmu oraz parametrami zmienności rytmu zatokowego a badanymi zmiennymi.....	75
Tabela 31. Korelacje między parametrami funkcji naczyń, SBP, DBP, MAP a badanymi zmiennymi.....	83
Tabela 32. Podział wg punktacji w skali NIHSS przy przyjęciu.....	86
Tabela 33. Porównanie badanych zmiennych u pacjentów, u których stwierdzono i nie stwierdzono poprawy stanu neurologicznego w skali NIHSS wg przyjętych kryteriów.....	89
Tabela 34. Porównanie badanych zmiennych w zależności od czasu hospitalizacji.....	91

Tabela 35. Korelacje między długością hospitalizacji, punktacją w skali NIHSS i mRS a badanymi zmiennymi.....	93
Tabela 36. Odległe powikłania udaru, incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe, zgony w obserwacji 6-miesięcznej z wyłączeniem okresu wewnątrzszpitalnego.....	95
Tabela 37. Porównanie badanych zmiennych u chorych, którzy zmarli i którzy przeżyli w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego.....	96
Tabela 38. Porównanie badanych zmiennych u chorych, u których wystąpił oraz nie wystąpił zgon lub incydenty sercowo- i mózgowo-naczyniowe w obserwacji 6-miesięcznej z uwzględnieniem okresu wewnątrzszpitalnego.....	97

11.2 Spis rycin

Rycina 1. Metoda pomiaru SI– indeksu sztywności tętnic.....	36
Rycina 2. Metoda pomiaru RI– wskaźnika odbicia.....	37
Rycina 3. Porównanie średnich wartości SBP, DBP i MAP przy przyjęciu i w 7 ± 1 dobie.....	53
Rycina 4. Porównanie poziomu CK-MB mass mierzonego w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	57
Rycina 5. Porównanie poziomu BNP mierzonego w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	58
Rycina 6. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	69
Rycina 7. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia u pacjentów nieleczonych (0) i leczonych (1) betablokerem.....	70
Rycina 8. Porównanie częstości rytmu zatokowego z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w 7 ± 1 dobie u pacjentów nieleczonych (0) i leczonych (1) betablokerem.....	71
Rycina 9. Porównanie wartości SDNN z 24-godzinnej rejestracji EKG wykonanej w ciągu 48 godzin od przyjęcia oraz w 7 ± 1 dobie.....	72
Rycina 10. SI 1, SI 7, SI 7M– wartości indeksu sztywności tętnic mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru.....	80
Rycina 11. PPT 1, PPT 7, PPT 7M– wartości PPT mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru.....	81

Rycina 12. RI 1, RI 7, RI 7M– wartości indeksu odbicia mierzone odpowiednio w ciągu 48 godzin od przyjęcia, w 7 ± 1 dobie oraz w 7 ± 1 dobie po deflacji mankietu sfigmomanometru.....	82
Rycina 13. Porównanie stopnia ciężkości udaru wg skali NIHSS przy przyjęciu i przy wypisie.	87
Rycina 14. Stan funkcjonalny pacjentów przy wypisie oceniany za pomocą mRS.....	88
Rycina 15. Porównanie pacjentów z korzystnym i niekorzystnym wynikiem funkcjonalnym przy wypisie pod względem punktacji wg skali NIHSS przy przyjęciu.....	88
Rycina 16. Długość hospitalizacji w zależności od obecności infekcji.....	92

12 Piśmiennictwo

- ¹ Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- ² Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). 1999.
- ³ Adams RJ, Meador KJ, Sethi KD, Grotta JC, Thomson DS. Graded neurologic scale for use in acute hemispheric stroke treatment protocols. *Stroke* 18: 665–669.
- ⁴ Alty SR, Angarita-Jaimes N, Millasseau SC, Chowienczyk PJ. Predicting arterial stiffness from the digital volume pulse waveform. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 2268–2275.
- ⁵ Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schaedlich H, Suzuki K, Thorvaldsen P, Tuomilehto J. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 1995; 26: 355–360.
- ⁶ Association G robocza ES of C (ESC) i E, Krążenia for the S of D (EASD) ds. cukrzycy i chorób układu. Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia - wersja polska. *Kardiologia Polska* 2007; 65: 4: 50.
- ⁷ Ay H, Arsava EM, Sarba O. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin comparison with troponin T levels. *Stroke* 2002; 33: 286–289.
- ⁸ Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project--1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16–22.
- ⁹ Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–1526.
- ¹⁰ Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K, Vessey M, Fowler G, Molyneux A, Hughes T. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1373–1380.
- ¹¹ Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1987; 18: 545–551.

- 12 *Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ.* Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 260–266.
- 13 *Barron SA, Rogovski Z, Hemli J.* Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994; 25: 113–116.
- 14 *Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M.* Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: Clinical applications. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1101–1108.
- 15 *Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW.* Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997; 34: 623–648.
- 16 *Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.* Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
- 17 *Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.* Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891–898.
- 18 *Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK.* RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. 1995.
- 19 *Blomström-lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm a J, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Antman EM, Smith SC, Gregoratos G, Faxon DP, Hiratzka LF, Gibbons RJ, Klein WW.* Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. 2003.
- 20 *Bounds J V, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H.* Mechanisms and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke* 12: 474–477.
- 21 *Boutouyrie P, Vermeersch SJ.* Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338–2350.
- 22 *Britton M, Carlsson A, de Faire U.* Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986; 17: 861–864.
- 23 *Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Ryding C, Wester PO.* Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Med Scand* 1979; 205: 425–428.

- 24 *Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864–870.
- 25 *Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, John Camm a., Chen SA, Crijns HJG, Damiano RJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D.* 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol* 2012; 33: 171–257.
- 26 *Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten FH.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
- 27 *Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, Davis S, Donnan G, MacMahon S, Neal B, Warlow C, Woodward M.* Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004; 35: 116–121.
- 28 *Cheung RTF, Hachinski V.* Cardiac effects of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6: 199–207.
- 29 *Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TLG, Gosling RG, Ritter JM, Änggård EE.* Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: Blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2007–2014.
- 30 *Cockcroft JR, Wilkinson IB, Webb DJ.* The Trevor Howell Lecture. Age, arterial stiffness and the endothelium. *Age Ageing* 1997; 26 Suppl 4: 53–60.
- 31 *Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC.* ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory el. *Circulation* 1999; 100: 886–893.
- 32 *Czlonkowska A.* Nowa definicja udaru. Stanowisko AHA i ASA 2013. *Med Prakt* 2014; 275: 42–46, 60.

- 33 *Dąbrowska B, Dąbrowski A, Piotrowicz R.* Elektrokardiografia holterowska - Ikamed.pl. 1st ed. Via Medica - Wydawnictwo Medyczne, 2004.
- 34 *Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM.* Stroke. Lancet 2008; 371: 1612–1623.
- 35 *Dyslipidemiach GR do spraw postępowania w, (ESC) ETK, (EAS) i ETM.* Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach 2011. Kardiol Pol 2011; 69: 64.
- 36 *Dziedzic T, Szczudlik A, Czlonkowska A, Kwieciński H, Słowik A.* Etiologia udaru mózgu. In: Udar Mózgu. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2007: 96–100.
- 37 *Elkind MS, Sacco RL.* Stroke risk factors and stroke prevention. Semin Neurol 1998; 18: 429–440.
- 38 *Epstein F, Levin E.* Natriuretic peptides. New Engl J Med 1998; 50: 2357–2368.
- 39 *Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D.* Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. Stroke 2005; 36: 270–275.
- 40 *Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, Kappeler L, Mono ML, Brekenfeld C, Schroth G, Mattle HP.* What is a minor stroke? Stroke 2010; 41: 661–666.
- 41 *Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M.* Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 967–975.
- 42 *Ganong W.* Fizjologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009.
- 43 *Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely J a, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M.* Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med 2014; 370: 2467–2477.
- 44 *Goldstein DS.* The electrocardiogram in stroke: relationship to pathophysiological type and comparison with prior tracings. Stroke 1979; 10: 253–259.
- 45 *Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy stanu przedcukrzycowego, Współpracy i chorób układu sercowo-naczyniowego we, (EASD) z ETB nad C.* Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD. Kardiol Pol 2013; 71: 82.
- 46 *Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B.* Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. Adv Ther 23: 854–860.

- 47 *Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. 2008.
- 48 *Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P.* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. 1998.
- 49 *Hacke W, Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, Cervera A, Chamorro A, Cordonnier C, Csiba L, Davalos A, Diener HC, Ferro J, Hennerici M, Kaste M, Langhorne P, Lees K, Leys D, Lodder J, Markus HS, Mas JL, Mattle HP, Muir K, Norrving B, Obach V, Paolucci S, Ringelstein EB, Schellinger PD, Sivenius J, Skvortsova V, Sunnerhagen KS, Thomassen L, Toni D, von Kummer R, Wahlgren NG, Walker MF, Wardlaw J, Committee ESOE, Committee ESOW.* Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 - The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
- 50 *Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG.* Long-Term Risk of First Recurrent Stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998; 29: 2491–2500.
- 51 *Huybrechts KF, Caro JJ.* The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1627–1636.
- 52 *Investigators the T.* TOAST: Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- 53 *Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott P a, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.
- 54 *Jensen JK, Atar D, Mickley H.* Mechanism of Troponin Elevations in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol* 2007; 99: 867–870.
- 55 *Jensen JK, Bak S, Flemming Højlund-Carlsen P, Mickley H.* Prevalence of electrocardiographic ST-T changes during acute ischemic stroke in patients without known ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 128: 137–138.
- 56 *Jensen JK, Kristensen SR, Bak S, Atar D, Højlund-Carlsen PF, Mickley H.* Frequency and significance of troponin T elevation in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2007; 99: 108–112.

- 57 *De Jong G, Kessels F, Lodder J.* Two Types of Lacunar Infarcts: Further Arguments From a Study on Prognosis. *Stroke* 2002; 33: 2072–2076.
- 58 *Kallmünzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, Schwab S, Köhrmann M.* Serious cardiac arrhythmias after stroke: Incidence, time course, and predictors—a systematic, prospective analysis. *Stroke* 2012; 43: 2892–2897.
- 59 *Kamel H, Patel N, Rao VA, Cullen SP, Faigues BS, Smith WS, Flint AC.* The totaled health risks in vascular events (THRIVE) score predicts ischemic stroke outcomes independent of thrombolytic therapy in the NINDS tPA Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1111–1116.
- 60 *Kasner SE.* Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5: 603–612.
- 61 *Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P.* Elevated troponin after stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 220–226.
- 62 *Kharitonova T, Mikulik R, Roine RO, Soinne L, Ahmed N, Wahlgren N.* Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2011; 42: 1638–1643.
- 63 *Khatri P, Conaway MR, Johnston KC.* Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 560–562.
- 64 *Kim BJ, Lee SH, Shin CW, Ryu WS, Kim CK, Yoon BW.* Ischemic stroke during sleep: Its association with worse early functional outcome. *Stroke* 2011; 42: 1901–1906.
- 65 *Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck K-H, Lip GYH, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. In: *European heart journal*. 2007: 2803–2817.
- 66 *Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256–262.
- 67 *Koennecke H-C, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert B-M, Nabavi DG, Nolte CH, Pöhls W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G, Heuschmann PU.* Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011; 77: 965–972.
- 68 *Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä V V.* Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke* 1994; 25: 787–792.

- 69 *Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR.* UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33: 1776–1781.
- 70 *Lakusic N, Mahovic D, Babic T.* Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg* 2005; 105: 39–42.
- 71 *Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH.* Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 1992; 23: 362–366.
- 72 *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
- 73 *Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–1206.
- 74 *Lee W, Profitis K, Barlis P, Van Gaal WJ.* Stroke and Takotsubo cardiomyopathy: Is there more than just cause and effect? *Int J Cardiol* 2011; 148.
- 75 *Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M.* Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935–2940.
- 76 *Liao J, O'Donnell MJ, Silver FL, Thiruchelvam D, Saposnik G, Fang J, Gould L, Mohamed N, Kapral MK.* In-hospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1035–1040.
- 77 *Libman RB, Kwiatkowski TG, Hansen MD, Clarke WR, Woolson RF, Adams HP.* Differences between anterior and posterior circulation stroke in TOAST. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 311–316.
- 78 *Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP.* Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 1990; 21: 375–381.
- 79 *London GM, Pannier B.* Arterial functions: How to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3815–3823.
- 80 *Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, Sotaniemi KA, Huikuri H V., Myllylä V V.* Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36: 1016–1020.
- 81 *Malik M, Camm AJ.* Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990; 13: 570–576.

- 82 *Malik M, Farrell T, Camm AJ.* Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1049–1054.
- 83 *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Miguel Ruilope L, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Luis Zamorano J, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Luis Tamargo J, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Hypertension ES, Cardiology ES.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *BLOOD Press* 2013; 22: 193–278.
- 84 *Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–1119.
- 85 *Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Quyyumi AA, Butler J.* Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1455–1469.
- 86 *Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Breteler MMB, Witteman JCM.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
- 87 *McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni A Pietro, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
- 88 *Micheli S, Agnelli G, Caso V, Alberti A, Palmerini F, Venti M, Paciaroni M.* Acute myocardial infarction and heart failure in acute stroke patients: frequency and influence on clinical outcome. *J Neurol* 2012; 259: 106–110.
- 89 *Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36: 952–956.
- 90 *Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 371–377.

- 91 *Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003; 16: 467–472.
- 92 *Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H.* Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* 1990; 335: 801–802.
- 93 *Nacu a., Bringeland GH, Khanevski a., Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H.* Early neurological worsening in acute ischaemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2015.
- 94 *Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno K.* Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 157–164.
- 95 *Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L.* Metody oceny funkcji śródbłonna. Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu. *Chor Serca i Naczyn* 2007; 4: 190–196.
- 96 *Nichols WW.* Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18.
- 97 *Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC.* Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke* 1978; 9: 392–396.
- 98 *Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, Callow J, Wong T, Moore RW.* Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke* 10: 548–553.
- 99 *O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–123.
- 100 *Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC.* Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513–519.
- 101 *Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A.* Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1988; 23: 143–153.
- 102 *Peltola MA.* Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Front Physiol* 2012; 3 MAY.
- 103 *Piotrowicz R.* Zmienność rytmu serca. *Via Medica - Wydawnictwo Medyczne*, 1995.

- 104 *Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT.* The Oxfordshire Community Stroke Project Classification: Correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12: 1–7.
- 105 *Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR.* Reliability of the modified rankin scale: A systematic review. *Stroke* 2009; 40: 3393–3395.
- 106 *Qureshi AI.* Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 2008; 118: 176–187.
- 107 *RANKIN J.* Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200–215.
- 108 *Ryglewicz D, Szczudlik A., Członkowska A., Kwieciński H. SA.* Epidemiologia udaru mózgu. In: *Udar Mózgu.* Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2007: 85–95.
- 109 *Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS V, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters H V.* An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089.
- 110 *Sacco RL.* Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001; 57: S31–S34.
- 111 *Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A.* A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology* 2006; 66: 1335–1338.
- 112 *Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K.* Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008; 70: 2371–2377.
- 113 *Saver JL, Altman H.* Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke* 2012; 43: 1537–1541.
- 114 *Scheitz JF, Mochmann H-C, Nolte CH, Haeusler KG, Audebert HJ, Heuschmann PU, Laufs U, Witzendichler B, Schultheiss H-P, Endres M.* Troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS)--protocol of a prospective observational trial. *BMC Neurol* 2011; 11: 98.
- 115 *Schminke U.* Acute stroke monitoring. European standards. *Udar Mózgu* 2007; 9: 52–57.
- 116 *Seet RCS, Friedman PA, Rabinstein AA.* Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011; 124: 477–486.

- 117 *Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, Iguchi Y, Uemura J, Terasawa Y, Aoki J.* Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke. *Intern Med* 2009; 48: 1601–1606.
- 118 *Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC.* Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke* 1984; 15: 492–496.
- 119 *Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, Pera J, Rudzińska M, Wyrwicz-Petkow U, Kasprzyk K, Kiełtyka A, Pajak A, Szczudlik A.* Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. *Neurol Neurochir Pol* 2007; 41: 291–295.
- 120 *Sörös P, Hachinski V.* Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11: 179–188.
- 121 *Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, Hasenfu G, Gröschel K, Wachter R.* Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 2010; 41: 2884–2888.
- 122 *Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H.* A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
- 123 *Sulter G, Steen C, De Keyser J.* Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30: 1538–1541.
- 124 *Szczeklik A, Tendera M.* Kardiologia tom 1. *Medycyna Praktyczna*, 2009.
- 125 *Szczeklik A, Tendera M.* Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM tom II. *Medycyna Praktyczna*, 2010.
- 126 *Szczudlik A, Czlonkowska A, Kozubski W, Kwieciński H, Mazur R, Opara J, Ryglewicz D, Stelmasiak Z.* Postępowanie w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. Raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu (2000). *Med Prakt* 2001.
- 127 *Taskforce.* Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354–381.
- 128 *Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M.* Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke* 1995; 26: 361–367.
- 129 *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ,*

- Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker R V, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon J-L, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S.* Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–2035.
- 130 *Tokgözoğlu SL, Batur MK, Top uoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A.* Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307–1311.
- 131 *Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, Fukuda M, Yasujima M, Osanai T, Okumura K.* Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Independent of Heart Disease in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Severity. *Hypertens Res* 2008; 31: 1695–1702.
- 132 *Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.
- 133 *Wallace JD, Levy LL.* Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246: 2177–2180.
- 134 *Wardlaw JM.* What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 617–619.
- 135 *Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, De Haan RJ.* What should be defined as good outcome in stroke trials; A modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol* 2008; 255: 867–874.
- 136 *Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A.* Postępowanie w udarze mózgu Skrót Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol Przegląd Neurol* 2012; 8: 161–175.
- 137 *Witt BJ, Brown Jr. RD, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL.* A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 143: 785–792.
- 138 *Wolf P, Abbott R, Kannel W.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- 139 *Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K.* Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008; 64: 547–554.
- 140 *Zipes DP, Camm a J, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones M a, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt S a, Halperin JL,*

Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm a J, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. J Am Coll Cardiol 2006; 48: e247–e346.

- ¹⁴¹ Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.