

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

lek. Grzegorz Kozera

**OCENA REAKTYWNOŚCI NACZYŃ MÓZGOWYCH
U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 1 ZA POMOCĄ
PRZECZASZKOWEJ ULTRASONOGRAFII
DOPPLEROWSKIEJ.**

Rozprawa na stopień doktora medycyny

Promotor: dr hab. med. Walenty M. Nyka

Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Dorosłych
Akademii Medycznej w Gdańsku

Gdańsk 2006

WYKAZ SKRÓTÓW.....	4
1 WPROWADZENIE	5
1.1 Rola cukrzycy w etiopatogenezie chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego	6
1.1.1 Makroangiopati mózgowa w cukrzycy	8
1.1.2 Mikroangiopatia mózgowa w cukrzycy	9
1.2 Ocena przepływu mózgowego	10
1.2.1 Fizjologiczna regulacja przepływu mózgowego	10
1.2.2 Metody badania autoregulacji przepływu mózgowego	14
1.2.3 Zastosowanie TCD w ocenie autoregulacji krążenia mózgowego	16
1.3 Wpływ morfologii kompleksu błona środkowa-śródbłonek na reaktywność naczyń mózgowych	26
2 CELE PRACY	28
3 MATERIAŁ BADAWCZY	29
3.1 Charakterystyka grupy kontrolnej	29
3.2 Charakterystyka grupy chorych z cukrzycą	29
3.2.1 Czas trwania i przebieg cukrzycy	30
3.2.2 Występowanie powikłań narządowych cukrzycy	30
3.2.3 Występowanie schorzeń współistniejących	31
4 METODYKA BADANIA	32
4.1 Protokół badania	32
4.1.1 Badanie przedmiotowe i podmiotowe	33
4.1.2 Badania biochemiczne	34
4.1.3 Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych oraz pomiar grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek	34
4.1.4 Badanie spoczynkowych parametrów przepływu w naczyniach koła Willisa	37
4.1.5 Badanie rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej	39
4.2 Metody oceny statystycznej	41
4.3 Finansowanie badań	41

5	WYNIKI	42
5.1	Powtarzalność pomiarów	42
5.2	Charakterystyka i porównanie analizowanych zmiennych w badanych grupach	45
5.2.1	Dane antropometryczne	45
5.2.2	Wartości spoczynkowe ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca	45
5.2.3	Parametry spoczynkowe przepływu w tętnicy mózgu środkowej	46
5.2.4	Reaktywność wazomotoryczna tętnicy mózgu środkowej	47
5.2.5	Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek	53
5.3	Zależność pomiędzy reaktywnością wazomotoryczną tętnicy środkowej mózgu a pozostałymi zmiennymi	54
5.3.1	Grupa kontrolna	54
5.3.2	Chorzy z cukrzycą	55
6	DYSKUSJA.....	63
7	WNIOSKI	75
8	STRESZCZENIE	76
9	PIŚMIENNICTWO:.....	77

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE ROZPRAWY:

BHI	<i>breath holding index</i> , wskaźnik zatrzymania oddechu
BMI	<i>body mass index</i> , wskaźnik masy ciała
B-Mode	<i>brightness mode</i> , obrazowanie w skali szarości
CBF	<i>cerebral blood flow</i> , przepływ krwi w naczyniach mózgowiad
CPP	<i>cerebral perfussion pressure</i> , mózgowe ciśnienie perfuzji
Et CO2	<i>end-tidal CO2</i> , stężenie CO2 w powietrzu końcowo-wydechowym
fMRI	<i>functional magnetic resonance imaging</i> , funkcjonalny rezonans magnetyczny
HbA1C	hemoglobina glikowana
IMC	<i>intima media complex</i> , kompleks błona środkowa-śródbłonek
IMT	<i>intima media thickness</i> , grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek
MAP	<i>mean arterial pressure</i> , średnie ciśnienie tętnicze krwi
max V mean	prędkość średnia maksymalna
min V mean	prędkość średnia minimalna
MCA	<i>middle cerebral artery</i> , tętnica mózgu środkowa
NIRS	<i>near infrared spectroscopy</i> , spektroskopia bliskiej podczerwieni
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	poziom istotności
pCO2	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
PET	<i>positron emission tomography</i> , pozytronowa tomografia emisyjna
PI	<i>pulsacity pulsatility index</i> , wskaźnik pulsacyjności Goslinga
pO2	ciśnienie parcjalne tlenu
PWV	<i>pulse wave velocity</i> , prędkość fali tętna
r	współczynnik korelacji
rest V mean	spoczynkowa prędkość średnia
RI	<i>resistance index</i> , wskaźnik oporności Pourcelota
sARI	<i>static autoregulation index</i> , wskaźnik autoregulacji statycznej
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i> , tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
TCD	<i>transcranial Doppler</i> , przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska
TCCD	<i>transcranial color coded duplex</i> , przezczaszkowa ultrasonografia dupleksowa z kolorowym kodowaniem przepływu
V max	<i>maximal velocity</i> , maksymalna prędkość skurczowa
V mean	<i>mean velocity</i> , prędkość średnia
V min	<i>minimal velocity</i> , prędkości minimalna
VMR	<i>vasomotor reactivity</i> , reaktywność wazomotoryczna
VMRr	<i>vasomotor reactivity range</i> , rezerwa wazomotoryczna
WHO	<i>World Health Organisation</i> , Światowa Organizacja Zdrowia
XeCT	<i>xenon enhanced computed tomography</i> , tomografia ksenonowa

1 WPROWADZENIE

Patologia krążenia mózgowego jest główną przyczyną trwałej niepełnosprawności oraz drugą w kolejności przyczyną zgonów w populacji osób dorosłych. Rocznie w świecie na udar mózgu zapada około 15 milionów osób, w samej Europie dotyka on 2 miliony chorych [1]. W Polsce odnotowujemy średnio 60 tysięcy udarów rocznie. Zachorowalność wynosi 177/100 tysięcy u mężczyzn i 125/100 tysięcy u kobiet [2]. Skutki udaru mózgu są poważnym problemem medycznym i społecznym. Ponad 1/3 pacjentów z udarem mózgu umiera a 2/3 chorych, którzy przeżyli pozostaje trwale niepełnosprawnymi psychofizycznie [3]. Skuteczne formy leczenia specyficznego ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu wciąż mają ograniczone znaczenie. Tromboliza systemowa z zastosowaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu może być stosowana tylko u kilku procent pacjentów [4,5].

Trwały deficyt funkcjonalny, który jest częstym następstwem udaru mózgu wywołuje istotne następstwa społeczne i ekonomiczne. W Polsce koszty leczenia szpitalnego pacjenta z udarem przekraczają 15 000 złotych [6].

Profilaktyka chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego (**OUN**) prowadzi do zmniejszenia zapadalności na udar mózgu i w konsekwencji ograniczenia jego następstw medycznych i socjoekonomicznych. Podstawą skutecznej profilaktyki jest kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka chorób naczyniowych OUN, do których zaliczamy nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, uzależnienie od nikotyny, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz cukrzycę [7,8]. Z powodu ich dużego rozpowszechnienia, niedostatecznej rozpoznawalności i nieskutecznego leczenia liczba incydentów udarowych w naszym kraju utrzymuje się na wysokim poziomie [9].

Rozwój wiedzy na temat mechanizmów i roli modyfikowalnych czynników ryzyka w etiopatogenezie chorób naczyniowych OUN stanowi kluczowy element ich efektywnej terapii. Profilaktyka udaru mózgu jest zagadnieniem wielopłaszczyznowym, budzi ona zainteresowanie nie tylko neurologów ale również lekarzy internistów, hipertensiologów, diabetologów, kardiologów oraz lekarzy rodzinnych.

Rozwój wiedzy na temat mechanizmów zaburzeń krążenia mózgowego ma szczególne znaczenie w obliczu stale rosnącej liczby zachorowań na najczęstsze czynniki ryzyka udaru mózgu: nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę [10].

1.1 Rola cukrzycy w etiopatogenezie chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) cukrzycą nazywamy grupę schorzeń metabolicznych, charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią oraz obecnością powikłań ogólnoustrojowych, powodowanych przez różne mechanizmy etiopatogenetyczne [11].

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja WHO wyróżnia następujące postacie cukrzycy [12]:

- cukrzycę typu 1, charakteryzującą się niedoborem insuliny w skutek destrukcji autoimmunologicznej komórek wysp trzustki,
- cukrzycę typu 2 wywoływaną insulinoopornością i względnym niedoborem insuliny, najczęściej w przebiegu tzw. „zespołu metabolicznego”,
- cukrzycę ciężarnych,
- tzw. specyficzne typy cukrzycy.

W Polsce łączną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na 1,6 -2 mln osób. Współczynniki zapadalności wynoszą: 4,7/100 tys. w cukrzycy typu 1 oraz 118/100 tys. w cukrzycy typu 2, a łączny współczynnik zgonów z powodu cukrzycy- 14,2/100 tys. ludności. Powyższe dane dotyczą przypadków rozpoznanych. Liczba chorych z utajoną cukrzycą typu 2 jest nieoszacowana [11]. Zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego rozpoznanie cukrzycy opiera się na pomiarze stężenia glukozy w surowicy (glikemii) [13]:

- na czczo > 126 mg/dl,
- w pomiarze przygodnym lub w 2 godz. po doustnym obciążeniu glukozą ≥ 200 mg/dl przy współtowarzyszących typowych objawach cukrzycy (wielomocz, polidypsja, utrata masy ciała).

Ważnym elementem obrazu klinicznego cukrzycy są tzw. zespoły powikłań cukrzycy. Są one efektem skumulowanego, negatywnego działania niedoboru insuliny lub insulinooporności oraz toksycznego wpływu hiperglikemii. Wpływają one na śmiertelność pacjentów z cukrzycą i decydują o stanie funkcjonalnym chorych [11]. Zaliczymy do nich:

- makroangiopatię cukrzycową określającą przyspieszony rozwój miażdżycy naczyń dużego i średniego kalibru (powyżej 100 um), wywołaną zaburzeniami metabolicznymi występującymi w cukrzycy,
- mikroangiopatię cukrzycową polegającą na zwyrodnieniu ściany drobnych naczyń (przed i włosowatych) o średnicy poniżej 100 um, wywołaną niedoborem insuliny i hiperglikemią.

Częstym powikłaniem u chorych z cukrzycą są choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego. Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (ryzyko względne 1,8-6), a współistnienie dodatkowych obciążeń zwiększa prawdopodobieństwo jego wystąpienia [7,14]. Rozpowszechnienie cukrzycy wśród chorych z udarem sięga od 10 do 40%, w tym około połowa to przypadki uprzednio nie rozpoznane. Około 15 % zgonów chorych z cukrzycą jest następstwem udaru mózgu [15].

Doniesienia na temat wpływu cukrzycy na rokowanie w udarze mózgu są niejednoznaczne. Wielu autorów uważa że jest ona niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w udarze, skraca czas przeżycia oraz zwiększa stopień niepełnosprawności poudarowej, inni badacze negują tę zależność [16,17]. Podwyższony poziom glikemii (>200 mg/dl) stwierdzany u około 1/3 chorych w ostrej fazie udaru jest uważany za niekorzystny czynnik rokowniczy [18]. U pacjentów z cukrzycą obserwowana jest również większa liczba nawrotów udaru [19].

U podłoża zaburzeń krążenia mózgowego w cukrzycy leżą zmiany o charakterze zarówno makro jak i mikroangiopatii, jednak częściej niż w populacji ogólnej powikłania mózgowie u tych pacjentów są wywołane chorobą drobnych naczyń [20].

1.1.1 Makroangiopatia mózgowa w cukrzycy

Przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych z cukrzycą jest efektem uszkodzenia ściany naczynia przez zaburzenia metaboliczne cechujące cukrzycę (toksyczny wpływ hiperglikemii, nieenzymatyczna glikacja białek, stres oksydacyjny) oraz często współistniejące czynniki chorobowe (dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, nadkrzepliwość). Uważa się, że zmiany miażdżycowe w obrębie naczyń dużego i średniego kalibru występują w cukrzycy 2-4-krotnie częściej a czas ich rozwoju jest przyspieszony 2-krotnie w porównaniu do osób zdrowych [21,22].

Przebieg zakrzepicy na tle miażdżycowym (aterotrombozy) w cukrzycy cechuje wieloogniskowość, niestabilność blaszek miażdżycowych i częstsza niż w populacji ogólnej lokalizacja w obrębie naczyń krążenia mózgowego. Objawowe zwichnięcia w obrębie tętnic wewnątrzczaszkowych i zewnątrzczaszkowych wykrywane są statystycznie częściej u chorych z cukrzycą. Podobna zależność dotyczy bezobjawowej stenozы tętnic mózgowia [23-25]. Dlatego też patologia dużych naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych jest najczęstszą przyczyną udarów mózgu u chorych z cukrzycą. Ponad 80 % chorych z cukrzycą typu 2 umiera z powodu udaru mózgu lub zawału serca oraz ich powikłań [26].

Stopień zaawansowania makroangiopatii cukrzycowej odzwierciedlają następujące parametry: elastyczność ściany naczynia oraz grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (*intima-media thickness* **IMT**). Wyniki badań podatności ściany tętnic, ocenianej na podstawie prędkości fali tętna (*pulse wave velocity* **PWV**), wskazują na zwiększoną sztywność naczyń u pacjentów z cukrzycą. Sztywność ta koreluje z poziomem wyrównania cukrzycy (glikemią i insulinemią) [27,28].

Pomiary ultrasonograficzne grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek wykazują większe wartości IMT u diabetyków oraz szybszy roczny przyrost IMT, w porównaniu do osób z prawidłową gospodarką węglowodanową [22,29]. Pogrubienie kompleksu błona środkowa-śródbłonek wpływa również na zmniejszenie elastyczności naczyń i zwolnienie prędkości fali tętna u chorych z cukrzycą [30].

1.1.2 Mikroangiopatia mózgowa w cukrzycy

Choroba drobnych naczyń mózgowia (tzw. small vessel disease) jest zjawiskiem występującym statystycznie częściej u pacjentów obciążonych cukrzycą niż w populacji ogólnej chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [20].

U podłoża mikroangiopatii cukrzycowej leży zwyrodnienie błony podstawnej naczyń włosowatych, powodujące zwężenie ich światła, zwiększenie przepuszczalności ściany naczyniowej (upośledzenie funkcji śródbłonna) oraz zmniejszenie elastyczności i kurczliwości naczyń. Efektem tych zjawisk jest upośledzenie perfuzji mózgowej, mechanizmów jej autoregulacji oraz wydolności krążenia obocznego [20,21].

Za przebudowę ściany naczyniowej w cukrzycy odpowiada w dużym stopniu zjawisko nieenzymatycznej glikacji białek. Proces ten, podobnie jak stress oksydacyjny, aktywacja szlaku poliowego i kinazy białkowej, indukowany jest hiperglikemią, która jest głównym czynnikiem rozwoju mikroangiopatii [21].

Dlatego też poziom glikemii wpływa na tempo rozwoju mikroangiopatii, a dobre wyrównanie cukrzycy zmniejsza ryzyko występowania powikłań mikronaczyniowych (w większym stopniu niż w przypadku makroangiopatii) [31]. Bezpośrednia zależność pomiędzy poziomem glukozy w surowicy a występowaniem uszkodzeń mikroangiopatycznych nie przekłada się jednak na częstość występowania udaru mózgu. Tłumaczyć to można współistnieniem choroby dużych naczyń oraz zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy u pacjentów z cukrzycą.

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu wzrasta w przypadku obecności nefropatii cukrzycowej oraz retinopatii. Obecność powikłań mikroangiopatycznych koreluje również z częstszym wykrywaniem niemych ognisk niedokrwiennych w obrazie jądrowego rezonansu magnetycznego mózgowia [32-35]. Pojedyncze doniesienia wskazują na możliwy związek pomiędzy zaburzeniami autoregulacji przepływu mózgowego i występowaniem retinopatii i nefropatii, aczkolwiek wyniki badań na temat czynników warunkujących zaburzenia regulacji przepływu w mikrokrażeniu mózgowym są niejednoznaczne [36-38].

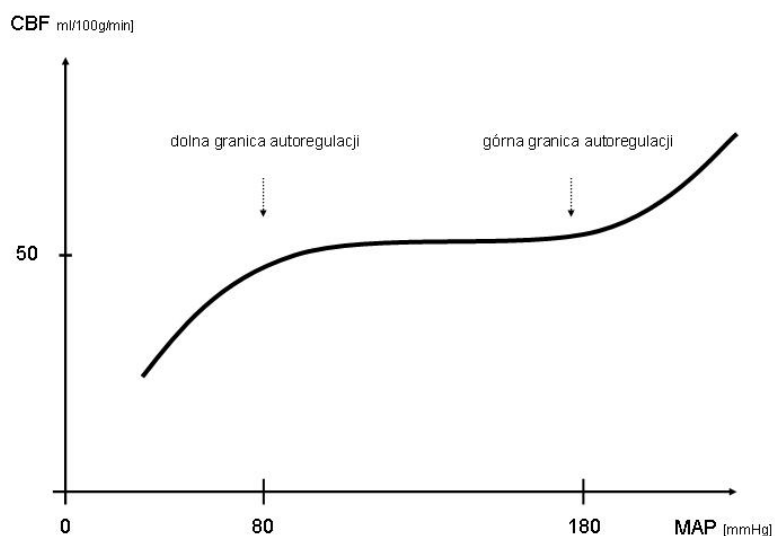
1.2 Ocena przepływu mózgowego

1.2.1 Fizjologiczna regulacja przepływu mózgowego

Przepływ krwi w naczyniach mózgowia (ang. *cerebral blood flow* **CBF**) zależy od wpływu wielu czynników, powiązanych ze sobą i wzajemnie się uzupełniających, wśród których za najważniejsze uważa się [39]:

- aktywność metaboliczną komórek mózgowia,
- mózgowe ciśnienie perfuzji (ang. *cerebral perfusion pressure* **CPP**), będące różnicą pomiędzy średnim ciśnieniem tętniczym krwi (*mean arterial pressure* **MAP**) a ciśnieniem wewnątrzczaszkowym [40],
- działanie substancji wazoaktywnych (substancji endogennych np. dwutlenku węgla i tlenu azotu oraz egzogennych np. leków wazoaktywnych),
- czynność układu autonomicznego.

Mianem autoregulacji przepływu mózgowego (ang. *cerebral autoregulation*) określa się zdolność organizmu do utrzymywania stabilnych wartości CBF niezależnie od zmiany parametrów jej składowych. Klasycznym przykładem jest wykres zależności CBF od wartości ciśnienia tętniczego krwi (Rysunek 1).

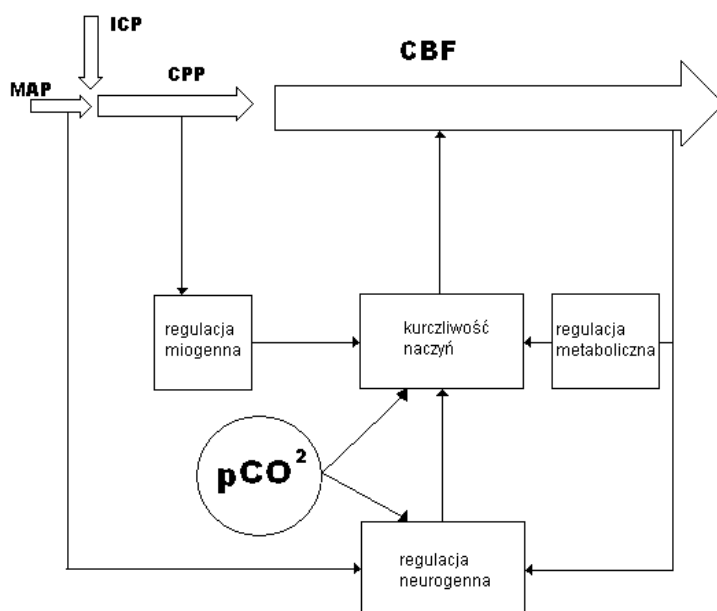


Rysunek 1 Zależność perfuzji mózgowej (CBF) od średniego ciśnienia tętniczego krwi (MAP) (wg Koźniewska E. Nadciśnienie neurogenne PWN 1998)

Do najczęściej wymienianych hipotez, wyjaśniających mechanizmy odpowiedzialne za zapewnienie stabilnych wartości CBF należą [39]:

- **teoria regulacji metabolicznej** wynikająca z dostosowania parametrów przepływu krwi do zmian stężenia metabolitów (tleny, glukozy, dwutlenku węgla i tlenu azoty),
- **teoria regulacji miogennej** będąca reakcją komórek mięśniówki gładkiej naczyń na ciśnienie transmuralne,
- **regulacja neurogenna** wynikająca z kontroli kurczliwości mięśniówki gładkiej naczyń przez włókna układu współczulnego (ośrodki autonomiczne pnia mózgu).

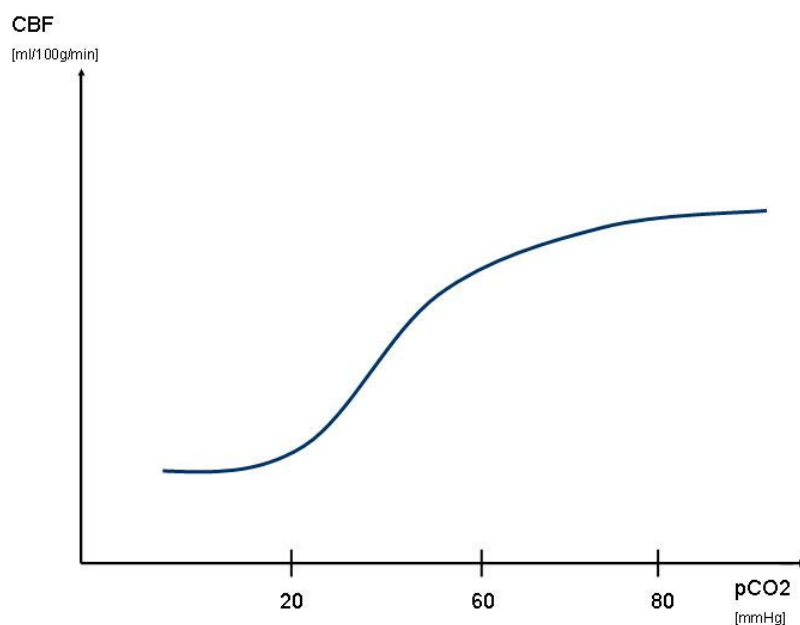
Prawidłowe funkcjonowanie autoregulacji przepływu mózgowego możliwe jest przy współdziałaniu wszystkich wymienionych mechanizmów. Siła ich wzajemnego oddziaływania zależy od zapotrzebowania metabolicznego mózgowia (poziomu jego aktywacji i rodzaju mechanizmów aktywujących), parametrów biochemicznych krwi (ciśnienia parcjalnego: tlenu [pO₂], dwutlenku węgla [pCO₂]), mózgowego ciśnienia perfuzji (zależnego od średniego ciśnienia tętniczego) oraz zakresu kurczliwości naczyń mózgowych (zależnego między innymi od endogennej syntezy tlenu azoty) (Rysunek 2) [41].



Rysunek 2 Mechanizmy regulacji przepływu mózgowego (CBF) ICP-ciśnienie wewnątrzczaszkowe CPP-mózgowe ciśnienie perfuzji MAP średnie ciśnienie tętnicze (zmodyfikowano na podstawie: Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor activity w: Baumgartner R.W. Handbook on neurovascular ultrasound. Karger 2006)

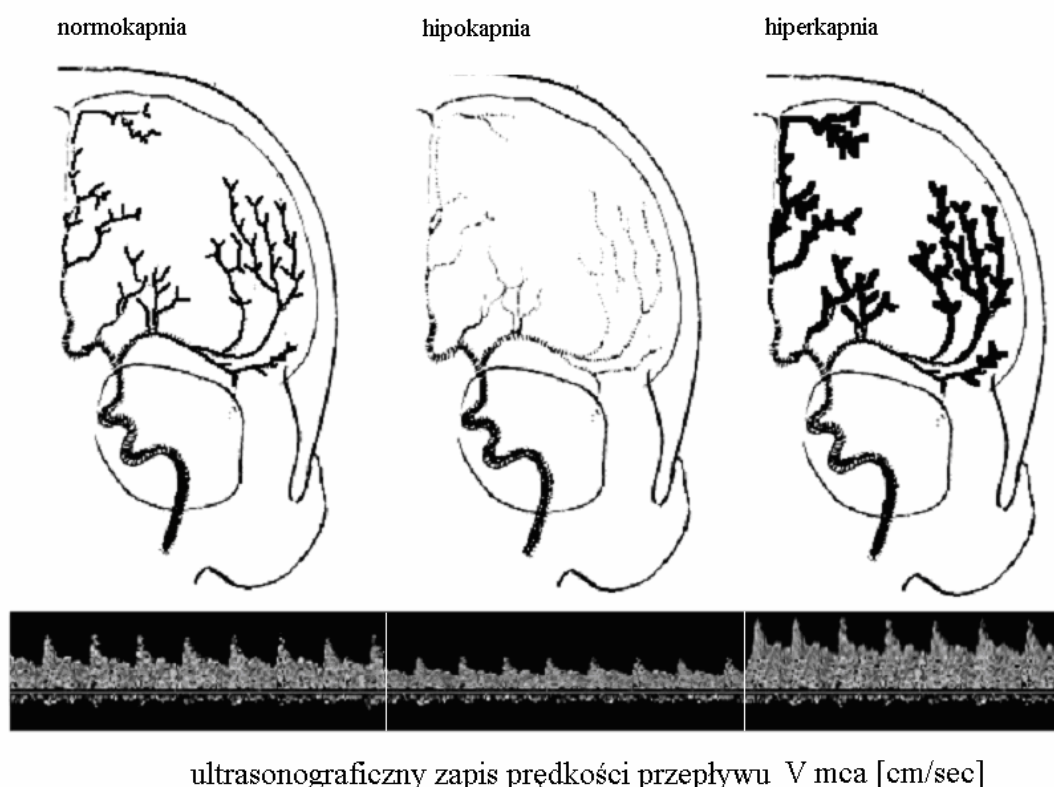
Szczególnie istotny wpływ na krążenie mózgowe ma ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w surowicy [39], który jest substancją silnie modulującą kurczliwość naczyń mózgowych. Wzrost $p\text{CO}_2$ powoduje rozkurcz ściany naczynia i zwiększenie przepływu mózgowego, natomiast jego spadek działa wazokonstrykcyjnie, co zmniejsza CBF (Rysunek 3). Oddziaływanie CO_2 na perfuzję mózgową można wytłumaczyć wpływem dwóch mechanizmów: neurogennego (pobudzeniem chemoreceptorów miejsca sinawego pnia mózgu, wywołującym zmianę aktywności włókien współczulnych unerwiających naczynia) oraz mechanizmu metabolicznego (hiperpolaryzacją błony komórkowej włókien mięśni gładkich pod wpływem CO_2 , powodującą ich rozkurcz). Wzrost stężenia dwutlenku węgla w surowicy wywołuje również niespecyficzną aktywację kory mózgowej (*ang. arousal*) za pośrednictwem układu limbicznego, co zwiększa zapotrzebowanie energetyczne mózgowia i powoduje wtórny przyrost CBF [42].

Do poszerzenia światła naczyń mikrokrążenia dochodzi również pod wpływem hipoksji (za pośrednictwem adenozyiny, będącej produktem rozpadu ATP) oraz wskutek działania tlenu azotu, syntetyzowanego w komórkach śródbłonna, który jest odpowiedzialny za napięcie spoczynkowe miocytów [43].



Rysunek 3 Zależność przepływu mózgowego (CBF) od stężenia dwutlenku węgla w surowicy ($p\text{CO}_2$) (wg Trzebski A. Przepływ krwi i regulacja ciśnienia tętniczego krwi w: red. Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej. PZWL 2001)

Autoregulacja przepływu mózgowego zachodzi w naczyniach mikrokrążenia: drobnych tętniczkach oraz naczyniach przedwłosowatych. Posiadają one zdolność do znacznej zmiany średnicy (a w następstwie pojemności łożyska mikrokrążenia), co doprowadza do zmiany objętości krwi krążącej w mózgu. Dlatego zakres regulacji przepływu limitowany jest zdolnością maksymalnego skurczu i rozkurczu tętniczek mózgowych [44]. Objętość krwi krążącej w odcinkach proksymalnych tętnic koła Willisa, których średnica w warunkach fizjologicznych nie ulega dużym zmianom, jest pochodną przepływu w naczyniach mikrokrążenia. Zwiększenie objętości krwi w naczyniach dystalnych (np. pod wpływem hiperkapnii) powoduje wzmożony napływ krwi do głównych pni tętniczych i wtórny wzrost prędkości przepływu (zgodnie z prawem Bernoulliego) (Rysunek 4). Powyższa zależność prędkości przepływu w tętnicach mózgowia dużego kalibru od wypełnienia drobnych naczyń, wykorzystywana jest do oceny sprawności mikrokrążenia mózgowego. Obserwujemy ją zarówno w warunkach prawidłowych, jak i w stanach patologicznych, takich jak: skurcz naczyniowy, mikroangiopatia mózgowia, zwężenie tętnic wewnątrzczaszkowych czy choroby układu autonomicznego[45].



Rysunek 4 Zależność prędkości przepływu w tętnicy mózgu środkowej (V_{mca}) od perfuzji w mikrokrążeniu

1.2.2 Metody badania autoregulacji przepływu mózgowego

Dynamiczny rozwój metod diagnostycznych OUN, w szczególności badań neuroobrazowych i diagnostyki ultrasonograficznej przyczynił się poszerzenia metod oceny autoregulacji przepływu mózgowego. Do najważniejszych z nich zaliczamy:

- tomografię ksenonową (xenon enhanced computed tomography **XeCT**),
- tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (single photon emission computed tomography **SPECT**),
- pozytronową tomografię emisyjną (positron emission tomography **PET**),
- spektroskopię bliskiej podczerwieni (*near infrared spectroscopy* **NIRS**),
- funkcjonalny rezonans magnetyczny (functional magnetic resonance imaging **fMRI**),
- przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską (*transcranial doppler* **TCD**).

Badania izotopowe (XeCT, SPECT, PET) umożliwiają ocenę autoregulacji przepływu mózgowego poprzez pomiar zmian CBF powstałych pod wpływem standaryzowanych bodźców (np. wahań pCO₂ lub pO₂). Metody te oparte są na rejestracji promieniowania gamma emitowanego przez izotopy promieniotwórcze (radiofarmaceutyki) podawane wziewnie lub dożylnie [46]. Najstarsza - tomografia ksenonowa polega na śledzeniu wymywania znacznika (ksenon-133) z naczyń mózgowia. Szybkość usuwania tego lipofilnego gazu (tak zwany klirens tkankowy) odpowiada wielkości przepływu mózgowego [46,47].

W badaniu SPECT przepływ mózgowy ocenia się poprzez pomiar emisji fotonów wydzielanych przez radioaktywny Technet-99m podany dożylnie przed badaniem. Ilość emitowanych fotonów jest względnym wyznacznikiem regionalnej perfuzji mózgowej mierzonej w odniesieniu do rejonów referencyjnych (najczęściej mózdzku lub przeciwnej półkuli mózgowej) [46,48].

Pozytronowa tomografia emisyjna umożliwia pomiar objętości krwi krążącej w mózgowiu. Objętość ta jest proporcjonalna do ilości pozytronów emitowanych przez izotopy (tlenu-15, węgla-11, azotu-13 oraz fluoru-18) wykorzystywane w badaniu PET. Krótka trwałość znacznika i jego wysoka cena ograniczają dostępność tej, jak i pozostałych metod izotopowych. Wadą tych metod jest ich niska rozdzielczość przestrzenna [49,50].

Za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni mierzy się zmiany stężenia oksy – i dezoksyhemoglobiny w naczyniach mikrokrażenia mózgowego. Stosunek stężenia wymienionych substancji odzwierciedla wartości CBF w powierzchniowych warstwach kory mózgowej [51].

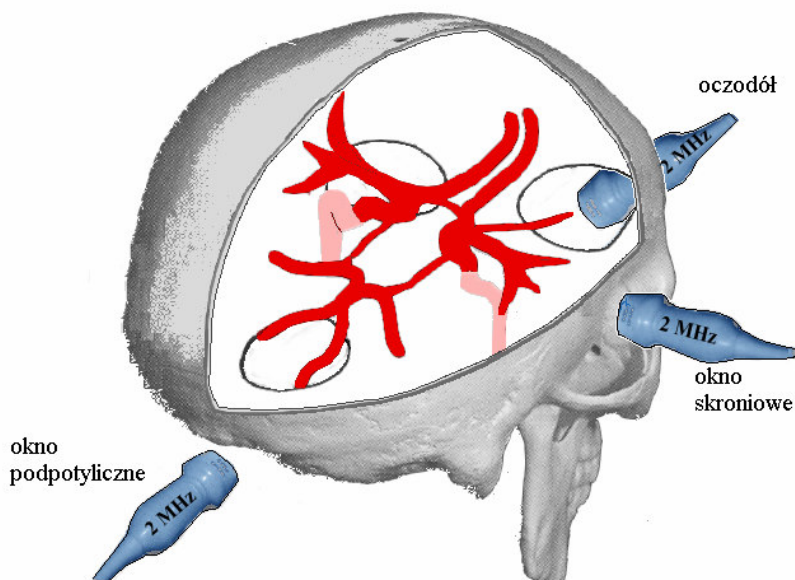
W badaniu funkcjonalnym rezonansem magnetycznym rejestruje się zmiany relaksacji czasów T1 i T2 pod wpływem przepływu krwi zakontrastowanej substancją paramagnetyczną (związkami gadolinu). Obrazowanie fMRI cechuje duża rozdzielczość przestrzenna oraz możliwość pomiaru CBF w głębokich warstwach kory mózgowej. Dzięki temu możliwe jest ukazanie regionalnych zmian CBF, wywołanych podczas zadań ruchowych lub poznawczych. Czas normalizacji przepływu po zaprzestaniu aktywacji zależy od sprawności mechanizmów autoregulacji przepływu mózgowego. Ograniczona rozdzielczość czasowa badania fMRI utrudnia dynamiczną ocenę zmian perfuzji mózgowej [52-53].

Wady tej pozbawione są przezczaszkowe badania ultrasonograficzne przepływu mózgowego (TCD). Poprzez analizę zmiany częstotliwości fali ultradźwiękowej odbitej od przemieszczających się krwinek można ocenić prędkość i kierunek przepływu krwi w naczyniach na podstawie mózgu. Pomiar następuje w czasie rzeczywistym (poniżej 1 sekundy). Badanie TCD umożliwia bezpośrednią ocenę przepływu tylko w naczyniach dużego kalibru, jednak niska cena badania, jego prostota i duża szybkość wykonania wpływają na jego dużą popularność [54].

1.2.3 Zastosowanie TCD w ocenie autoregulacji krążenia mózgowego

Przeznaczkowa ultrasonografia dopplerowska została wprowadzona do praktyki klinicznej przez norweskiego neurochirurga Rune Aaslida w 1982 roku. Zastosował on sondę generującą ultradźwięki o częstotliwości 2 MHz do nieinwazyjnej oceny parametrów krążenia w tętnicach podstawy mózgu u dorosłych [55]. Wcześniejsze próby badania struktur wewnątrzczaszkowych z zastosowaniem USG ograniczały się do badań przeciemięzkowych u dzieci, gdyż stosowane wówczas sondy wytwarzały ultradźwięki o wysokich częstotliwościach (7 MHz), które nie penetrowały skutecznie do wnętrza czaszki.

Celem zwiększenia przenikliwości ultradźwięków przez kości czaszki w badaniu TCD wykorzystuje się miejsca sieniowania kości oraz naturalne otwory kostne czaszki – tzw. „okna kostne”. Do oceny przepływów wewnątrzczaszkowych w obszarze unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej (tzw. krążenia przedniego, *anterior circulation*) stosuje się okno skroniowe oraz (opcjonalnie) badanie przez oczodół (okno przezoczodołowe). Do badania układu krążenia podstawno - kręgowego (tzw. krążenia tylnego, *posterior circulation*) służy okno podpotyliczne – przez otwór potyliczny wielki (Rysunek 5)[56].

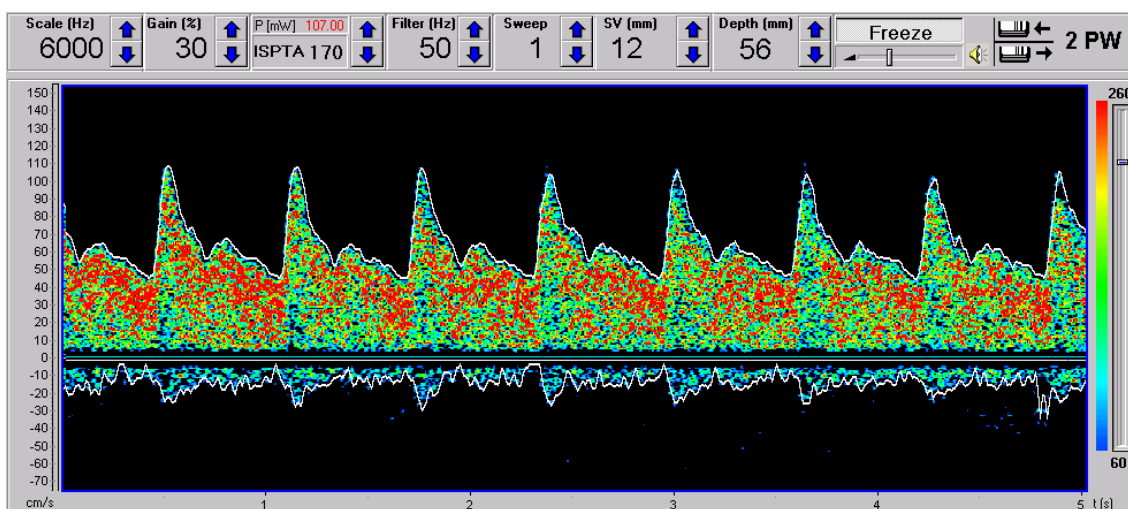


Rysunek 5 Okna kostne wykorzystywane w ultrasonografii przezczaszkowej

Ultrasonograficzna ocena przepływów wewnątrzczaszkowych obejmuje następujące metody [57,58]:

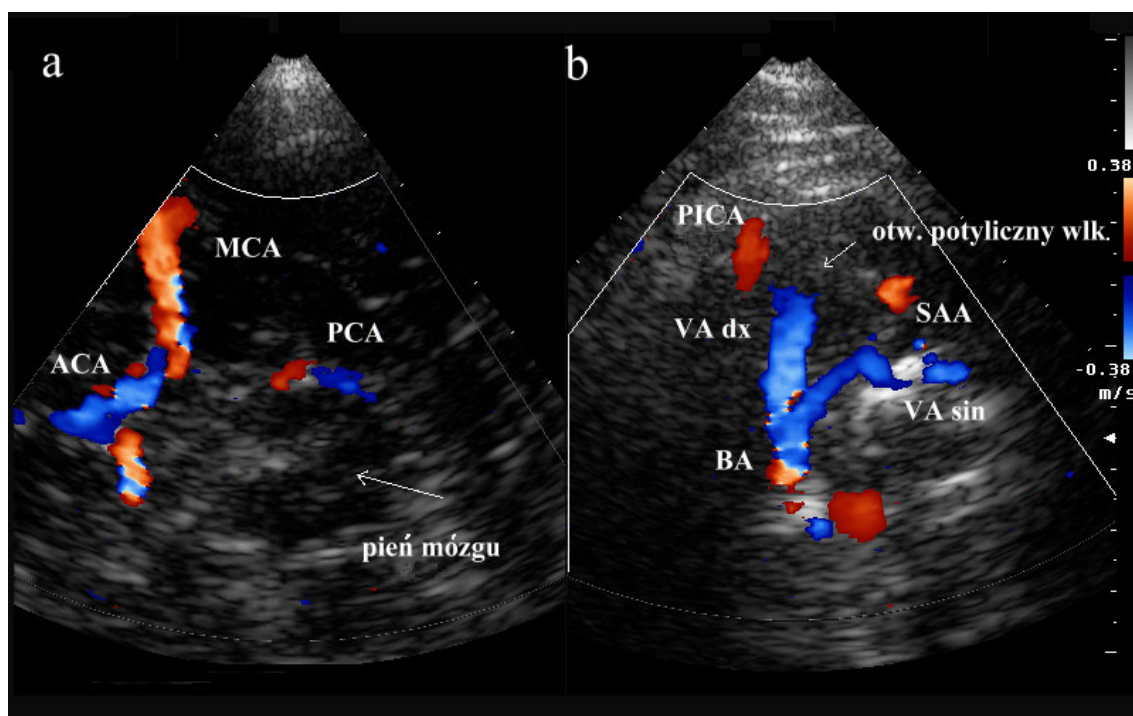
- przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską (doppler spektralny),
- przezczaszkową ultrasonografię dupleksową z kolorowym kodowaniem przepływu (*ang. transcranial color coded duplex TCCD*).

Za pomocą przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej obrazuje się prędkość przepływu krwi w naczyniu, wykorzystując tzw. efekt Dopplera. Zjawisko to polega na zmianie częstotliwości fali ultradźwiękowej odbitej od erytrocytów przemieszczających się w naczyniu krwionośnym. Stopień zmiany częstotliwości fali odbitej (w stosunku do wyemitowanej przez głowicę ultrasonografu) zależy od prędkości krwinki, co po matematycznym przetworzeniu umożliwia ocenę prędkości przepływu krwi w naczyniu. Ponieważ prędkości przemieszczania się krwinek w tętnicy nie są jednorodne, wynik badania prezentowany jest w formie tzw. spektrum przepływu dopplerowskiego (graficznej ilustracji rozkładu prędkości przepływu krwi w czasie cyklu pracy serca). Identyfikacji badanego naczynia dokonuje się na podstawie miejsca i kierunku przyłożenia sondy, głębokości pomiaru, kierunku przepływu krwi, kształtu spektrum dopplerowskiego oraz wykorzystania testów aktywacji (Rysunek 6).



Rysunek 6 Spektrum dopplerowskie przepływu krwi w proksymalnym (M1) odcinku tętnicy mózgu środkowej (MCA): głębokość pomiaru 56 m, spektrum niskooporowe, kierunek przepływu do sondy (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Multi Dop T2 DWL)

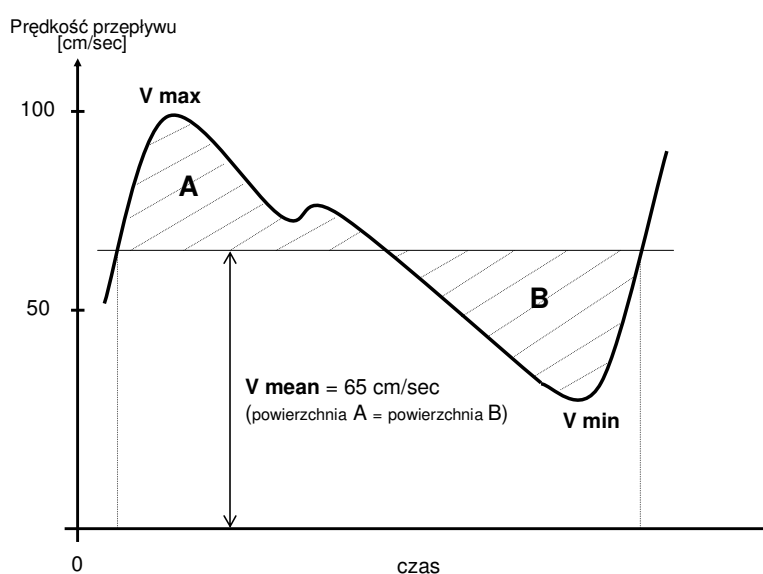
Przeznaczskowa ultrasonografia dupleksowa z kolorowym kodowaniem przepływu (TCCD) umożliwia przedstawienie przebiegu naczynia, średniej prędkości oraz kierunku przepływu krwi za pomocą obrazu kolorowego o określonym natężeniu koloru. Zwykle wykorzystuje się kolor czerwony (dla oznaczenia przepływu do sondy) i niebieski (przepływ od sondy). W zależności od średniej prędkości przepływu zmienia się wysycenie koloru (jasność rośnie wraz ze wzrostem prędkości przepływu). Naczynia uwidocznione są w obrębie otaczających ich struktur mózgu prezentowanych w skali szarości (ang. *brightness mode* **B-Mode** -). Połączenia w/w metod określa się mianem USG Dupleks (USG dopplerowskie z kolorowo zakodowanym przepływem + ultrasonografia dwuwymiarowa). Jej zastosowanie ułatwia badanie oraz identyfikację naczyń (Rysunek 7).



Rysunek 7 Przeznaczskowa ultrasonografia dupleksowa z kolorowym kodowaniem przepływu (TCCD)
a) badanie przez okno skroniowe: MCA t.mózgu środkowa, ACA t.mózgu przednia, PCA t.mózgu tylna,
b) badanie przez okno podpotyliczne: VA t.kręgową, BA t.podstawną, PICA t. mózdzku tylna dolna, SAA t. rdzeniową przednią
(wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Technos ESAOTE)

Badanie TCD umożliwia rejestrację następujących parametrów przepływu krwi [57]:

- maksymalnej prędkości skurczowej przepływu krwi
(ang. maximal velocity **V max**),
- prędkości minimalnej (końcowo-rozkurczowa)
(ang. minimal velocity **V min**),
- prędkości średniej (ang. mean velocity **V mean**), liczonej przez oprogramowanie rejestrujące aparatu dopplera podczas cyklu pracy serca (Rysunek 8),
- wskaźnika pulsacyjności Goslinga (ang. pulsacity index **PI**)
obliczanego ze wzoru $PI = V \text{ max} - V \text{ min} / V \text{ mean}$ [59],
- wskaźnika oporności Pourcelota (ang. resistance index **RI**)
obliczanego ze wzoru $PI = V \text{ max} - V \text{ min} / V \text{ max}$ [59].



Rysunek 8 Parametry spektrum przepływu rejestrowane w badaniu TCD

Przeznaczona ultrasonografia dopplerowska znalazła szerokie zastosowanie diagnostyczne, ponieważ jest metodą nieinwazyjną, prostą i tanią (Tabela I). Badanie to umożliwia uzyskanie parametrów przepływu w czasie rzeczywistym z dużą rozdzielczością czasową (poniżej 1 sekundy). TCD odgrywa znaczącą rolę w diagnostyce chorób naczyniowych OUN, a w szczególności udaru niedokrwiennego mózgu [60-62]. W badaniach naukowych TCD jest uznanym narzędziem oceny autoregulacji przepływu mózgowego w tym rezerwy wazomotorycznej tętnic wewnątrzczaszkowych [39].

Niedogodnością tej metody jest niska rozdzielczość przestrzenna [63]. Bezpośredni pomiar prędkości przepływu krwi możliwy jest tylko w naczyniach o dużej średnicy co wynika z właściwości fizycznych wiązki USG generowanej przez sondę 2 MHz. Zawęża to przestrzeń badawczą do dużych naczyń tętniczych podstawy czaszki oraz ich głównych, proksymalnych odgałęzień. Innym ograniczeniem zastosowania TCD może być brak okna kostnego (skroniowego). Zjawisko to występuje częściej u kobiet w okresie pomenopauzalnym, oraz u osób rasy czarnej. Utrudnia to ocenę przepływu w wewnątrzczaszkowych odgałęzieniach tętnicy szyjnej wewnętrznej u około 10 – 20 % populacji [64].

Tabela I Zastosowania kliniczne przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (wg Baumgartner R.W.: Handbook on neurovascular ultrasound. Karger 2006)

Ostra faza udaru niedokrwiennego mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • wykrycie miejsca zwężenia lub niedrożności tętnic mózgowia, • weryfikacja wczesnych zmian radiologicznych w obrazie TK mózgowia, • ocena wydolności krążenia obocznego, • ocena rokownicza i monitorowanie leczenia trombolitycznego, • wspomaganie leczenia trombolitycznego (sonotromboliza), • wykrywanie mikrozatorowości mózgowej,
Profilaktyka udaru mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostyka zatorowości paradoksalnej (przetwały otwór owalny), • ocena rezerwy naczyniowej u chorych z patologią naczyń wewnątrzczaszkowych, • monitorowanie parametrów przepływu u dzieci z anemią sierpowatokrwinkową,
Krwotoki wewnątrzczaszkowe	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostyka skurczu naczyniowego w przebiegu krwawienia podpajęczynówkowego, • monitorowanie wpływu wzrostu ciśnienia śródczaszkowego na przepływ mózgowy, • wykrywanie malformacji naczyniowych,
Diagnostyka śmierci pnia mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie zatrzymania krążenia w naczyniach mózgowych,
Badania neuropsychologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • ocena zmian przepływu w trakcie aktywacji umysłowej (TCD funkcjonalna),
Migrena	<ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie patologicznej reaktywności naczyń mózgowych,
Diagnostyka omdleń	<ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie CBF w trakcie prób pionizacyjnych.

W badaniach autoregulacji przepływu mózgowego TCD umożliwia ocenę:

- autoregulacji statycznej,
- autoregulacji dynamicznej,
- reaktywność wazomotorycznej.

Statyczna autoregulacja przepływu mózgowego dostosowuje parametry przepływu w tętnicach wewnątrzczaszkowych do stopniowych zmian ciśnienia tętniczego krwi. Brak zmian średniej prędkości przepływu w tętnicy mózgowia w reakcji na wzrost RR (np. po infuzji fenylefedryny) jest markerem efektywnej autoregulacji. Wzrost prędkości średniej świadczy o zaburzeniu jej funkcji. Ocenę ilościową autoregulacji statycznej umożliwia tak zwany wskaźnik autoregulacji statycznej (*static autoregulation indeks sARI*) [39]:

$$sARI = (V_{mean^2} - V_{mean^1}) / V_{mean^1} / (MAP^2 - MAP^1) / MAP^1$$

¹ wartości przed infuzją

² wartości po infuzji

MAP – średnie ciśnienie tętnicze, V mean - prędkość średnia

Innym sposobem badania autoregulacji statycznej jest pomiar korelacji zmian prędkości przepływu z fizjologicznymi wahaniami ciśnienia tętniczego. Wysokie współczynniki korelacji świadczą o braku stabilizacji perfuzji mózgowej [39].

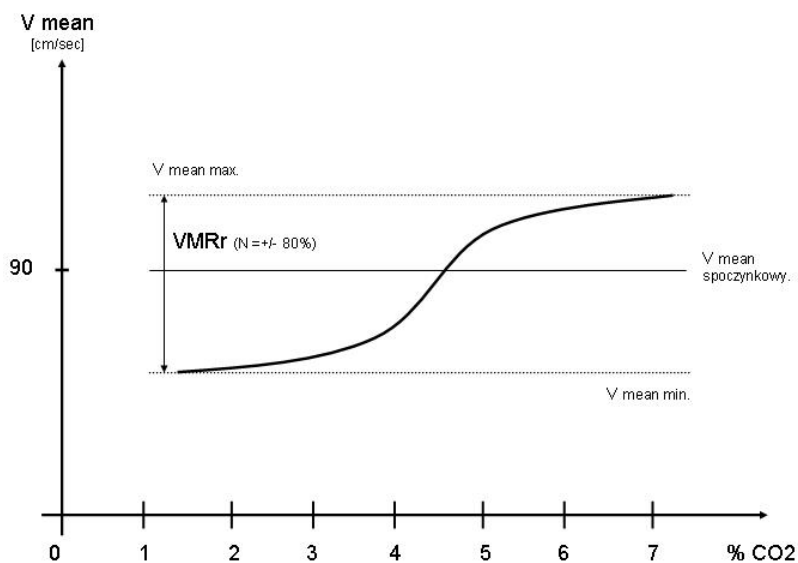
Autoregulacja dynamiczna określa zdolności adaptacji krążenia mózgowego do gwałtownych zmian RR. Mechanizm ten w warunkach laboratoryjnych wywołuje się poprzez indukowany i gwałtowny spadek RR, np. w trakcie testu pionizacji (*tilt test*), testu obarczenia baroreceptorów tętnicy szyjnej lub wykorzystując metodę mankietów uciskowych (*leg cuff method*) umieszczanych na kończynach, których gwałtowne odbarczenie (zwolnienie ucisku) powoduje łagodną hipotonię [39,65,66].

Miarą skuteczności mechanizmów autoregulacji jest czas upływający od spadku prędkości przepływu w badanej tętnicy do momentu normalizacji parametrów przepływu mózgowego oraz przesunięcie fazowe pomiędzy zmianą wartości ciśnienia krwi i prędkością przepływu krwi.

Reaktywnością wazomotoryczną (*vasomotore reactivity VMR*) nazywamy zmianę średnicy naczyń w odpowiedzi na działanie substancji wazoaktywnych. Związkiem rutynowo stosowanym w badaniach jest dwutlenek węgla. Ponieważ CO₂ wpływa głównie na naczynia mikrokrążenia mózgowego, dlatego też pomiar parametrów przepływu krwi w naczyniach koła Willisa wiernie odzwierciedla zmiany CBF pod wpływem wahań pCO₂ [67]. Pomiaru dokonuje się najczęściej w odcinku proksymalnym (M1) tętnicy mózgu środkowej, bowiem przez to naczynie przepływa około 80 % objętości krwi w półkuli mózgu.

Rezerwa wazomotoryczna naczyń (*vasomotor reactivity range VMRr*) to zakres pomiędzy maksymalnym i minimalnym przepływem wywoływanym zmianami pCO₂ [44,68]. Obniżona prężność CO₂ (hipokapnia) powoduje spadek V_{mean} do najniższych wartości. Górny zakres przepływu jest osiągany przy wzroście pCO₂ (hiperkapnia) (Rysunek 9). Do wywołania hipokapnii służy test pogłębionego oddechu (hiperwentylacji). Minimalizacja przepływu następuje wówczas po około 30 sekundach [69]. W celu maksymalizacji przepływu stosuje się różnorakie testy hiperkapnicze, z których najważniejsze to:

- oddychanie mieszaniną 95 % tlenu i 5 % CO₂ [39,44],
- oddychanie w obiegu zamkniętym (tzw. worek oddechowy) [70],
- test zatrzymania oddechu (Breath Holding test) [71,72],
- test z infuzją acetazolamidu [73,74].



Rysunek 9 Zależność rezerwy wazomotorycznej od stężenia dwutlenku węgla
V_{mean}-prędkość średnia

W celu standaryzacji wyników i uzyskania ich zadawalającej powtarzalności w testach oddechowych, należy monitorować końcowo-wydechowe stężenie pCO₂ (*end-tidial CO₂ concentration*) z pomocą kapnografu, a pomiary wykonywać w jednakowych warunkach otoczenia, wg stałego, uznanego protokołu.

Metodą komplementarną do badań z użyciem CO₂ jest ocena przepływu mózgowego po infuzji dożylniej L-argininy. Substancja ta jest substratem dla śródbłonkowej syntezy tlenku azotu (NO), który odpowiada za napięcie spoczynkowe ściany naczyń krwionośnych [75]. Podanie L-argininy powoduje wzrost prędkości przepływu krwi i zwiększenie reaktywności naczyń tętniczych na zmiany ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w surowicy [76].

Upośledzona rezerwa wazomotoryczna jest ważnym wyznacznikiem patologii krążenia mózgowego. Jej zmniejszenie stwierdzono w przypadku hemodynamicznie istotnych zwężeń tętnicy szyjnej wewnętrznej (zarówno objawowych jak bezobjawowych), udaru niedokrwienno mózgu, skurczu naczyniowego w przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego, genetycznie uwarunkowanej mikroangiopatii mózgowej, zespołów otępiennych, oraz urazów czaszkowo-mózgowych i chorób układu autonomicznego. Istnieje zależność VMRR od obciążenia najczęstszymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych OUN, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz palenie papierosów (Tabela II).

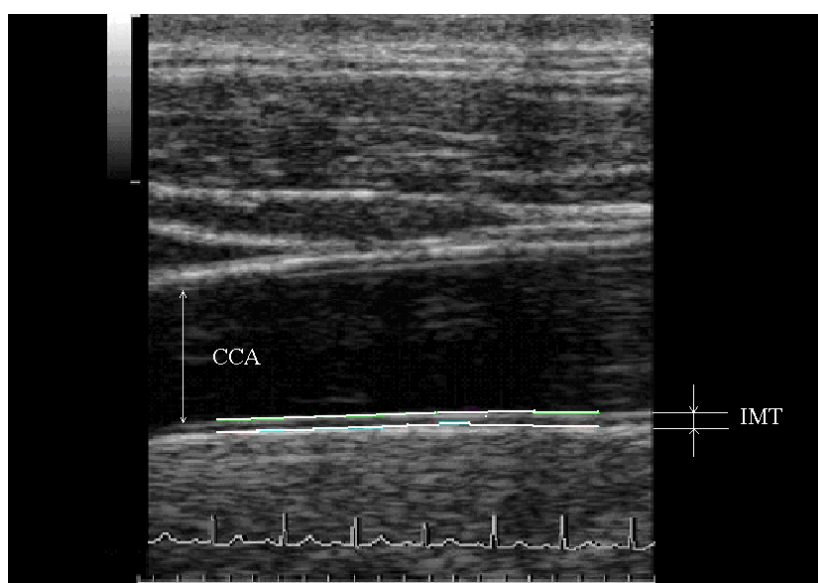
Tabela II Metody oceny rezerwy wazomotorycznej stosowane w praktyce klinicznej

Udar niedokrwienny mózgu	<ul style="list-style-type: none">• test z acetazolamidem [77],• test zatrzymania oddechu i test hiperwentylacji [78],• wentylacja mieszaniną 5 % CO₂ i 95 % O₂ [44],• infuzja L-argininy [79],
Bezobjawowa patologia tętnicy szyjnej	<ul style="list-style-type: none">• test z acetazolamidem [80],• test zatrzymania oddechu [81],• infuzja L-argininy [82],
Mikroangiopatia mózgowa	<ul style="list-style-type: none">• wentylacja mieszaniną 5 % CO₂ i 95 % O₂ [83],• infuzja L-argininy [79],
Nadciśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none">• infuzja L-Argininy [84],• wentylacja mieszaniną 5 % CO₂ i 95 % O₂ [85],• test hiperwentylacji [86],
Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none">• wentylacja mieszaniną 5 % CO₂ i 95 % O₂ [38],• test z acetazolamidem [37],
Hiperlipidemia	<ul style="list-style-type: none">• test z acetazolamidem [87],
Uzależnienie od nikotyny	<ul style="list-style-type: none">• test zatrzymania oddechu [88],
Zespoły otępienne	<ul style="list-style-type: none">• test zatrzymania oddechu [89],
Skurcz naczyniowy w przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego	<ul style="list-style-type: none">• wentylacja mieszaniną 5 % CO₂ i 95 % O₂ [90],
Urazy czaszkowo mózgowe	<ul style="list-style-type: none">• test hyperwentylacji [91],
Malformacje naczyniowe	<ul style="list-style-type: none">• oddech w obiegu zamkniętym (worek oddechowy) [70].

1.3 Wpływ morfologii kompleksu błona środkowa-śródbłonek na reaktywność naczyń mózgowych

Przepływ w naczyniach domózgowych wpływa na hemodynamikę krążenia mózgowego, w tym na mechanizmy jego autoregulacji. Zmiany przepływu w tętnicach wewnątrzczaszkowych są podstawowym zjawiskiem kompensacyjnym, występującym w przypadku obecności zwężeń hemodynamicznie istotnych lub niedrożności tętnic domózgowych [60,62]. Liczni autorzy przedstawiają dowody na upośledzenie autoregulacji przepływu mózgowego w przypadku istnienia patologii tętnicy szyjnej wewnętrznej [71,80,81]. Dlatego ocena przepływu w naczyniach domózgowych zewnątrzczaszkowych jest nieodzownym elementem poprzedzającym badanie TCD [58,62].

Badanie USG–B-mode tętnicy szyjnej wewnętrznej pozwala na uwidocznienie elementów budowy jej ściany, jak i procesów patologicznych toczących się w jej świetle (blaszek miażdżycowych, malformacji, skrzeplin). W badaniu tym oceniane są struktury anatomiczne ściany tętnicy- warstwy: środkowa (intima) i wewnętrzna (media). Ich ultrasonograficzny obraz nazywany jest kompleksem błona środkowa-śródbłonek (intima media complex **IMC**). Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (intima media thicknes **IMT**) obrazowana w skali szarości (*B-Mode*) uznawana jest za wykładnik zaawansowania procesu miażdżycowego [92]. W związku z lepszym kontrastem na granicy tkanek pomiaru IMT dokonuje się na tylnej ścianie tętnicy (Rysunek.10).



Rysunek 10 Kompleks błona środkowa-śródbłonek (IMT) tętnicy szyjnej wspólnej (CCA) (wykonano w Zakładzie Fizjologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Aloka 4000, ze zbiorów Zakładu)

Wykazano związek pomiędzy IMT a wiekiem, płcią, wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* **BMI**), ciśnieniem tętniczym krwi, poziomem lipidów w surowicy, zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, paleniem tytoniu i nadużywaniem alkoholu [93]. Pogrubienie IMT stwierdza się u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, chorobą wieńcową a grubość IMT koreluje z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo naczyniowych [94-96]. Wyniki badań z wykorzystaniem pomiaru prędkości fali tętna wykazują negatywny wpływ pogrubienia IMT na elastyczność naczyń [97].

Na podstawie analizy piśmiennictwa dotyczącego autoregulacji przepływu mózgowego można stwierdzić, że liczba doniesień podejmujących temat zależności pomiędzy grubością IMC a autoregulacją przepływu mózgowego jest niewielka. W nielicznych publikowanych opracowaniach nie wykazano dotychczas związku pomiędzy IMT a VMRr u pacjentów z udarem mózgu. Do podobnych wniosków dochodzi się przeglądając prace poświęcone temu zagadnieniu u chorych z cukrzycą typu II oraz osób z rodzinną hipercholesterolemią lub homocysteinurią [38,84,98]. Korelacja pomiędzy IMT a stopniem zachowania autoregulacji przepływu mózgowego u chorych z cukrzycą typu I nie był dotychczas omawiany w piśmiennictwie.

2 CELE PRACY

Cele rozprawy obejmują:

- Ocenę reaktywności wazomotorycznej (VMR) tętnicy mózgu środkowej przy pomocy przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej u chorych z cukrzycą typu I w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych,
- Badanie zależności VMR od czasu trwania, poziomu wyrównania oraz występowania powikłań cukrzycy u chorych z cukrzycą typu I,
- Porównanie wartości wskaźników pulsacyjności i oporności w grupie chorych z cukrzycą typu I oraz osób zdrowych,
- Porównanie grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) w obydwu badanych grupach oraz ocenę zależności pomiędzy IMT a VMR

3 MATERIAŁ BADAWCZY

Badanie przeprowadzono w okresie marzec 2004 – lipiec 2006 w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku oraz w Zakładzie Fizjologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Badaniem objęto 84 osoby: 55 pacjentów z cukrzycą typu I. oraz 29 zdrowych ochotników (grupa kontrolna). Chorych z cukrzycą rekrutowano z pośród pacjentów pozostających pod opieką Regionalnego Centrum Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

3.1 Charakterystyka grupy kontrolnej

Do badania włączono 29 zdrowych ochotników (15 kobiet i 14 mężczyzn), pracowników i studentów Akademii Medycznej w Gdańsku. Zastosowano następujące kryteria wykluczające: uzależnienie od nikotyny jak i substancji psychoaktywnych, przebyty poważny uraz głowy i ciąża, stosowanie terapii hormonalnej. Średni wiek dla tej grupy wynosił 31,2 lat, zakres wieku od 25 do 39 lat. Mediana wskaźnika masy ciała BMI wynosiła 23,2 kg/m² (zakres 20,07 -33,06).

3.2 Charakterystyka grupy chorych z cukrzycą

Grupę badaną stanowiło 55 osób z rozpoznaną cukrzycą typu I (36 kobiet i 19 mężczyzn). Kryterium wykluczenia stanowiły: choroby układu oddechowego, przebyty poważny uraz głowy, ciąża oraz objawy ogniskowe uszkodzenia OUN stwierdzone badaniem neurologicznym. Z badania wyłączono ponadto osoby zgłaszające incydent hipoglikemii w okresie poprzedzającego miesiąca. Z powodu obustronnego braku okna kostnego (skroniowego) z badania wykluczono 1 osobę. Celem standaryzacji wieku w obydwu grupach z badania wyłączono cukrzyków przekraczających 40 rok życia (10 osób). Średni wiek wynosił 31,9 lat (zakres 24 do 40) mediana BMI wynosiła 24,2 kg/m² (20,08 -33,51).

3.2.1 Czas trwania i przebieg cukrzycy

Średni czas trwania cukrzycy wynosił 15 lat (zakres od 3 do 30 lat). Wiek zachorowania średnio wyniósł 16,8 roku (od 3 do 28 lat). Zapotrzebowanie dobowe na insulinę wynosiło średnio 50 jednostek międzynarodowych (zakres 19-90 j.m.) a stężenie hemoglobiny glikowanej w surowicy (HbA1C) średnio 7,9 (od 5,9 do 11,9) (Tabela III).

Tabela III Czas trwania i przebieg cukrzycy

	Średnia	Mediana	Odch.std	Minimum	Maksimum	test Shapiro-Wilka
wiek [lata]	31,9	32	4,21	24	40	W=0,97 p=0,26
wiek zachorowania [rok życia]	16,8	17	5,89	3	28	W=0,98 p=0,41
czas trwania cukrzycy [lata]	15	14	6,05	3	30	W=0,98 p=0,48
HbA1C [%]	7,9	7,8	1,19	5,9	11,9	W=0,93 p=0,003
dobowe zapotrzebowanie na insulinę [j.m./dobę]	50	50	14,63	19	90	W=0,97 p=0,36

3.2.2 Występowanie powikłań narządowych cukrzycy

Mikroangiopatia cukrzycowa występowała u 28 osób (50,9 %): u 25 pacjentów retinopatia cukrzycowa (46 %), u 7 chorych nefropatia cukrzycowa (12,9 %). Chorzy z mikroangiopatią charakteryzowali się znamienne dłuższym czasem trwania choroby w stosunku do chorych bez mikroangiopatii (20 vs 14 lat, $p=0,02$), przy porównywalnym wieku badanych chorych (31,6 vs 32,3; $p = 0,4$). Proporcja płci nie różniła się w grupach chorych z obecnością i brakiem powikłań mikroangiopatycznych (χ^2 NW 3,9 ; $p=0,07$).

Objawy neuropatii cukrzycowej, potwierdzonej badaniami elektrofizjologicznymi zgłaszało 8 osób (14%).

W grupie cukrzyków nie stwierdzono występowania klinicznej manifestacji makroangiopatii cukrzycowej: jawnej choroby wieńcowej, stopy cukrzycowej ani hemodynamicznie istotnych zwężeń w obrębie tętnic szyjnych i kręgowych (Tabela IV).

Tabela IV Powikłania narządowe cukrzycy

	Ilość osób	%
retinopatia	25	46,0
nefropatia	7	12,9
stopa cukrzycowa	0	0,0
neuropatia	8	14,0
choroba wieńcowa	0	0,0
zwężenia tętnic domózgowych	0	0,0

3.2.3 Występowanie schorzeń współistniejących

U 9 chorych z cukrzycą stwierdzono obciążenie nadciśnieniem tętniczym (11 %), które leczono farmakologicznie (inhibitorem konwertazy angiotensyny). Palenie tytoniu zgłaszało 12 chorych (22,6 %). Hiperlipidemię (cholesterol całkowity powyżej 175 mg/dl) stwierdzano u 36 osób (68%). Przy rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz hiperlipidemii stosowano zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [99]. Występowanie schorzeń współistniejących przedstawiono w Tabeli V.

Tabela V Schorzenia współistniejące w grupie chorych z cukrzycą

	Ilość osób	%
nadciśnienie tętnicze	6	11
palenie tytoniu	12	22,6
hiperlipidemia	36	68

4 METODYKA BADANIA

4.1 Protokół badania

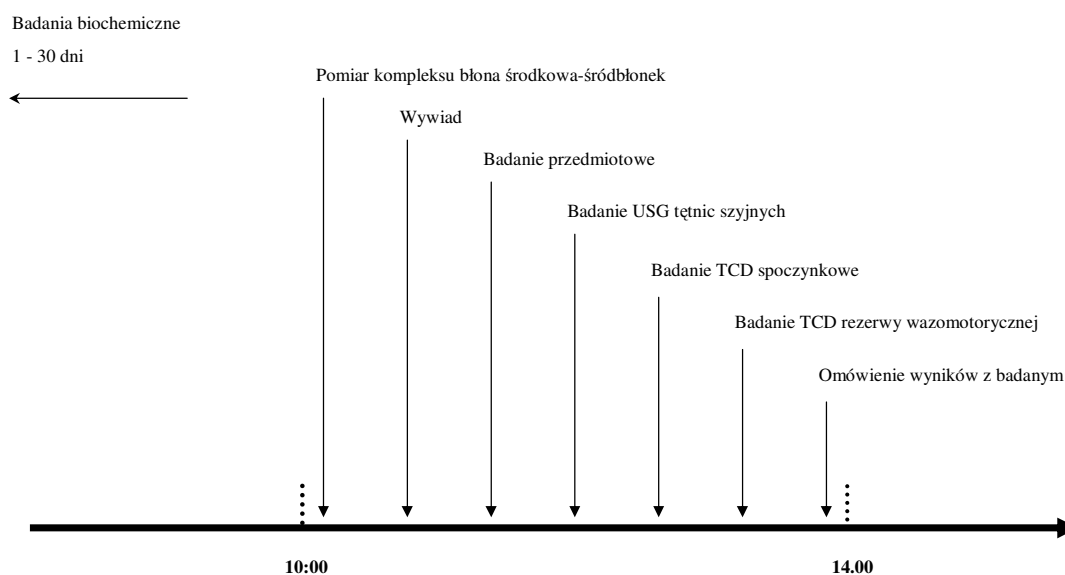
Protokół badania uzyskał pozytywną ocenę Komisji Etycznej (NKEBN/3/2005). Do badania włączono osoby, które po zapoznaniu się z protokołem podpisywały zgodę na uczestnictwo w badaniu. Badania wykonywano w jednakowej porze dnia (w godzinach 10.00-14.00) (Rysunek 11). Ochotników proszono o powstrzymanie się od picia kawy i palenia papierosów, zlecono unikanie deprywacji snu i spożycie posiłku przed badaniem.

Protokół badania grupy kontrolnej obejmował:

- wywiad na temat obciążeń chorobowych i nałogów,
- pomiar parametrów antropometrycznych (waga , wzrost),
- pomiar wartości spoczynkowych ciśnienia tętniczego krwi i akcji serca,
- badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych i kręgowych w odcinku zewnątrzczaszkowym,
- badanie ultrasonograficzne przezczaszkowe: spoczynkowe oraz pomiar rezerwy wazomotorycznej na tętnicach środkowych mózgu,
- ultrasonograficzny pomiar kompleksu błona środkowa-śródbłonek,
- przedstawienie osobie badanej uzyskanych wyników oraz ich interpretacja.

Ponad to protokół badania osób z cukrzycą obejmował:

- wywiad na temat przebiegu cukrzycy, jej powikłań (w oparciu o dokumentację medyczną chorego),
- zebranie wyników parametrów biochemicznych wykonanych w okresie 30 dni poprzedzających badanie,
- przedmiotowe badanie neurologiczne.



Rysunek 11 Schemat protokołu badania

4.1.1 Badanie przedmiotowe i podmiotowe

W trakcie badania podmiotowego uzyskano informacje na temat istniejących obciążeń chorobowych, ich przebiegu (czasu trwania, wyrównania i powikłań cukrzycy), nałogów, przebytych urazów oraz przyjmowanych leków (w tym dobowego zapotrzebowania na insulinę). Wywiad uzupełniono analizą dokumentacji chorych (w tym wyników badań dodatkowych) w Regionalnym Centrum Diabetologicznym Akademii Medycznej w Gdańsku.

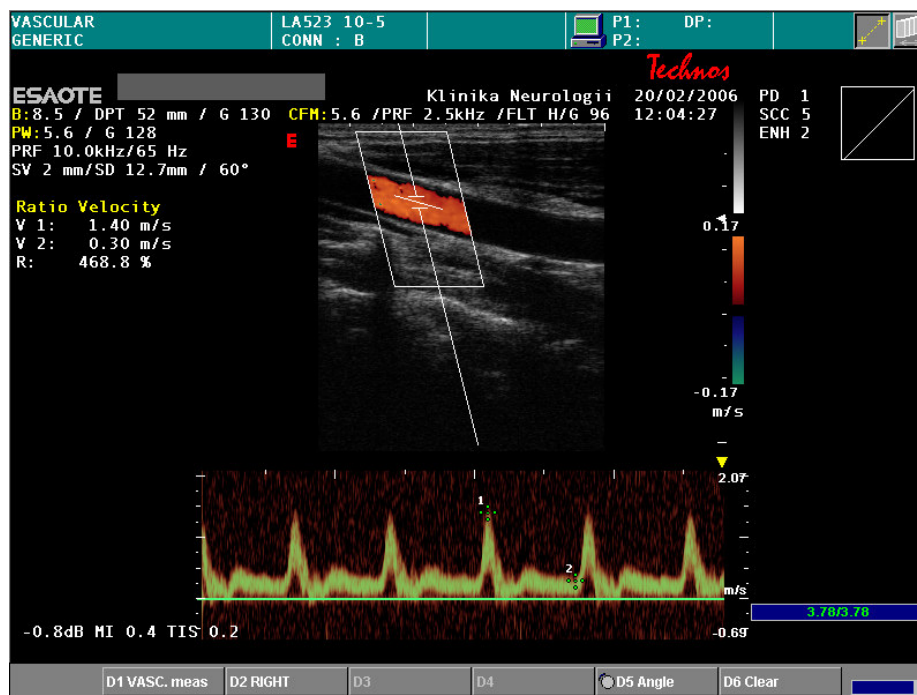
Podczas badania przedmiotowego oceniano parametry antropometryczne (waga wzrost), spoczynkowe wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz akcji serca (pomiar aparatem automatycznym OMRON 711 Matsusaka Co. Ltd. Japonia). Objawy ogniskowego uszkodzenia OUN wykluczono badaniem neurologicznym.

4.1.2 *Badania biochemiczne*

W grupie osób z cukrzycą oceniano dobowe wydalanie białka z moczem, badanie poziomu cholesterolu całkowitego oraz hemoglobiny glikowanej w surowicy krwi (HbA1c). Badania biochemiczne wykonywano w okresie miesiąca przed pomiarami przepływu mózgowego, w ramach wizyt pacjentów w Regionalnym Centrum Diabetologii AMG.

4.1.3 *Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych oraz pomiar grubości kompleksu błona śródkowa-śródbłonek*

Ocena ultrasonograficzna tętnic zewnątrzczaszkowych obejmowała obustronną ocenę tętnicy szyjnej wspólnej, tętnicy szyjnej wewnętrznej i zewnętrznej oraz tętnic kręgowych, w oparciu o standardy badania Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego 2005 roku [100]. Wszystkie badania wykonał autor pracy, w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku. Do badania użyto aparatu ESAOTE TECHNOS z sondą liniową (5,5-13 MHz), stosując częstotliwość średnią 5,6 MHz. Ustawienie ogniskowania było stałe, wzmocnienie obrazu ultrasonograficznego dobierano zgodnie z zasadą uzyskania minimalnych artefaktów w świetle naczynia (Rysunek 12).



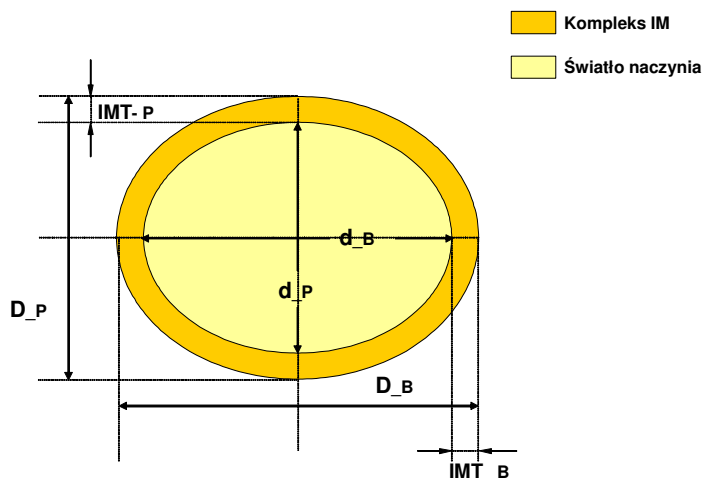
Rysunek 12 Badanie ultrasonograficzne tętnicy szyjnej wspólnej (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Technos ESAOTE)

Badania grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek wykonywano w Zakładzie Fizjologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Wszystkie badania przeprowadzono przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka 5000 wyposażonego w sondę liniową (5-10 MHz). W trakcie badania stosowano częstotliwość 10 MHz. Badanie przeprowadzano w pozycji leżącej z głową w osi ciała po okresie spoczynku. Ocenie poddano odcinek dystalny tętnicy szyjnej wspólnej w odległości od 1 do 3 cm od opuszki. Ustawienie ogniskowania było stałe. Wzmocnienie obrazu ultrasonograficznego dobierano zgodnie z zasadą uzyskania minimalnych artefaktów w świetle naczynia (od 50-60 dB). Obraz zapisywany był przy możliwie największym powiększeniu. Podstawą kwalifikacji zapisu do dalszego opracowania był odpowiednio dobrej jakości obraz kompleksu IMT na odcinku co najmniej 1 cm. W trakcie badania dążono też do możliwie równoległej pozycji głowicy względem ściany tętnicy szyjnej. Uwidaczniano obraz ścian tętnicy zarówno w projekcji przedniej jak i boczno-tylnej (Rysunek 13). Uzyskane obrazy ścian tętnicy szyjnej wspólnej były zapisywane do pamięci dyskowej urządzenia w chwili wystąpienia załamka R w rejestrowanym jednocześnie zapisie EKG.

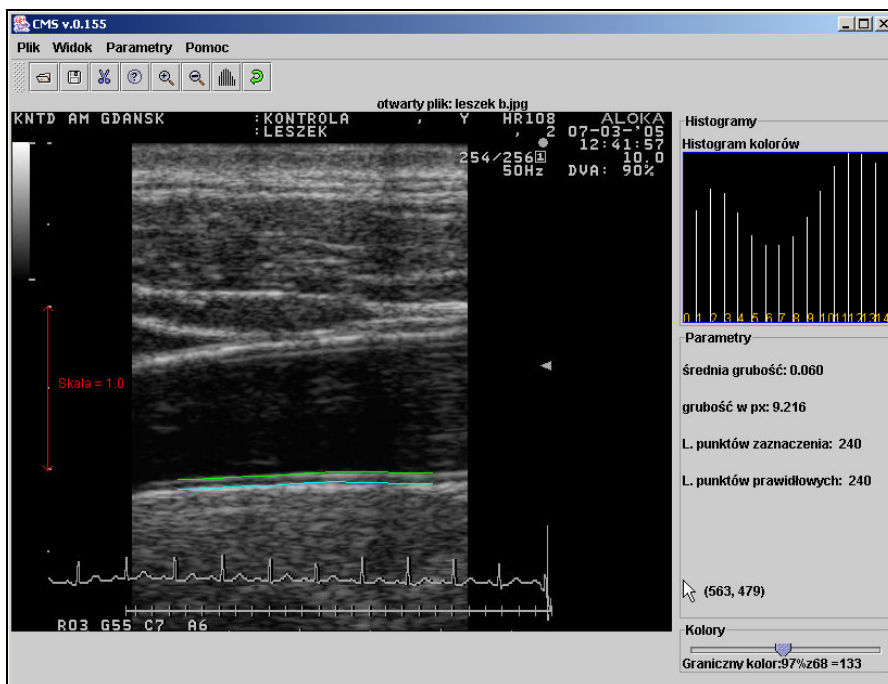
Oceny kompleksu błona środkowa - śródbłonek dokonywano przy pomocy specjalistycznego programu komputerowego Carotid Measure System (CMS). Został on opracowany w Zakładzie Fizjologii Klinicznej, we współpracy ze Sławomirem Nalezińskim i Tomaszem Ozimińskim, studentami Katedry Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej.

Opracowane algorytmy umożliwiały detekcję i pomiary grubości kompleksu IMT na podstawie analizy skali szarości wybranych fragmentów obrazów ultrasonograficznych zapisanych w formacie DICOM. Program pozwalał na szybkie i dokładne wykonanie wielokrotnych pomiarów grubości kompleksu błona środkowa - śródbłonek we wskazanym fragmencie obrazu (Rysunek 14). Pomiary kompleksu w obu tętnicach szyjnych wspólnych zostały przedstawione wraz z uwzględnieniem zastosowanych projekcji. Za ostateczną wartość IMT przyjęto wynik uśredniony dla 4 pomiarów (po 2 projekcje dla każdej strony).

Definicje wymiarów



Rysunek 13 Zasada wyznaczania wymiarów kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) przyjęta w badaniu
grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek w projekcji przednio-tylnej (IMT_P) i bocznej (IMT_B);
średnica światła naczynia w projekcji przednio-tylnej (d_P) i bocznej (d_B);
średnica światła naczynia z grubością kompleksu IM w projekcji przednio-tylnej (D_P) i bocznej (D_B).



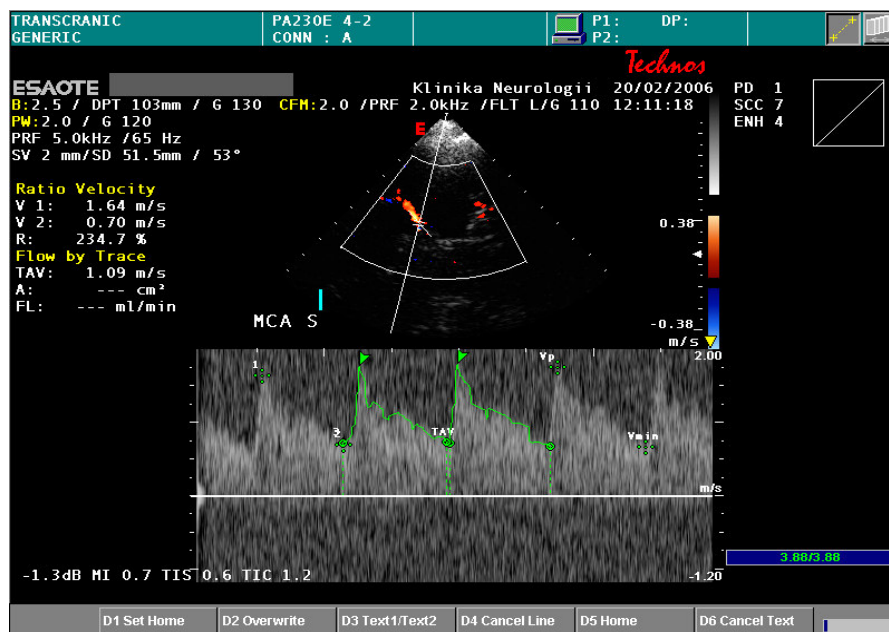
Rysunek 14 Okno robocze programu Carotid Measure System – graficzne przedstawienie rezultatu działania algorytmu oraz podanie wartości średniej IMT (0.060 cm)

4.1.4 Badanie spoczynkowych parametrów przepływu w naczyniach koła Willisa

Badanie USG przezczaszkowe wykonywano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku. Analizy przepływu dokonywał jeden, ten sam diagnosta (autor).

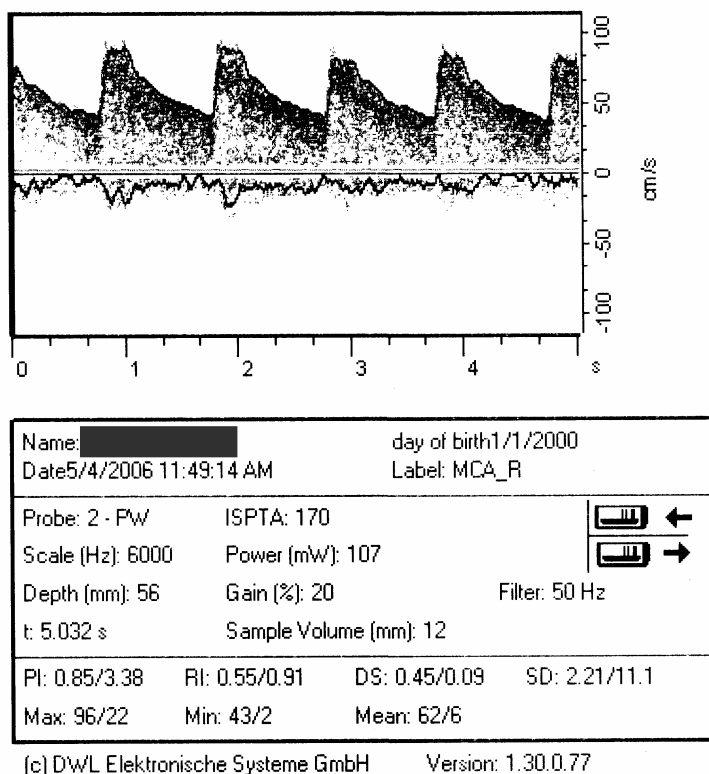
W pierwszym etapie wykonywano badania z Kolorowym Kodowaniem Przepływu mające na celu wykluczenia anomalii naczyniowych naczyń podstawy mózgu oraz uniknięcie pomiarów przepływu w odcinku M1 tętnicy mózgu środkowej o nieregularnym (zakrzywionym, ugiętym) przebiegu (Rysunek 15).

Badania TCCD wykonywano aparatem ESAOTE Technos (Włochy) z sondą sektorową (2-3,5 MHz). W obrazowaniu B-mode stosowano częstotliwość 2,5 MHz, do obrazowania przepływu stosowano częstotliwość 2 MHz. Wzmocnienie obrazu ultrasonograficznego dobierano zgodnie z zasadą uzyskania minimalnych artefaktów w świetle naczynia. Przy pomiarze prędkości przepływu dokonano korekcji kąta pomiaru. Badanie wykonywano w spoczynku, w pozycji leżącej. Obustronnie oceniano przepływ w tętnicy mózgu środkowej, przedniej i tylnej (okno skroniowe) oraz w wewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy kręgowej i tętnicy podstawnej (okno podpotyliczne). Badano kierunek i prędkości przepływu krwi (pomiar manualny Vmax, V min, V mean), kształt spektrum przepływu oraz przebieg naczyń tętniczych. Archiwizacji dokonano w pamięci stałej ultrasonografu oraz na dyskach CD.



Rysunek 15 Badanie USG Przezczaszkowe z Kolorowym Kodowaniem Przepływu (TCCD) z oceną spektrum przepływu odcinka (M1) tętnicy mózgu środkowej lewej (MCA S): głębokość pomiaru 51,5 mm, prędkość średnia 1,09 m/sec, kierunek przepływu do sondy (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Technos ESAOTE)

Kolejny etap stanowiła rejestracja i automatyczny pomiar parametrów spoczynkowych przepływu tętnicy mózgu środkowej, wykonywane przepływomierzem dopplerowskim Multi Dop T2 firmy DWL (Niemcy) z sondą pulsacyjną 2 MHz (doppler spektralny). Badanie wykonywano w pozycji siedzącej, przez okno skroniowe, po uprzednim wykluczeniu nieregularności przebiegu odcinka M1 tętnicy mózgu środkowej badaniem TCCD. U wszystkich badanych uzyskano obustronnie wyraźne widma prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu, umożliwiające automatyczny pomiar prędkości przepływu oraz wskaźników pulsacyjności i oporności przez oprogramowanie fabryczne będące na wyposażeniu przepływomierza (średnia z 5 sekund pomiaru, stała objętość próbki 12 mm). Rejestracji parametrów dokonywano w formie wydruków raportów urządzenia (Rysunek 16). W związku z wpływem asymetrii półkulowej na prędkości przepływu w tętnicy mózgu środkowej za podstawę do dalszych analiz uznawano średnią arytmetyczną pomiaru prędkości oraz wskaźników pulsacyjności i oporności dla obu tętnic mózgu środkowych [101].



Rysunek 16 Raport badania dopplerowskiego odcinka (M1) tętnicy mózgu środkowej prawej (MCA_S): głębokość pomiaru 56 mm, prędkość średnia 62 cm/sec, kierunek przepływu do sondy, rejestracja 5 sec. indeks pulsacyjności 0,85 , indeks oporności 0,55 (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku, aparatem Multi Dop T2 DWL)

4.1.5 Badanie rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej

Ocena rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej była przeprowadzana przy pomocy dwukanałowego przepływomierza dopplerowskiego Multi Dop T2 firmy DWL (Niemcy), wyposażonego w sondy monitorujące 2 MHz i opaskę mocującą głowice firmy DWL (doppler spektralny). Badanie wykonywano po okresie 15 minutowego spoczynku, w pozycji siedzącej. U wszystkich badanych uzyskano wyraźne widma prędkości przepływu w tętnicy środkowej mózgu, umożliwiające automatyczny pomiar parametrów (stała objętość próbki 10 mm). Rejestracji przepływu dokonano przy pomocy oprogramowania monitorującego MF Flow wersja 8,27 L (DWL Niemcy), umożliwiającego dwukanałowy zapis oraz późniejszą analizę danych w trybie off-line.

W badaniu zastosowano techniki fizjologicznej prowokacji reaktywności naczyń mózgowych na zmiany pCO₂. W celu uzyskania hipokapni stosowano test hiperwentylacji przez okres 2 minut. Test zatrzymania oddechu (ang. Breath Holding Test) przez okres 30 sekund służył wywołaniu hiperkapnii. Zgodnie ze standardami przytaczanymi w piśmiennictwie testy oddechowe wykonywano kolejno po sobie, w odstępie 4 minut niezbędnych do normalizacji parametrów przepływu [69,71]. W trakcie pomiaru monitorowano wartości stężenia CO₂ w powietrzu wydechowym (Et CO₂) w strumieniu bocznym (czujnik donosowi) za pomocą kapnografu Datex Normocap (Finlandia). Przed i po zakończeniu testu mierzono wartości ciśnienia tętniczego krwi i akcji serca ciśnieniomierzem automatycznym OMRON 711 (Matsusaka Co. Ltd. Japonia). Uzyskane parametry układu oddechowego i układu krążenia zapisywano w karcie pacjenta.

Minimalną wartość prędkości średniej przepływu (min. V mean) obliczano w trakcie ostatniego cyklu oddechowego hiperwentylacji (6 sekund). Maksymalną wartość prędkości średniej przepływu (max V mean) mierzono po zakończeniu zatrzymania oddechu, w okresie minimum 4 sekund o największej prędkości przepływu (pełne cykle pracy serca). Spoczynkową prędkość średnią (rest V mean) mierzono dla okresu 1 minutowej rejestracji przed rozpoczęciem testów oddechowych (Rysunek 17). Analizy zapisu i pomiaru prędkości dokonywano metodą manualną. Wynik uśredniano dla obu tętnic mózgu środkowych.

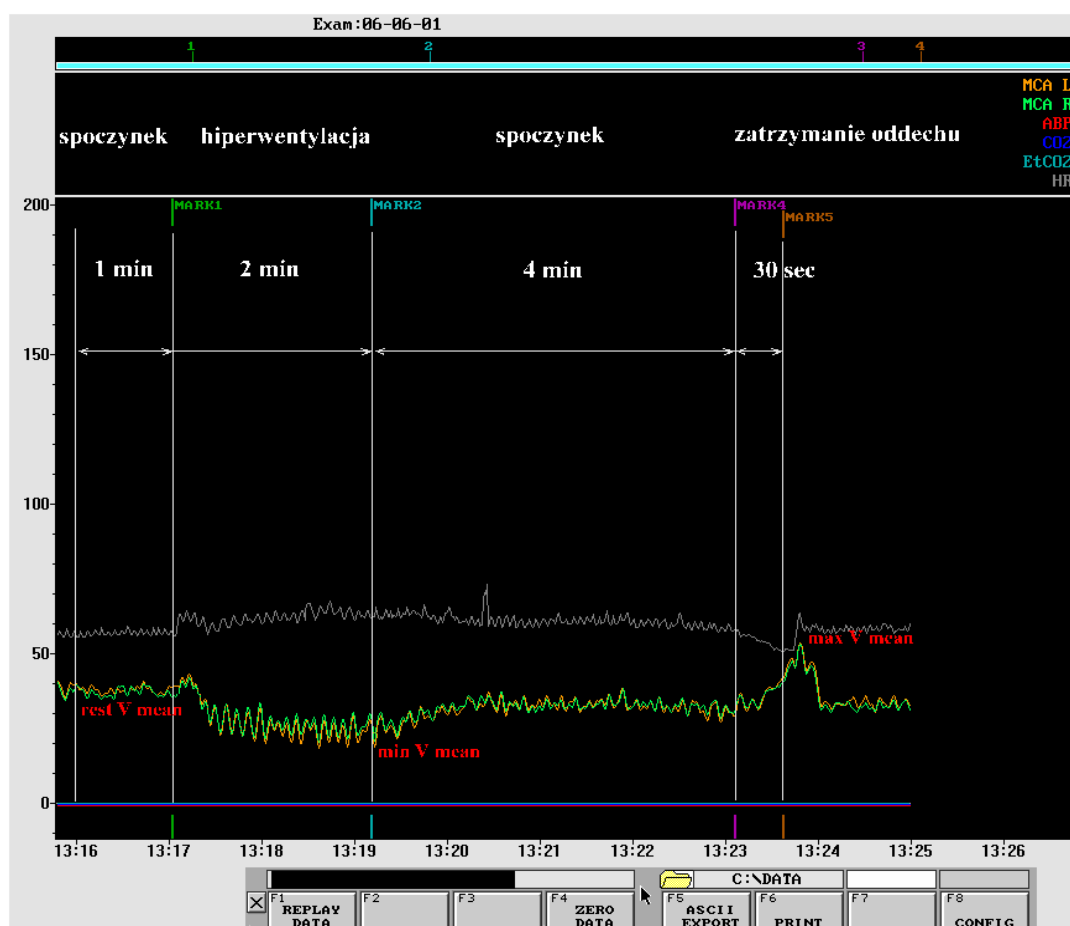
Wartość rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (**VMRr**) wyznaczono na podstawie wzoru [68,71,80,81]:

$$\text{VMRr} = (\max V \text{ mean} - \min V \text{ mean} / \text{rest V mean}) \times 100 \%$$

Ocenę fazy hiperkapnicznego zakresu reaktywności tętnicy mózgu środkowej uzupełniono o pomiar tzw. wskaźnika zatrzymania oddechu (*Breath Holding Index BHI*) wyliczanego ze wzoru [71,80,81]:

$$\text{BHI} = \{(\max V \text{ mean} - \text{rest V mean} / \text{rest V mean}) / 30\} \times 100$$

W celu standaryzacji zastosowanej metody w trakcie badania przeprowadzono ocenę powtarzalności pomiarów BHI i VMRr w grupie osób zdrowych (rozdział 5.1).



Rysunek 17 Raport zbiorczy rejestracji prędkości przepływu w tętnicach mózgu środkowych w trakcie testów hiperwentylacji i zatrzymania oddechu (wykonano w Pracowni Ultrasonografii Dopplerowskiej Kliniki Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku aparat MultiDop T2 DWL, program MF Flow ver. 8,27L)
rest V mean spoczynkowa prędkość średnia
min V mean minimalna prędkość średnia
max V mean maksymalna prędkość średnia

4.2 Metody oceny statystycznej

Analizę statystyczną zebranych danych wykonano z pomocą programu statystycznego STATISTICA wersja 7.1 StatSoft Inc, 2005. W przypadku braku występowania rozkładu normalnego badanych zmiennych (weryfikowanego testem Shapiro – Wilka) do porównań wartości grupowych stosowano statystyki nieparametryczne: test U-Manna Whitney’a oraz test ANOVA Kruskalla-Wallisa. Porównanie wartości charakteryzującym się rozkładem normalnym wykonano z pomocą testu t–Studenta. Zależności między zmiennymi badano testem analizy korelacji rang Spearmana oraz testem Chi - kwadrat. Za statystycznie istotny uznawano poziom istotności $p < 0,05$.

4.3 Finansowanie badań

W realizacji przedstawionego protokołu badań wykorzystano środki finansowe przyznane przez Akademię Medyczną w Gdańsku (grant KBN nr W-753).

5 WYNIKI

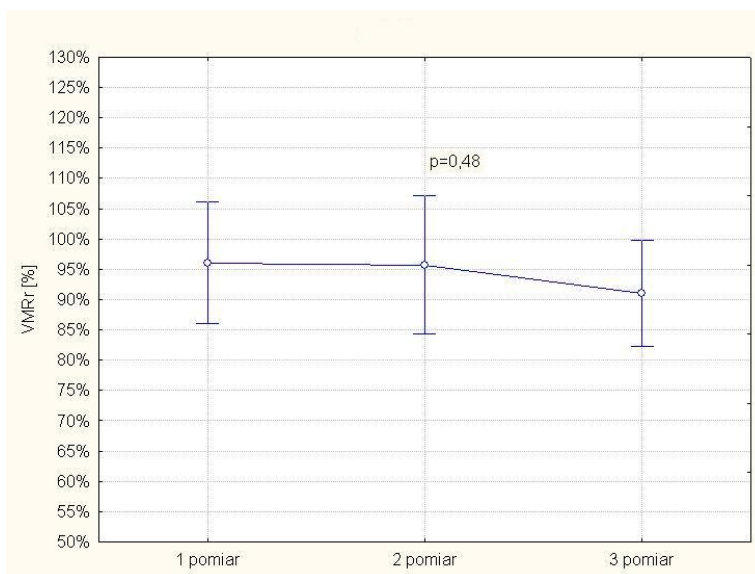
5.1 Powtarzalność pomiarów

Powtarzalność pomiarów rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr) oceniano w grupie 11 zdrowych ochotników, na podstawie 3 następujących po sobie pomiarów, wykonanych przez 1 obserwatora według protokołu badania. Analizy przeprowadzono dla średniej wartości VMRr oraz BHI uzyskanych dla obu tętnic mózgu środkowych. W analizie statystycznej zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy ($p=0,48$) pomiędzy wartościami średnimi VMRr w poszczególnych cyklach pomiarowych (Rysunek 18). Różnica pomiędzy wartościami średnimi VMRr wyznaczona dla każdego cyklu pomiarów a wartością średnią VMRr z wszystkich 3 cykli pomiarowych (94,2%) nie przekraczała 4 % (Tabela VI).

Tabela VI Wyniki powtarzanych pomiarów rezerwy wazomotorycznej (VMRr) (objaśnienia w tekście)

	VMRr średnia	Błąd standardowy	Przedział ufności (-95 % +95 %)	procentowe odchylenie od średniej
1 pomiar	96,0 %	0,04	86,0 - 106,0	+ 1,9 %
2 pomiar	95,7 %	0,05	84,3 - 107,0	+ 1,8 %
3 pomiar	90,9 %	0,04	82,2 - 99,7	- 3,3 %
średnia	94,2 %	0,04	85,8 - 102,6	

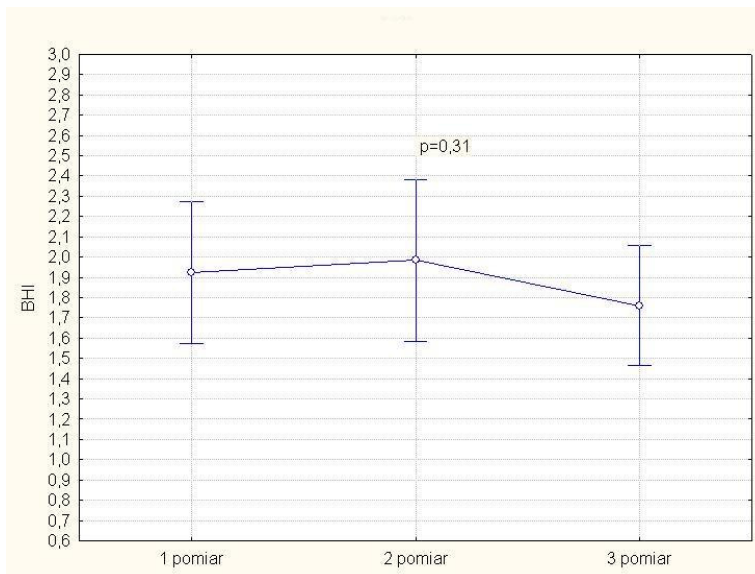


Rysunek 18 Powtarzalność pomiarów rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr)

Ten sam schemat zastosowano do oceny powtarzalności pomiarów wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI), nie wykazując statystycznie istotnej różnicy pomiędzy poszczególnymi pomiarami ($p=0,31$) (Rysunek 19). Różnica pomiędzy wartościami średnimi BHI wyznaczona dla każdego cyklu pomiarów a wartością średnią BHIz wszystkich 3 cykli pomiarowych (1,89) nie przekraczała 7 % (Tabela VII).

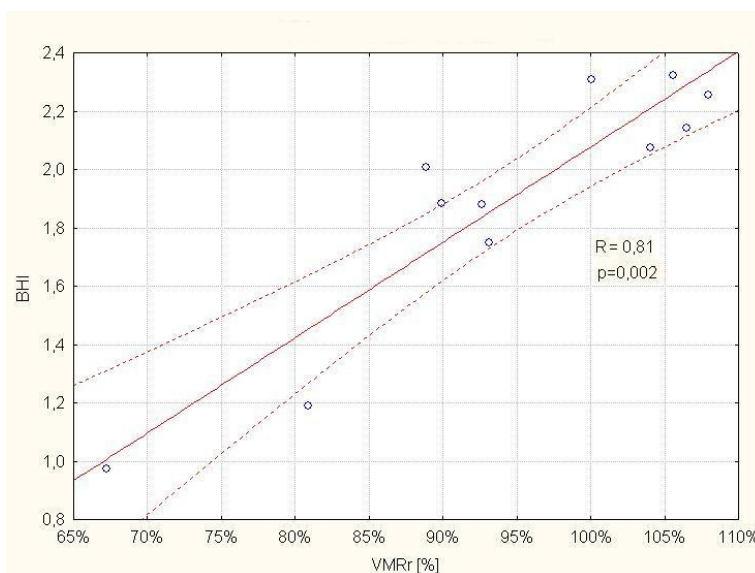
Tabela VII Wyniki powtarzanych pomiarów wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) (objaśnienia w tekście)

	BHI średnia	Błąd standardowy	Przedział ufności (-95 % + 95 %)	procentowe odchylenie od średniej
1 pomiar	1,92	0,16	1,57-2,28	+ 1,6 %
2 pomiar	1,98	0,18	1,58-2,38	+ 4,8 %
3 pomiar	1,76	0,13	1,46-2,06	- 6,8 %
średnia	1,89	0,13	1,59-2,19	



Rysunek 19 Powtarzalność pomiarów wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI)

Analiza zależności pomiędzy uśrednionymi wartościami 3 pomiarów rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej i wskaźnika zatrzymania oddechu wykazała statystyczną istotność w teście korelacji rang Spearmana ($r=0,81$; $p=0,002$) (Rysunek 20). Statystycznie istotna zależność wartości VMRr i BHI występowała również w poszczególnych cyklach pomiarowych (odpowiednio w pierwszym $r=0,82$; $p=0,002$, w drugim $r=0,87$; $p<0,001$ i w trzecim cyklu $r=0,88$; $p=0,001$).



Rysunek 20 Wykres rozrzutu dla rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI).

5.2 Charakterystyka i porównanie analizowanych zmiennych w badanych grupach

5.2.1 Dane antropometryczne

Grupę kontrolną stanowiło 15 kobiet i 14 mężczyzn, a grupę osób z cukrzycą 36 kobiet i 19 mężczyzn (Rysunek 21). Rozkład płci w obydwu grupach nie różnił się w sposób statystycznie istotny (χ^2 NW=1,48; $p=0,22$). Porównanie wieku (test t-Studenta) i wskaźnika masy ciała (test U-Manna Whitneya) w obu grupach nie wykazało statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela VIII).

Tabela VIII Porównanie danych antropometrycznych

	Średnia / <i>mediana</i> (minimalna-maksymalna)		p
	chorzy z cukrzycą	osoby zdrowe	
wiek [lata]	31,9 (24 -40)	31,2 (25-39)	0,41
BMI [kg/m ²]	24,2 (20-33,5)	23,2 (20-33)	0,17

5.2.2 Wartości spoczynkowe ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca

Wartości średnie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego oraz częstości akcji serca mierzone w warunkach spoczynku nie wykazywały statystycznie istotnej różnicy badanych grupach (Tabela IX).

Tabela IX Wartości spoczynkowe ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w badanych grupach

	średnia (minimalna-maksymalna)		p
	chorzy z cukrzycą	osoby zdrowe	
ciśnienie skurczowe [mm Hg]	120 (100-150)	120 (100-140).	0,65
ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	80 (68-98)	77 (60-94)	0,6
akcja serca [uderzeń/minutę]	73 (55 – 98)	69 (50 – 88).	0,3

5.2.3 Parametry spoczynkowe przepływu w tętnicy mózgu środkowej

Analizie statystycznej poddano zmienne:

- średnią prędkość przepływu w tętnicy mózgu środkowej (Vmean),
- wskaźnik pulsacyjności (PI),
- wskaźnik oporności (RI).

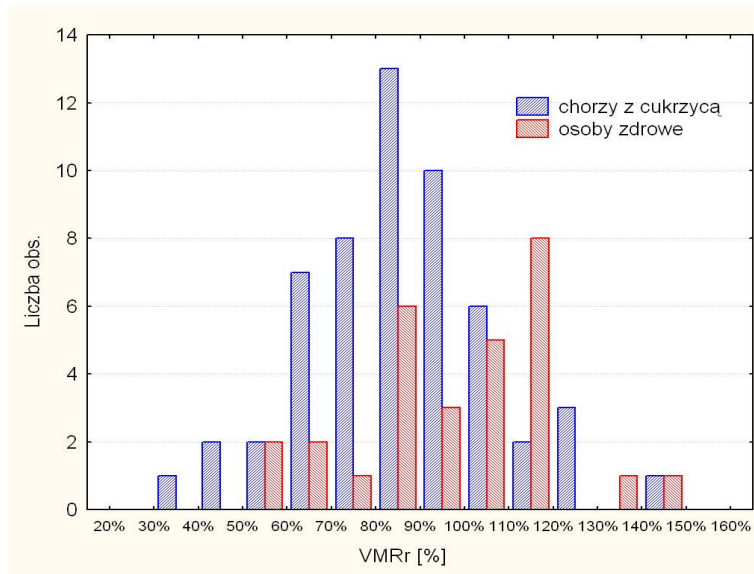
Z powodu jednostronnego braku okna kostnego u 5 osób parametry określono wyłącznie dla przeciwstronnej tętnicy mózgu środkowej. W pozostałych przypadkach uśredniano wartość pomiaru uzyskaną dla tętnicy lewej i prawej. Powyższe parametry nie różniły się w sposób statystycznie istotny w badanych grupach (Tabela X).

Tabela X Parametry spoczynkowe przepływu w tętnicy mózgu środkowej

	średnia / <i>mediana</i> (minimalna-maksymalna)		p
	chorzy z cukrzycą	osoby zdrowe	
prędkość średnia [cm/sec]	60,7 (35,7 - 106,5)	57,3 (36,8 - 85,9)	0,17
wskaźnik pulsacyjności	0,88 (0,61 - 1,32)	0,92 (0,67 - 1,20)	0,19
wskaźnik oporności	0,55 (0,44 - 0,75)	0,57 (0,49 - 0,69).	0,08

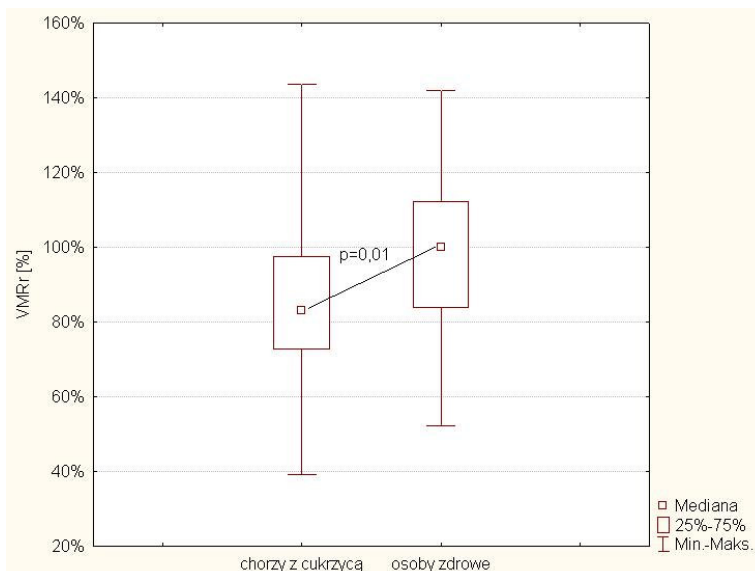
5.2.4 Reaktywność wazomotoryczna tętnicy mózgu środkowej

Analiza rozkładu rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej wskazuje na istotne przesunięcie rozkładu zmiennej opisującej wartość rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej u chorych z cukrzycą względem dystrybucji opisywanej u osób zdrowych (Rysunek 21).



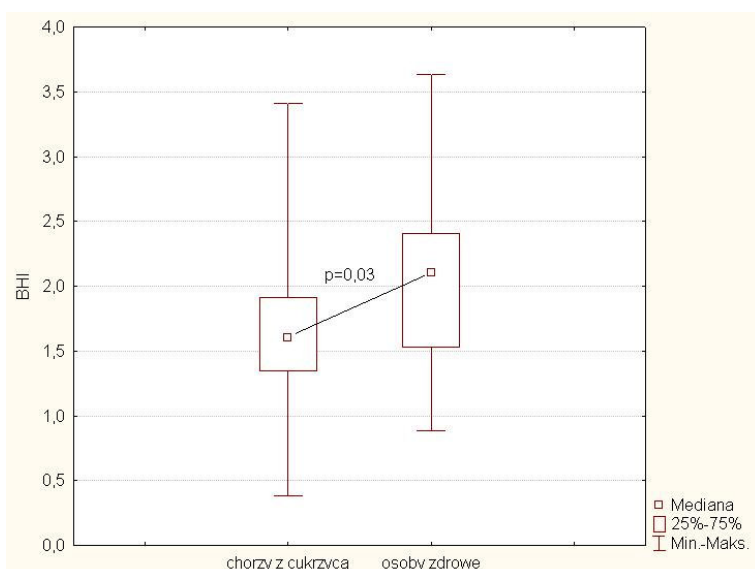
Rysunek 21 Histogram rozkładu wartości rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMR r)

Mediana wartości rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej u chorych z cukrzycą wynosiła 82,9 % (38–143%) i była niższa niż u osób zdrowych, u których wynosiła 100 % (52-142%). Różnica ta, oceniana za pomocą testu U Manna-Whitneya była statystycznie istotna ($p=0,01$)(Rysunek 22).



Rysunek 22 Różnica rezerwy wazomotorycznej (VMRr) pomiędzy badanymi grupami

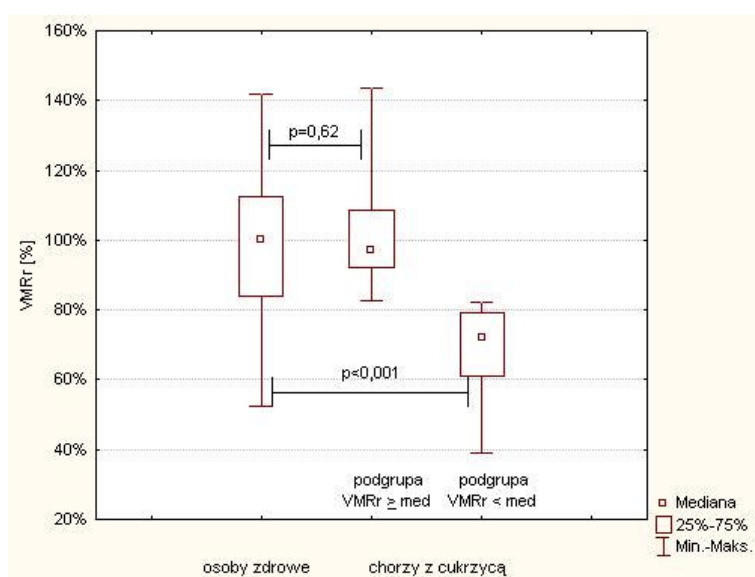
Również mediana wskaźnika zatrzymania oddechu była znamienne niższa ($p=0,03$) u chorych z cukrzycą (mediana 1,6 zakres 0,38 – 3,41) niż w grupie kontrolnej (mediana 2,1 zakres 0,89-3,63)(Rysunek 23).



Rysunek 23 Porównanie wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) w badanych grupach

Kierując się stwierdzonymi różnicami w rozkładach VMRr w badanych grupach wśród chorych z cukrzycą wyróżniono dwie podgrupy w zależności od relacji wartości VMRr względem jej mediany dla ogółu pacjentów.

Wykazano istotną statystycznie różnicę wielkości VMRr pomiędzy grupą kontrolną a podgrupą chorych z cukrzycą (n=28) u których VMRr była mniejsza od mediany ($VMRr < med$) wyznaczonej dla całej grupy chorych na cukrzycę. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą kontrolną a podgrupą chorych scharakteryzowaną wartością VMRr większe lub równe mediany ($VMRr \geq med$)(n=27). (Rysunek 24).



Rysunek 24 Porównanie wartości rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr) pomiędzy osobami zdrowymi a podgrupami chorych wyodrębnionymi na podstawie stosunku do mediany VMRr

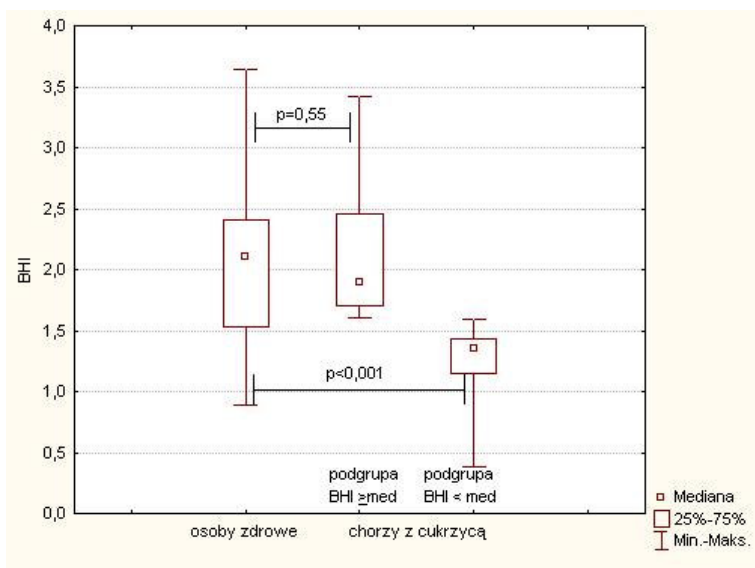
Wiek badanych, wiek zachorowania na cukrzycę i czas jej trwania oraz poziom HbA1c i dobowe zapotrzebowanie na insulinę nie różniły się w sposób statystycznie istotny w grupach chorych wydzielonych według mediany VMRr (Tabela XI).

Tabela XI Ocena parametrów cukrzycy w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie stosunku do mediany rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr)

	podgrupa VMRr \geq med n=28	podgrupa VMRr<med n=27	P
wiek [lata]	32,6 (24-40)	31,2 (25-39)	0,18
wiek zachorowania [rok życia]	17 (3-28)	16 (6-23)	0,22
czas trwania cukrzycy [lata]	15 (3-30)	15 (8-23)	0,85
HbA1C [%]	7,87 (5,9-11,9)	7,98 (6,1-10,8)	0,77
dobowe zapotrzebowanie na insulinę [j.m.]	49 (21-82)	50 (19-90)	0,95

Postępując w sposób analogiczny do uprzednio opisanego, wydzielono podgrupy chorych z cukrzycą, w których wartości wskaźnika zatrzymania oddechu były odpowiednio mniejsze (**BHI<med**)(n=27) i większe/równe (**BHI \geq med**)(n=28) od mediany w całej grupie chorych.

Wykazano istotną różnicę wielkości BHI pomiędzy podgrupą **BHI<med** a grupą kontrolną. Nie wykazano istotnej różnicy mediany wartości BHI w podgrupie **BHI \geq med** i grupie kontrolnej (Rysunek 25).



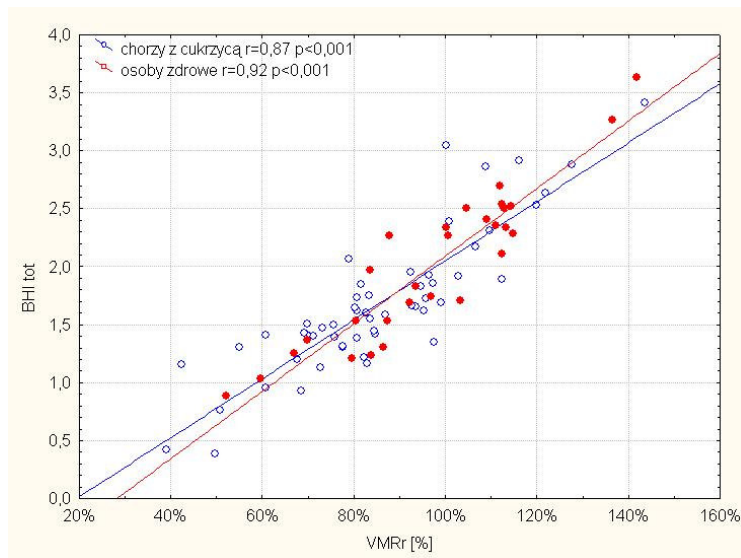
Rysunek 25 Porównanie wartości wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) pomiędzy osobami zdrowymi a podgrupami chorych wyodrębnionymi na podstawie stosunku do mediany BHI

Podgrupy chorych wyodrębnione według stosunku do mediany BHI dla całej grupy nie różniły się w sposób statystycznie istotny co do wieku, wieku zachorowania, czasu trwania i parametrów wyrównania cukrzycy (Tabela XII).

Tabela XII Ocena parametrów cukrzycy w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie stosunku do mediany wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI)

	podgrupa BHI>med n=28	podgrupa BHI<med n=27	P
wiek [lata]	32,8 (24 - 40)	31,0 (24 - 39)	0,10
wiek zachorowania [rok życia]	18 (3 - 28)	15 (3 - 26)	0,06
czas trwania cukrzycy [lata]	14 (3 - 30)	15 (3 - 29)	0,37
HbA1C [%]	7,99 (6,2 - 11,9)	7,85 (5,9 - 10,8)	0,64
dobowe zapotrzebowanie na insulinę [j.m.]	47 (19 - 82)	52 (21 - 90)	0,31

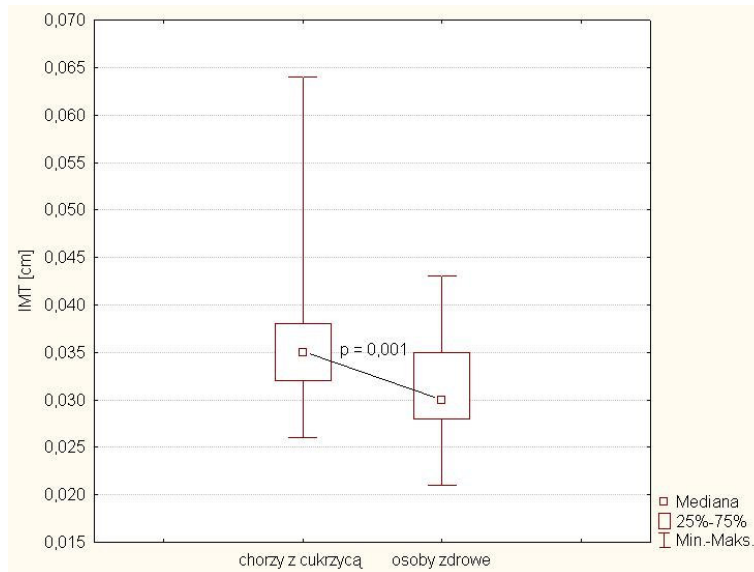
Statystycznie istotna zależność wartości VMRr i BHI, oceniana testem korelacji rang Spearmana, występowała zarówno w grupie osób zdrowych ($r=0,92$; $p<0,001$), jak i u chorych z cukrzycą ($r=0,87$; $p<0,001$) (Rysunek 26).



Rysunek 26 Korelacja wartości rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) w całej badanej populacji

5.2.5 Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek

U pacjentów z cukrzycą mediana grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek wyniosła 0,035 cm (0,026 – 0,064). Wartości mediany IMT w grupie kontrolnej były mniejsze (średnia 0,030 cm zakres 0,021 – 0,043), różnica ta była statystycznie istotna $p=0,001$ (Rysunek 26).



Rysunek 26 Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT)

5.3 Zależność pomiędzy reaktywnością wazomotoryczną tętnicy środkowej mózgu a pozostałymi zmiennymi

5.3.1 Grupa kontrolna

5.3.1.1 Dane antropometryczne

W grupie osób zdrowych nie wykazano istotnej korelacji w pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu a wiekiem i wskaźnikiem masy ciała (test korelacji rang-Spearmana). Również nie stwierdzono istotnej korelacji wskaźnika zatrzymania oddechu z danymi antropometrycznymi (Tabela XIII).

5.3.1.2 Wskaźniki pulsacyjności i oporności

Nie wykazano istotnego statystycznie związku wskaźnikami oporności i pulsacyjności z rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (test korelacji rang Spearmana) (Tabela XIII).

5.3.1.3 Kompleks błona środkowa-śródbłonek

Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy średnią grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek a wartościami rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej i wskaźnika zatrzymania oddechu (Tabela XIII).

Tabela XIII Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a pozostałymi parametrami ocenianymi u osób zdrowych

	wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	PI	RI	IMT [cm]
VMRr [%]	r= -0,26 p= 0,16	r= 0,05 p= 0,80	r= 0,25 p= 0,17	r= 0,31 p= 0,10	r= 0,08 p=0,68
BHI	r= -0,25 p= 0,19	r= 0,16 p= 0,41	r= 0,13 p= 0,51	r= 0,33 p= 0,08	r= -0,12 p =0,52

5.3.2 Chorzy z cukrzycą

5.3.2.1 Dane antropometryczne

U chorych z cukrzycą nie wykazano istotnej zależności między wiekiem i wskaźnikiem masy ciała a rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej jak również wskaźnikiem zatrzymania oddechu (Tabela XV).

Tabela XIV Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a danymi antropometrycznymi w grupie chorych z cukrzycą

	wiek [lata]	BMI [kg/m ²]
VMRr [%]	r=0,26 p=0,06	r=0,16 p=0,24
BHI	r=0,25 p=0,06	r=0,24 p=0,07

5.3.2.2 Czas trwania cukrzycy

Nie stwierdzono związku pomiędzy średnią czasu trwania cukrzycy jak i wieku zachorowania z wartościami VMRr i BHI (Tabela XV).

Tabela XV Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a czasem trwania cukrzycy i wiekiem zachorowania

	wiek zachorowania [lata]	czas trwania cukrzycy [lata]
VMRr [%]	r=0,12 p=0,34	r=0,07 p=0,61
BHI	r=0,17 p=0,20	r=0,01 p=0,91

5.3.2.3 Dane biochemiczne

Parametry biochemiczne: poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i poziom całkowity cholesterolu w surowicy nie wykazywały istotnej statystycznie korelacji z rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (Tabela XVI).

Tabela XVI Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a parametrami biochemicznymi (objaśnienia w tekście)

	HbA1c [%]	cholesterol całkowity [mg/dl]
VMRr [%]	r =0,00 p =0,96	r= -0,16 p= 0,23
BHI	r =0,16 p =0,21	r= -0,19 p= 0,15

Ocena częstości występowania hiperlipidemii w grupach chorych z wartościami **VMRr<med** i **VMRr≥med** nie wykazała istotnej statystycznie różnicy (χ^2 NW 0,62; p=0,43). Rozkład nasilenia hiperlipidemii nie różnił się także w sposób statystycznie istotny w grupach chorych z BHI powyżej i poniżej mediany (χ^2 NW 1,36; p=0,24)

5.3.2.4 Palenie tytoniu

Palenie tytoniu nie miało znamiennego statystycznie wpływu na wartości VMRr i BHI u chorych z cukrzycą. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy co do częstości występowania uzależnienia od nikotyny w podgrupach chorych wydzielonych wg mediany VMRr (χ^2 NW 0,03; p=0,85) i BHI (χ^2 NW 1,36; p=0,24).

5.3.2.5 Wskaźniki pulsacyjności i oporności

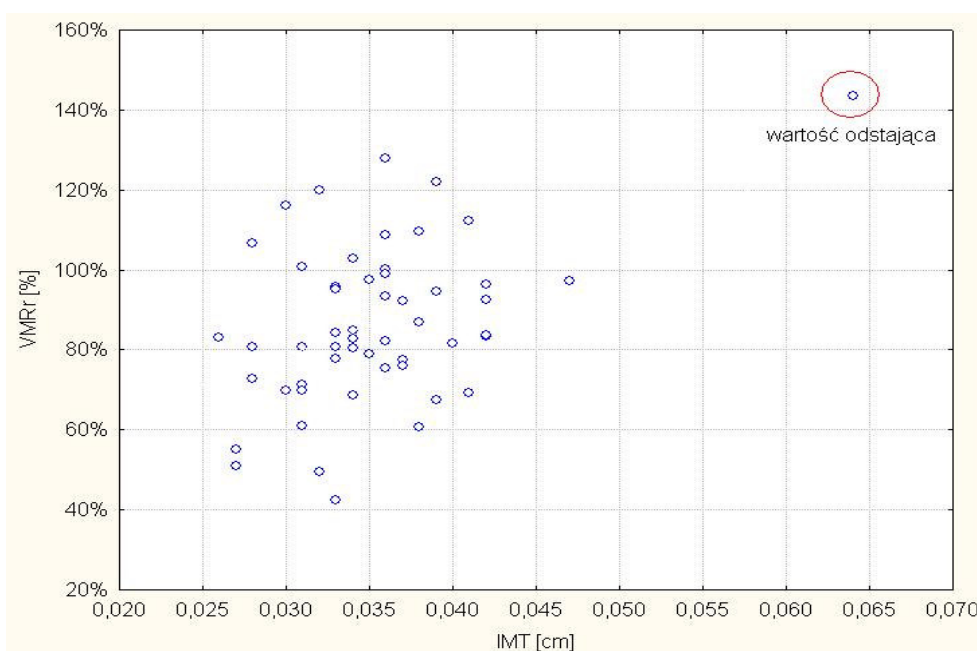
W testach korelacji rang Spearmana nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikami pulsacyjności i oporności a rezerwą wazomotoryczną i wskaźnikiem zatrzymania oddechu w badanej grupie cukrzyków (Tabela XVII).

Tabela XVII Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a wskaźnikami oporności (PI) i pulsacyjności (RI) w grupie chorych na cukrzycę

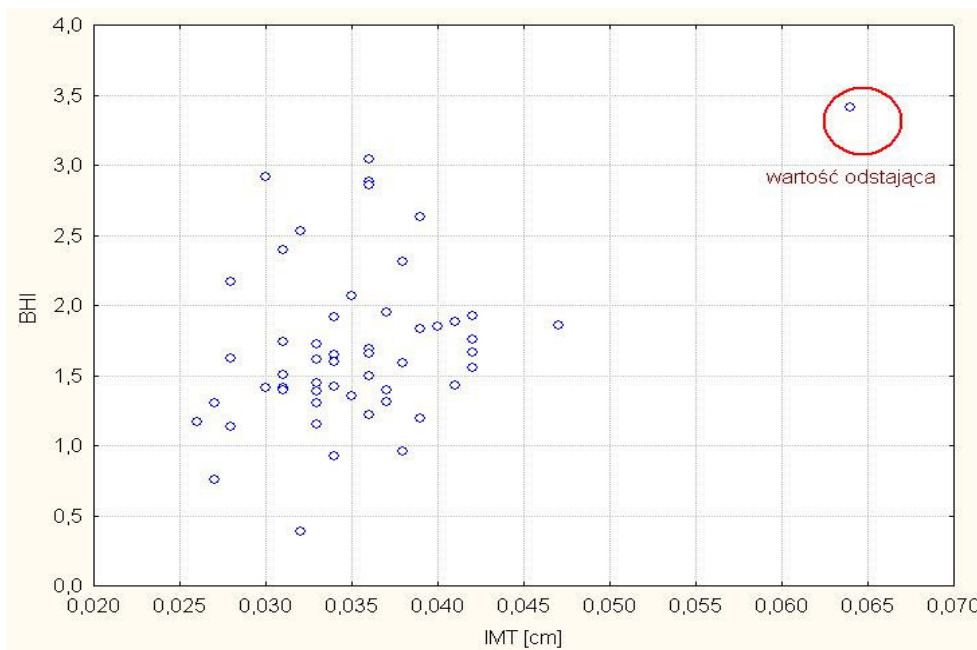
	PI	RI
VMRr [%]	r= - 0,02 p= 0,88	r= -0,04 p= 0,73
BHI	r= - 0,07 p= 0,60	r= 0,05 p= 0,69

5.3.2.6 Kompleks błona środkowa-śródbłonek

Zależność pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej i wskaźnikiem zatrzymania oddechu a grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) w grupie chorych na cukrzycę badano przy pomocy analizy korelacji rang-Spearmana (Rysunek 27 i Rysunek 28). Z analizy wykluczono 1 przypadek (na podstawie reguły 3 delt). Nie wykazano statystycznie istotnej korelacji pomiędzy IMT a VMRr ($p=0,061$; $r=0,26$) jak i IMT a BHI ($p=0,052$; $r=0,27$).



Rysunek 27 Macierz korelacji grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) i rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr) w grupie chorych na cukrzycę



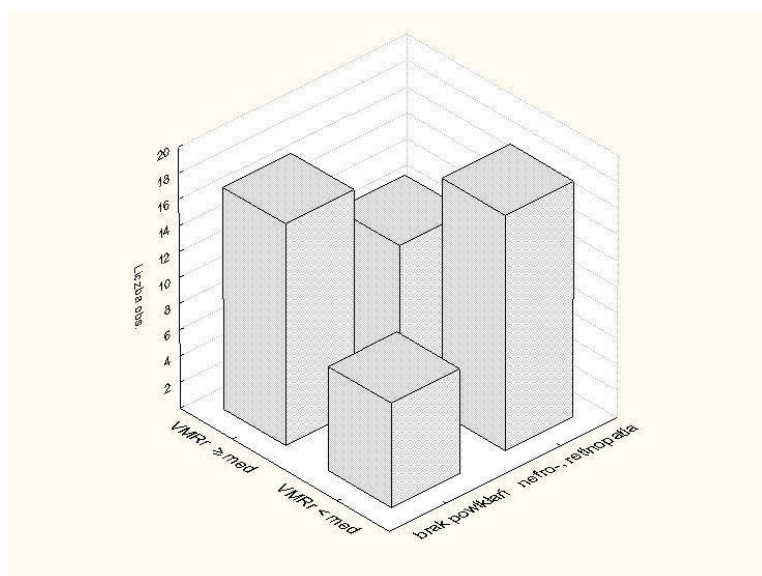
Rysunek 28 Macierz korelacji grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) i wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) w grupie chorych na cukrzycę w grupie chorych na cukrzycę

Tabela XVIII Korelacja pomiędzy rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej (VMRr) i wskaźnikiem zatrzymania oddechu (BHI) a grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT)

	IMT [cm]
VMRr [%]	r=0,26 p=0,061
BHI	r=0,27 p=0,052

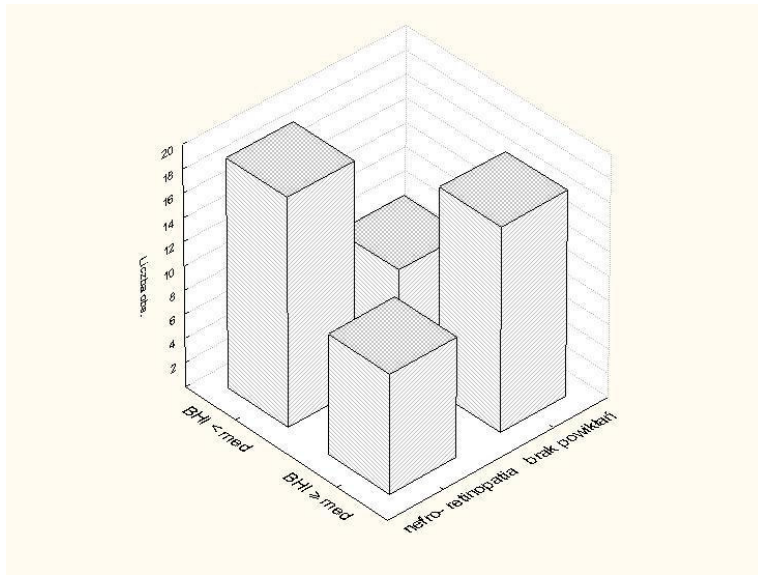
5.3.2.7 Obecność powikłań cukrzycy

W analizie rozkładu częstości występowania powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów z cukrzycą w zależności od mediany VMRr wykazano, że w podgrupie chorych z wartościami poniżej mediany znacznie częściej występowały objawy mikroangiopatii cukrzycowej (retinopatia lub/i nefropatia cukrzycowa) (**Chi² NW 4,95; p=0,026**) (Rysunek 30).



Rysunek 30 Rozkład występowania powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów z cukrzycą w podgrupach, wyodrębnionych na podstawie stosunku do mediany rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (VMRr)

Częstość występowania objawów mikroangiopatii cukrzycowej była również znacznie większa w podgrupie chorych z wartościami BHI poniżej mediany, niż u chorych z BHI równym/powyżej mediany (**Chi² NW 6,15; p=0,01**) (Rysunek 29).



Rysunek 29 Rozkład występowania powikłań mikroangiopatycznych u pacjentów z cukrzycą w podgrupach, wyodrębnionych na podstawie stosunku do mediany wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI)

Istotnie częstsze występowanie mikroangiopatii cukrzycowej w podgrupach chorych z wartościami VMRr i BHI poniżej mediany obserwowano zarówno w przypadku sumowania powikłań jak i oceny obecności retinopatii i nefropatii osobno (Tabela XIX).

Tabela XIX Występowanie powikłań mikroangiopatycznych w podgrupach chorych wyodrębnionych na podstawie stosunku do mediany rezerwy wazomotorycznej (VMRr) i wskaźnika zatrzymania oddechu (BHI) (objaśnienia w tekście)

	VMRr			BHI		
	podgrupy < med	podgrupy ≥ med	p	Podgrupy < med.	podgrupy ≥ med	p
bez obciążeń	8	17	0,026	8	17	0,013
retinopatia + nefropatia	18	11		19	10	
bez obciążeń	10	19	0,029	9	20	0,002
retinopatia	16	9		18	7	
bez obciążeń	20	27	0,026	21	26	0,033
nefropatia	6	1		6	1	

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy częstości występowania neuropatii cukrzycowej pomiędzy podgrupami chorych z wartościami $VMR < med$ i $VMR \geq med$ (χ^2 NW 0,01; $p=0,9$) oraz $BHI < med$ i $BHI \geq med$ (χ^2 NW 0,59; $p=0,44$).

6 DYSKUSJA

Cukrzyca jest uznanym czynnikiem rozwoju patologii krążenia mózgowego. Patogeny wpływ cukrzycy na występowanie chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego został wykazany w licznych badaniach epidemiologicznych [101-105]. Udowodniono że zarówno cukrzyca typu I [31] jak i cukrzyca typu II [101,102] zwiększa ryzyko zachorowania na udar mózgu. Konsekwencje społeczne powikłań naczyniowych cukrzycy potęguje znaczne rozpowszechnienie tej choroby w populacji [10,11]. Szczególnie niekorzystnym czynnikiem epidemiologicznym jest fakt dużej zachorowalności na cukrzycę typu II [10]. Ta postać cukrzycy występuje częściej u osób starszych, które już z racji podeszłego wieku są bardziej narażone na wystąpienie chorób naczyniowych OUN [7,8].

Jakkolwiek bezspornym pozostaje związek cukrzycy z patogenezą udaru mózgu, jej wpływ na przebieg i rokowanie w udarze mózgu jest nadal dyskusyjny [23]. Według badań Olson i wsp. oraz Bruno i wsp. obciążenie cukrzycą zwiększa śmiertelność oraz stopień niepełnosprawności u chorych z udarem [16,18]. Natomiast inni autorzy np.: Karapanayiotides i wsp. oraz Szczepańska-Szerej i wsp. sugerują brak wpływu cukrzycy na rokowanie w udarze mózgu [17,23]. Mechanizmy prowadzące do wystąpienia udaru mózgu w przebiegu cukrzycy nie są w pełni wyjaśnione [23]. Dostępne publikacje na temat rozwoju wczesnej fazy makroangiopatii jak mikroangiopatii mózgowej w cukrzycy opierają się głównie na badaniach retrospektywnych. Najczęściej obejmują one późne powikłania naczyniowe cukrzycy, a płynące z nich wnioski są często sprzeczne.

Jednym z wykładników patologii naczyń wewnątrzczaszkowych jest upośledzenie mechanizmów autoregulacji przepływu mózgowego. Ocena tych zaburzeń pozwala na wykrycie oraz monitorowanie kolejnych etapów rozwoju mikroangiopatii naczyń mózgowych, począwszy od jej wczesnych stadiów [39,68]. Pogorszenie mechanizmów autoregulacji jest także skutkiem wpływu makroangiopatii na perfuzję mózgową [44,70,81]. Ocena autoregulacji mózgowej jest więc podstawowym sposobem badania wpływu cukrzycy na naczynia krążenia mózgowego. Najczęściej oceniana jest reaktywność wazomotoryczna naczyń mózgowych.

Poglądy na temat wpływu cukrzycy na reaktywność naczyń mózgowych pozostają nadal kontrowersyjne, a nieliczne doniesieniach na ten temat przynoszą sprzeczne

rezultaty. Ocena i porównanie wyników tych prac jest utrudniona z powodu różnych metod badawczych i niejednorodnych grup pacjentów.

Charakterystyka badanej populacji

Publikacje na temat autoregulacji przepływu mózgowego u chorych z cukrzycą dotyczą różnorodnych populacji pacjentów. Grupy badane obejmują zarówno chorych z cukrzycą typu I [37,106, 107, 108], jak i cukrzycą typu II [38,109]. Różna jest również struktura wiekowa prezentowanych grup. Autorzy opisują grupy dzieci i nastolatków [106], młodych dorosłych [37] jak i osoby w wieku podeszłym [38]. Liczebność badanych populacji waha się od kilkunastu [108,110] do kilkudziesięciu chorych [37,38]. Obiektem zainteresowania badaczy są pacjenci bez klinicznych powikłań cukrzycy [106,108], jak i chorzy z typową częstością występowania powikłań [37,38] oraz osoby ze znacznie nasilonymi następstwami choroby (hipotonią ortostatyczną czy śpiączką cukrzycową) [108,111]. Przegląd literatury wskazuje również na możliwość występowania regionalnych zaburzeń autoregulacji przepływu mózgowego w cukrzycy typu I u chorych z częstymi incydentami hipoglikemii [112].

Grupa chorych prezentowana w rozprawie obejmuje osoby pomiędzy 24 – 40 rokiem życia (średnia wieku 31,9 lat), 36 kobiet i 19 mężczyzn, których średni czas trwania cukrzycy wynosi 15 lat. Podobna populacja chorych została oceniona w pracy węgierskich badaczy Fulesdi i wsp., którzy badali grupę 72 pacjentów (36 kobiet i 36 mężczyzn) w wieku średnio 36,4 lat, czasem trwania cukrzycy wynoszącym średnio 15 lat [37]. Rozkład częstości występowania retinopatii cukrzycowej (41 %) w populacji węgierskiej nie odbiegał od charakterystyki chorych w prezentowanej pracy (46 %) i był typowy dla pacjentów z cukrzycą typu I w tym przedziale wiekowym [101]. W obydwu grupach nie obserwowano chorych z klinicznymi objawami zaburzeń krążenia mózgowego (rzadkimi u pacjentów poniżej 55 roku życia). W protokole Fulesdi i wsp. nie uwzględniano jednak oceny patologii naczyń domózgowych przy pomocy badania USG tętnic domózgowych, stąd brak informacji na temat zaawansowania patologii naczyń zewnątrzczaszkowych. Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych i demograficznych można stwierdzić, że zmiany hemodynamiczne istotne w tętnicach domózgowych jak i jawna klinicznie makroangiopatia cukrzycowa obserwowane są rzadko u cukrzyków poniżej 40 roku życia [113,114]. Powyższe stwierdzenie znajduje potwierdzenie w charakterystyce badanych chorych.

Częstość występowania neuropatii cukrzycowej w badanej grupie oraz stopień obciążenia hiperlipidemią nie odbiegają znacząco od danych z piśmiennictwa [115]. Także procentowy udział chorych z neuropatią cukrzycową nie różni się od danych prezentowanych przez innych autorów [101,115].

Metody oceny reaktywności wazomotorycznej naczyń mózgowych

Przeznaczkowa ultrasonografia dopplerowska jest najczęściej stosowaną metodą oceny reaktywności wazomotorycznej naczyń mózgowych u chorych z cukrzycą. Badania reaktywności wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej opierają się zwykle na teście z dożylną infuzją acetazolamidu (Diamox), polegającego na indukcji przejściowego wzrost CBF pod wpływem stymulowanej hiperkapnii [37,38,107,109,116]. Jest to procedura inwazyjna (lek podawany jest dożylnie), mogąca powodować skutki uboczne, np. bóle głowy, zmiany naczynioruchowe w obrębie powłok skórnych. Inny test polega na monitorowaniu zmian przepływu w naczyniach mózgowych pod wpływem wahań CO₂ w trakcie znieczulenia ogólnego, modyfikowanego działaniem anestetyków (propofolu, sevofluranu) [108,110]. Badanie to w swoim założeniu ograniczone jest do chorych poddanych zabiegom chirurgicznym, u których ocena VMR może nie być obiektywna. Niedogodnością powyższych metod jest niepełny zakres oceny VMR. Nie obejmują one wpływu hipokapnii na CBF tak więc nie pozwalają na oszacowanie dolnej granicy wartości przepływu mózgowego.

Prezentowane w rozprawie metody prowokacji zmian CBF (test hiperwentylacji i zatrzymania oddechu) nie były dotychczas publikowane w odniesieniu do dorosłych chorych z cukrzycą typu I. Pojedyncze badania z zastosowaniem testów oddechowych w ocenie VMR przeprowadzono przy użyciu wentylacji w obiegu zamkniętym (tzw. „worków oddechowych”)[106] lub wentylacji mieszaniną 6 % dwutlenku węgla i 94 % tlenu [117]. W przypadku chorych z cukrzycą typu II jedynie Lippera i wsp. stosowali test zatrzymania oddechu u pacjentów z retinopatią cukrzycową [36]. Brak jest jednak doniesień na temat zastosowania połączonych testów hiperwentylacji i zatrzymania oddechu w celu oceny pełnego zakresu reaktywności wazomotorycznej naczyń mózgowych u cukrzyków.

Fakt ten, jak również bezpieczeństwo stosowania, nieinwazyjność i brak efektów ubocznych zdecydował o wyborze sposobu oceny VMR. Zastosowanie testu hiperwentylacji i zatrzymania oddechu podyktowane było również możliwością oceny pełnego zakresu VMR (zarówno dolnej jak górnej granicy przepływu). Użyteczność

tych metod została uprzednio udokumentowana w licznych doniesieniach: u chorych z patologią tętnic domózgowych [78,81], nadciśnieniem tętniczym [84-86], krwotoku podpajęczynówkowym [90], otępieniem naczyniopochodnym [89] oraz mikroangiopatią mózgową uwarunkowana genetycznie (CADASIL) [83].

Dodatkową korzyścią, wynikającą z zastosowania metod fizjologicznej stymulacji zmian pCO₂, jest symulacja naturalnych warunków funkcjonowania mechanizmów autoregulacji przepływu mózgowego. Test z użyciem acetazolamidu jest badaniem wyzwalającym sztuczne zmiany pH i pCO₂, tak więc przełożenie wyników badań z wykorzystaniem tej metody na naturalne procesy organizmu możliwe jest tylko w ograniczonym zakresie. Zastąpienie go testami hiperwentylacji oraz zatrzymania oddechu jest zasadne z punktu widzenia klinicznej interpretacji otrzymanych wyników.

Wartość łącznego użycia obu testów potwierdza również dodatnia korelacja wartości VMRr i BHI w prezentowanym badaniu, zarówno u osób zdrowych jak i chorych z cukrzycą oraz w całości badanej populacji.

Zgodność wyników testu zatrzymania oddechu z rezultatami badań z użyciem acetazolamidu została wykazana tak w warunkach prawidłowych jak i w przypadkach patologii naczyń krążenia mózgowego [73,80]. Dlatego też wybór metody badawczej wydaje się być w pełni uprawniony, a w świetle prezentowanych wyników jak najbardziej korzystny.

Powtarzalność uzyskanych wyników

Rezultaty badania powtarzalności pomiarów wykonanych z zastosowaniem metod fizjologicznych (test ANOVA Kruskala-Wallisa $p < 0,01$) nie różnią się od wyników uzyskanych w testach farmakologicznych. Podawana przez Fulesdi i wsp. wysoka powtarzalność pomiarów testu z acetazolamidem (współczynnik korelacji 0,9; $p < 0,005$) nie odbiega od prezentowanych wyników [37]. Rozbieżność obecnych wyników z uprzednio publikowanymi doniesieniami, sugerującymi małą powtarzalność badań z użyciem wskaźnika zatrzymania oddechu [118,119], należy wytłumaczyć doborem w prezentowanej pracy właściwej metodologii badania: mocowania sond z pomocą opaski, monitorowania Et CO₂ przy pomocy kapnometrii oraz standaryzacji warunków otoczenia i pory dnia w trakcie pomiaru.

Kontrola przebiegu naczynia za pomocą badania TCCD zminimalizowała możliwość pomyłki przy istnieniu anatomicznych wariantów przebiegu tętnicy środkowej mózgu.

Ocena wskaźników pulsacyjności i oporności

Wskaźnik pulsacyjności (PI) jest uznawany za wykładnik oporu naczyniowego i pośredni wskaźnik elastyczności ściany naczynia [41,57,59]. Wzrost wartości PI w tętnicach wewnątrzczaszkowych może być następstwem rozwoju mikroangiopatii mózgowej. Dowodzą tego prace Lee i wsp., którzy wykazali wyższe wartości PI u chorych z cukrzycą typu II w porównaniu do osób zdrowych [25]. Istotny wzrost wartości PI u chorych z cukrzycą t. II powikłaną retinopatią sugerował również Lippera i wsp. [36]. Do podobnych wniosków doszedł Fukuhara i wsp. u pacjentów z nefropatią cukrzycową [120].

W przypadku cukrzycy typu I badania wskaźnika pulsacyjności są mniej liczne i przedstawiono nich odmienne wnioski. W jedynej dostępnej publikacji Hoffman i wsp. opisują brak znamiennej różnicy wartości PI pomiędzy dziećmi i nastolatkami z niepowikłaną cukrzycą a zdrowymi rówieśnikami [106]. W badania Fulesdi i wsp. nie przedstawiono pomiaru indeksu pulsacyjności [37].

Prezentowana w rozprawie ocena PI u młodych dorosłych z cukrzycą typu I uzupełnia lukę wiekową w badanych populacjach. Wykazany brak istotnego wzrostu wartości PI u chorych z cukrzycą typu I jest zgodny z wynikami badań Hoffman i wsp. Fakt ten może świadczyć o istnieniu zależności między wiekiem i wartością wskaźnika pulsacyjności u chorych z cukrzycą. Jest to zgodne z danymi z literatury, bowiem w wielu doniesieniach wskazuje się dodatnią korelację wartości PI z wiekiem badanych [121,122].

Ocena zaburzeń reaktywności wazomotorycznej naczyń mózgowych w cukrzycy

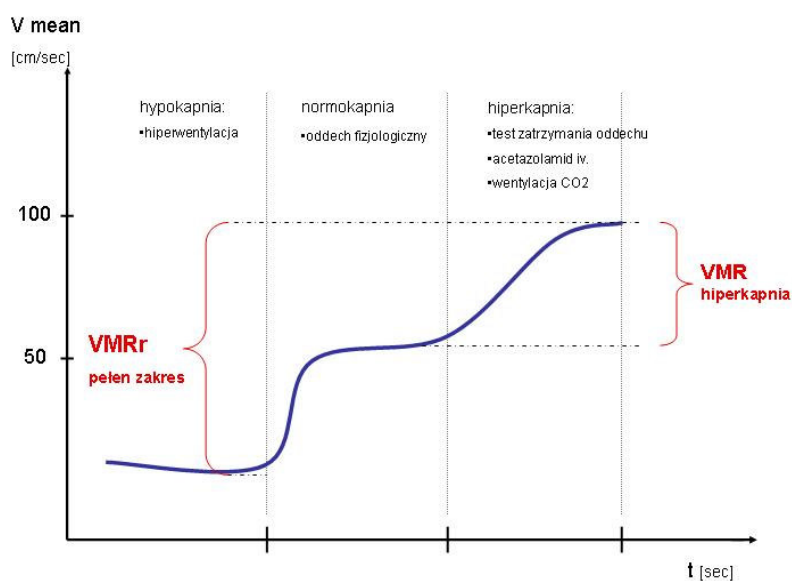
Pierwsze doniesienia o możliwym upośledzeniu autoregulacji przepływu mózgowego w przebiegu cukrzycy zaprezentował Bentsen i wsp. w 1975 roku. Dostępne wówczas narzędzia badawcze umożliwiały jedynie pośrednią ocenę CBF na podstawie pomiaru tętniczo-żylnej ekstrakcji tlenu. W trzy lata później Dandona i wsp. za pomocą tomografii ksenonowej wykazał zmniejszenie reaktywności naczyń mózgowych podczas wentylacji mieszaniną 6% CO₂ i 94 % O₂ u 59 chorych obciążonych zarówno z cukrzycą typu I jak i II [117]. Tą samą metodą pomiaru CBF zastosowali Rodriguez i wsp. oraz Griffith i wsp. Opisali oni zmniejszenie reaktywności wazomotorycznej naczyń mózgowych w teście z acetazolamidem u chorych z cukrzycą typu I (poniżej 25 osób) [116,123]. Podsumowaniem badań VMR z użyciem tomografii ksenonowej była publikacja Croughwell i wsp z 1990 roku ukazująca zaburzenie

mechanizmów autoregulacji mózgowej u pacjentów z cukrzycą typu II poddanych zabiegom chirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym (hipotermii) [124].

W 1997 roku Fulesdi i wsp. opublikowali wyniki testu z acetazolamidem przeprowadzonego w grupie 72 chorych z cukrzycą typu I. Jest to jedyne dotychczas opublikowane badanie VMR z użyciem TCD u dorosłych cukrzyków typu I. Wykazano w nim istotnie statystycznie niższe wartości VMR w podgrupie chorych z powikłaniami mikroangiopatycznymi oraz u chorych, u których choroba trwała powyżej 10 lat [37]. W następnych pracach ci sami autorzy wykazali brak istotnych różnic dotyczących wartości VMR pomiędzy chorymi z cukrzycą typu II a osobami zdrowymi [109]. W 2006 roku van Oers i wsp. przedstawili podobne wnioski na podstawie pomiarów VMR podczas wentylacji mieszaniną CO₂ [38].

Rezultaty pomiarów VMR prezentowane w niniejszej rozprawie są zgodne z rezultatami badań opublikowanymi w piśmiennictwie. Podobnie jak w pracach Fulesdi i Carevolo wykazano statystycznie niższe wartości rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej u pacjentów z cukrzycą [37,125]. Jednakże inaczej, niż w wcześniejszych doniesieniach, różnica VMR stwierdzona została dla całości badanej populacji cukrzyków, a nie tylko dla podgrupy z dłuższym czasem trwania choroby lub częstszą obecnością powikłań. Rozbieżność ta może wynikać z faktu, że oceniano jednorodną, odpowiadającą sobie wiekowo grupę pacjentów i osób zdrowych oraz że obserwowano równomierne występowanie powikłań w poszczególnych przedziałach wiekowych badanych chorych. Podobnie brak istotnych różnic VMR w całości badanych populacji prezentowany w badaniach Fulesdi i wsp. mógł być efektem starszego wieku grupy kontrolnej. Według niektórych autorów wartość VMR może zależeć od wieku, tak więc starszy wiek osób zdrowych mogło zniwelować rzeczywiste różnice w zakresie wartości VMR.

Pomiar pełnego zakresu rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej (pełnego zakresu VMR) w połączonym teście hipo- i hiperkapnicznym zwiększa jego czułość. Użyteczność łącznego zastosowanych obydwu testów potwierdza obecność statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami zarówno dla wartości VMRr jak i BHI, przy większym poziomie istotności dla VMRr ($p=0,01$) niż BHI ($p=0,03$). Fakt ten tłumaczy wykazanie głębszej patologii autoregulacji przepływu mózgowego niż prezentowana w badaniach autorów, którzy stosowali jedynie testy hiperkapniczne (wentylacja CO₂, test z acetazolamidem), pomijając w ocenie przedział VMRr związany z hipokapnią (Rysunek 32)[37,38].



Rysunek 32 Zależność zakresu oceny reaktywności naczynioruchowe (VMR) od stosowanych testów

Zależność VMRr od danych antropometrycznych

Zależność wartości VMR od wieku badanych (korelacja negatywna) opisana została przez Kastrup i wsp. oraz Matteis i wsp. Wykazali oni istotnie niższy zakres VMR u kobiet po menopauzie, natomiast u młodych zdrowych dorosłych zależność ta nie była obserwowana [126,127]. Fakt ten tłumaczy brak związku pomiędzy wiekiem badanych a parametrami reaktywności wazomotorycznej, co wykazano w prezentowanym materiale badawczym. Dotychczas publikowane rezultaty badań VMR u młodych cukrzyków potwierdzają ten fakt [107].

Przegląd literatury nie dostarcza informacji na temat zależności VMR od wartości BMI u pacjentów z cukrzycą. W badanych grupach zarówno osób zdrowych jak i cukrzyków mediana BMI pozostawała w granicach normy, być może dlatego nie wykazano jej wpływu na parametry VMRr i BHI.

Dane biochemiczne

Wartości rezerwy naczynioruchowej tętnic podstawy mózgu korelowane są często z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w surowicy krwi. Ten uznany marker wyrównania cukrzycy zazwyczaj nie wykazuje istotnej zależności z parametrami VMR u chorych z cukrzycą. Istnieją liczne doniesienia na temat wpływu wyrównania cukrzycy na rozwój powikłań mikroangiopatycznych (tak nefropatii jak i retinopatii cukrzycowej) [21,22,24,31]. Pomimo to jedynie Kadoi i wsp. wykazali ujemną korelację poziomu HbA1c z wartościami VMR u chorych z cukrzycą typu II. Badacze ci oceniali wartości VMR u pacjentów poddanych znieczuleniu z użyciem propofolu. Tę mało reprezentatywną grupę stanowili chorzy poddani zabiegom operacyjnym w przebiegu innych, poważnych schorzeń [110]. W pozostałych badaniach, podobnie jak w prezentowanej rozprawie dotychczas nie udokumentowano zależności zaburzeń VMR od poziomu HbA1c [38,39,109].

W piśmiennictwie brak jest doniesień wykazujących wpływ zaburzeń gospodarki lipidowej na zakres rezerwy wazomotorycznej naczyń mózgowia u chorych z cukrzycą. Powyższa praca również nie pozwala na postulowanie tej zależności, pomimo dużego rozpowszechnienia hiperlipidemii w badanej populacji cukrzyków. Jednakże wobec doniesień Sterzer i wsp., potwierdzających korzystny wpływ leczenia hipolipemizującego na wartości VMR (test z acetazolamidem)[87], należy rozważyć istnienie potencjalnej zależności VMRr od parametrów lipidogramu.

Palenie tytoniu.

Badania Silvestrini i wsp. wskazują na negatywny wpływ palenia tytoniu na wartości wskaźnika zatrzymania oddechu u młodych dorosłych, nie obciążonych przewlekłymi schorzeniami układu naczyniowego [88]. Pozostaje to w sprzeczności z wynikami niniejszej analizy, w której nie wykazano negatywnego wpływu palenia tytoniu na VMR u chorych z cukrzycą. Z drugiej strony badania Terborg i wsp. przeprowadzone z wykorzystaniem TCD oraz spektroskopii bliskiej podczerwieni, sugerują związek palenia tytoniu ze wzrostem wartości Vmean [129]. Efektem tego (wynikającym ze sposobu obliczania) może być zaniżenie wartości BHI u osób palących stwierdzone przez Silvestrini i wsp. Uniknięcie tego błędu możliwe jest w przypadku łącznego zastosowania testów hiperwentylacji i zatrzymania oddechu do pełnej oceny rezerwy wazomotorycznej. Zastosowanie tej metodologii w prezentowanym badaniu może stanowić wyjaśnienie powyższych rozbieżności.

Czas trwania i powikłania cukrzycy.

Dostępne w literaturze publikacje nie przynoszą jednoznacznych informacji na temat wpływu czasu trwania cukrzycy na autoregulację przepływu mózgowego. Fulesdi i wsp. wykazali znamienne niższe wartości VMR u chorych z długotrwałą cukrzycą typu I (powyżej 10 lat) [37], jednak rezultaty badań Griffith i wsp. negują taką zależność u młodych cukrzyków [123].

U chorych z cukrzycą typu II autorzy węgierscy stwierdzili statystyczną zależność pomiędzy wartością VMR i czasem trwania choroby [109]. Faktu tego nie potwierdzają van Oers i wsp [38].

Brak zależności pomiędzy czasem trwania choroby a wartościami VMRr może wynikać z niższej średniej wieku badanej populacji, niż prezentowanej przez Fulesdi i wsp. (31,9 vs 36,4 lat). Ponadto, jak wykazano w prezentowanym materiale badawczym, osoby z dłuższym czasem trwania cukrzycy charakteryzowały się większą liczbą powikłań mikroangiopatycznych, co decydowało o zaniżeniu wartości VMRr.

Istnieją dowody na związek zaburzeń autoregulacji przepływu mózgowego z obecnością powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy. Silny wpływ obecności retinopatii cukrzycowej na obniżenie parametrów VMR tłumaczony jest mózgowym pochodzeniem naczyń tętniczych siatkówki [110]. Tak Fulesdi i wsp. jak i Kastrup i wsp. opisują znamienne gorsze parametry VMR u chorych z cukrzycą typu I obciążonych retinopatia [37,128]. Jak podają Carevolo i wsp. oraz Gregorio i wsp. również u osób z cukrzycą typu II istnieje zależność pomiędzy obecnością nefropatii i retinopatii cukrzycowej a wartościami VMR [125,130]. Także van Oers i wsp. mimo braku dowodów istnienia zaburzeń VMR w cukrzycy typu II sugerują jej ujemną korelację z częstością występowania retinopatii cukrzycowej [38].

Prezentowane w bieżącej analizie częstsze występowanie powikłań mikroangiopatycznych, zarówno nefropatii jak i retinopatii cukrzycowej w grupie chorych z gorszą rezerwą wazomotoryczną tętnicy mózgu środkowej, stanowi potwierdzenie dla równoległego rozwoju mikroangiopatii mózgowej jak i obwodowej u chorych z cukrzycą. Wobec braku istotnych różnic dotyczących wieku pacjentów, czasu trwania choroby jak i parametrów wyrównania cukrzycy pomiędzy chorymi z niską i wysoką wartością VMR, można wnioskować o decydującym znaczeniu mikroangiopatii cukrzycowej w powstawaniu zaburzeń autoregulacji przepływu mózgowego w badanej grupie. W świetle tych danych obecność nefropatii i retinopatii cukrzycowej nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo upośledzenia VMR ale może być

traktowana również jako wyznacznik patologii mikrokrążenia mózgowego. Potwierdzeniem takiej sugestii są również badania Wessels i wsp. przeprowadzone z użyciem metod funkcjonalnego rezonansu magnetycznego, ukazujące znamienne częstsze regionalne zaburzenia CBF u chorych z retinopatią cukrzycową [131]. U chorych z cukrzycą częstsze jest również występowanie niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych OUN ocenianych metodą MRI wśród chorych z retinopatią i neuropatią cukrzycową [132].

W badanej grupie chorych z cukrzycą typu I nie znaleziono zależności pomiędzy obciążeniem neuropatią obwodową a deficytami autoregulacji przepływu mózgowego. Fakt ten może wynikać z małej komponenty dysautonomii wegetatywnej u obserwowanych osób (nie stwierdzono obciążenia hipotonią ortostatyczną). Podobnie Hidaszi i wsp. nie wykazali zależności pomiędzy nasileniem objawów neuropatii obwodowej a VMR u chorych z cukrzycą typu I [133]. Natomiast negatywny wpływ neuropatii włókien autonomicznych na mechanizmy autoregulacji dynamicznej przepływu mózgowego został udokumentowany w licznych publikacjach [111].

Uzyskane wyniki skłaniają do wniosku iż chorzy z cukrzycą typu I, mimo młodszego wieku mogą być zagrożeni patologią naczyń mózgowych w stopniu porównywalnym jak chorzy z cukrzycą typu II. Należy uznać iż obecność klinicznych cech mikroangiopatii cukrzycowej (nefropatii i retinopatii) może odzwierciedlać podatność mikrokrążenia na uszkodzenia w przebiegu cukrzycy zarówno w obszarze krążenia obwodowego jak i mózgowego. Na podstawie przeprowadzonych analiz można również stwierdzić, że upośledzenie VMR u chorych z cukrzycą typu I wiąże się ze znacznie częstszym występowaniem nefropatii i retinopatii cukrzycowej. Dlatego też pacjentów z cukrzycą typu I powikłaną mikroangiopatią należy traktować jako osoby szczególnie zagrożone udarem mózgu. Działania profilaktyczne u tych pacjentów powinny być zatem poszerzone o metody oceny krążenia mózgowego.

Osobnicza podatność naczyń na uszkodzenie u chorych cukrzycą może mieć wpływ na szybkość rozwoju nefropatii i retinopatii cukrzycowej w podobnym stopniu jak na zakres upośledzenia VMR i częstotliwość występowania jej zaburzeń. W celu zbadania takiej zależności w tej grupie chorych z cukrzycą konieczne będzie poszerzenie wywiadu o informacje na temat czasokresu dzielącego wystąpienie powikłań mikroangiopatycznych od pierwszej manifestacji choroby.

Kompleks błona środkowa-śródbłonek a autoregulacja przepływu mózgowego

Pomiary kompleksu błona środkowa-śródbłonek (IMT) wykazały znaczące jego pogrubienie u pacjentów z cukrzycą. Podobne wyniki przedstawione zostały w licznych publikacjach na temat wartości IMT u chorych z cukrzycą. Zarówno w cukrzycy typu I jak typu II stwierdzono szybszy przyrost IMT w porównaniu z osobami zdrowymi [29,30]. Obserwowano również korelację IMT z wyrównaniem cukrzycy oraz obecnością dodatkowych obciążeń [134].

Pomimo opinii, że IMT odzwierciedla wczesny (podkliniczny) etap rozwoju miażdżycy brak jest informacji na temat jej związku z parametrami VMR. Van Oers i wsp. podejmują jako jedyni temat korelacji IMT i VMR u chorych z cukrzycą typu II [38]. Badacze ci nie wykazali statystycznej zależności tych parametrów. Fakt ten można tłumaczyć doniesieniami sugerującymi iż rozwój mikroangiopatii wyprzedza powstawanie makroangiopatii naczyń obwodowych u chorych z cukrzycą typu I [21,22]. Istnienie zależności pomiędzy wartością VMR a stopniem zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej u chorych z udarem sugeruje występowanie podobnej zależności u pacjentów z cukrzycą [80,81]. Jednakże, dostępne piśmiennictwo nie zawiera jak dotąd informacji ten temat.

Kierunki dalszych badań

Zmniejszona elastyczność ściany tętnic u chorych z cukrzycą została przekonywująco wykazana w badaniach z wykorzystaniem pomiaru prędkości fali tętna [27,28]. Wykazano także ujemną korelację pomiędzy elastycznością naczyń tętniczych a grubością kompleksu błona środkowa-śródbłonek w tej grupie chorych [135]. Wydaje się zasadnym przekonanie, że zbadanie zależności pomiędzy PWV i VMR u chorych z cukrzycą znacznie z pewnością poszerzy wiedzę na temat związków makro i mikroangiopatii cukrzycowej. Ocena reaktywności naczyń mózgowych pod wpływem tlenu azotu (test z infuzją L-argininy) może być innym, odmiennym sposobem spojrzenia na zależność IMT i VMR. Wykazanie pogrubienia kompleksu błona środkowa-śródbłonek u chorych z cukrzycą wskazuje na ewentualny wpływ tego procesu na śródbłonkowe (zachodzące za pośrednictwem tlenu azotu) mechanizmy autoregulacji przepływu mózgowego. Liczne doniesienia na temat nasilonej dysfunkcji śródbłonka w cukrzycy tak I jak i II typu [22,134,136] wskazują na celowość poszerzenia przyszłych protokołów oceny VMR u chorych z cukrzycą o test z L-argininą.

Innym opisywanym w literaturze wykładnikiem wczesnej fazy makroangiopatii jest stosunek średnicy światła naczynia do grubości jego ściany [136]. Również w tym przypadku brak jest informacji na temat zależności IMT z parametrami autoregulacji przepływu mózgowego. Ten fakt, jak i powyżej przytoczone wytyczają kolejne, interesujące kierunki badań nad wpływem cukrzycy na funkcję i strukturę naczyń.

7 WNIOSKI

- U chorych z cukrzycą typu I stwierdza się upośledzenie autoregulacji przepływu mózgowego ocenianej poprzez pomiar rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej oraz współczynnika zatrzymania oddechu,
- Obecność mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy: retinopatii i nefropatii cukrzycowej wiąże się w sposób statystycznie istotny z obniżeniem rezerwy wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej oraz współczynnika zatrzymania oddechu,
- Wskaźniki pulsacyjności oraz oporności nie różnią się w grupach chorych z cukrzycą typu I i osób zdrowych,
- Obniżenie parametrów reaktywności tętnicy mózgu środkowej u chorych z cukrzycą typu I nie znajduje odzwierciedlenia w wartościach współczynników pulsacyjności i oporności w tej grupie chorych,
- U chorych z cukrzycą typu I stwierdza się zwiększenie grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w porównaniu do osób zdrowych,
- Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek nie wykazuje istotnej statystycznie korelacji z parametrami autoregulacji przepływu mózgowego u osób zdrowych jak i chorych z cukrzycą typu I.

8 STRESZCZENIE

Cukrzyca jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych OUN. Skuteczna kontrola glikemii należy do najistotniejszych elementów profilaktyki udaru mózgu. Częstość występowania mikroangiopatii cukrzycowej dodatkowo koreluje z liczbą incydentów udarowych wśród chorych z cukrzycą. Wpływ cukrzycy na przebieg i rokowanie w udarze jest obiektem kontrowersji i dyskusji.

Upośledzenie autoregulacji przepływu mózgowego związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu. Zastosowanie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej umożliwia ocenę autoregulacji przepływu mózgowego poprzez pomiar reaktywności wazomotorycznej naczyń wewnątrzczaszkowych.

Celem rozprawy jest ocena reaktywności wazomotorycznej tętnicy mózgu środkowej przy pomocy TCD u chorych z cukrzycą typu I i osób zdrowych oraz badanie zależności VMR od czasu trwania, wyrównania i obecności powikłań cukrzycy. Dodatkowym celem jest porównanie grubości kompleksu błona środkowa-śródbłonek w badanych grupach oraz zbadanie zależności pomiędzy IMT a VMR.

Do badania włączono 29 zdrowych ochotników (15 kobiet i 14 mężczyzn, średni wiek 31,2 lat) oraz 55 chorych z cukrzycą typu I (36 kobiet i 19 mężczyzn, średni wiek 31,9 lat). Protokół badania obejmował: wywiad, pomiar parametrów antropometrycznych i wartości spoczynkowych ciśnienia tętniczego krwi i akcji serca, pomiar parametrów biochemicznych, badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych i kręgowych, badanie ultrasonograficzne przezczaszkowe spoczynkowe i pomiar rezerwy wazomotorycznej a także ocenę grubości IMT.

W rozprawie wykazano, że parametry autoregulacji przepływu mózgowego: rezerwa wazomotoryczna tętnicy mózgu środkowej oraz współczynnik zatrzymania oddechu są niższe w pacjentów z cukrzycą typu I w porównaniu do osób zdrowych a obecność retinopatii i nefropatii cukrzycowej wiąże się z istotnym obniżeniem wartości VMRr i BHI. Grubość kompleksu błona środkowa-śródbłonek jest większa u chorych z cukrzycą typu I w porównaniu do osób zdrowych a IMT nie wykazuje istotnej statystycznie korelacji z wartościami VMRr i BHI.

Zastosowana metodyka badania nie była dotychczas stosowana u chorych z cukrzycą typu I.

9 PIŚMIENNICTWO:

1. Olesen J., Leonardi M.: The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*. 2003, 10: 471–477
2. Raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 1999, (supl. 4): 13
3. Ryglewicz D., Milewska D.: Epidemiologia udaru mózgu. [w:] Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M. (red.) *Udar mózgu w praktyce lekarskiej*. Viamedica Gdańsk. 2004:5-14
4. Adams H., Adams R., Del Zoppo G. i wsp.: Guidelines for early management of patients with ischaemic stroke. 2005 guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2005;36:916-921.
5. Żach M., Członkowska A., Kobayashi A. i wsp.: Zastosowanie dożylniej trombolizy w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego Polsce: prospektywna analiza pierwszych 163 pacjentów. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2005,39,4(supl.2):177-178
6. Niewada M.: Jak liczyć koszty udaru mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2005, 4(supl.2)::498-500
7. Goldstein L.B , Adams R. , Becker K. i wsp.: Primary Prevention of Ischaemic Stroke. Statement for Healthcare professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32:280-299
8. Hacke W., Kaste M., Bogousslavsky J. i wsp.: European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003,16:311-337
9. Massing M., Rywik S., Jasinski B.: Opposing national stroke mortality trends in Poland and for African Americans and whites in the United States 1968 to 1994. *Stroke*. 1998, 29:1366-1367
10. Boyle J., Honeycutt A., Narayan K.: Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in US. *Diabetes Care*. 2001,24:1936-1940
11. Czech A., Tatoń J., Bernas M.: *Kompendium Diabetologii*. Via Medica Gdańsk. 2000:3-20
12. Alberti K.G., Zimmet P.Z, for WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Provisional raport of WHO consultation. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*. 1998,15:539-553
13. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Medycyna po Dyplomie*. 2006,3:5
14. Jędrzejowska H.:Choroby naczyniowe mózgu w cukrzycy. [w] Tatoń J. (red):*Powikłania cukrzycy*.PZWL. Warszawa. 1995:295-304

15. Rogolic G., Unwin N., Bennet P.H.: The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes care*. 2005, 28:2130-2135
16. Olsson T., Vitanen M., Asplund K. i wsp.: Prognosis after stroke in diabetics patients. A controlled prospective study. *Diabetologia*. 1990,33:244-255
17. Szczepańska-Szerej A., Wojczal J., Bielniak E. i wsp: Czy cukrzyca zmienia przebieg kliniczny i rokowanie w udarach niedokrwiennych mózgu? *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2003,37:327-337
18. Bruno A., Biller L., Adams H., i wsp.: Acute blood glucose level and outcome from ischaemic stroke. Trail of ORG 10171 in acute stroke treatment (TOAST) Investigators. *Neurology*. 1999, 52:280
19. Hankey G.J., Jamrozik K., Broadhurst R.J.: Long term risk of first recurrent stroke In Perth Community stroke study. *Stroke*. 1998,29:2491-2500
20. Kropiwicka A., Drzewoski J.: Udar mózgu u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna*. 2001, 2(3):183-188
21. Zalisz M.: Wpływ zaburzeń gospodarki węglowodanowej na udar mózgu – czy efekt addycyjny? *Udar Mózgu*. 2006,8,1:33-41
22. Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A. i wsp: Diabetes and Progression of Carotid Atherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003, 23(6):1035-1041.
23. Karapanayiotides Th., Piechowski-Joźwiak B., van Melle G. i wsp: Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004,62:1558–1562
24. Elmore E.M., Mosquera A., Weinberger J.: The prevalence of asymptomatic intracranial large-vessel occlusive disease: the role of diabetes. *J Neuroimaging*. 2003,13(3):224-7
25. Lee K.Y., Sohn Y.H., Baik J.S. i wsp: Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke*. 2000,31(5):1111-1115.
26. Waluś-Miarka M.: Podatność naczyń tętniczych w cukrzycy typu 2. *Terapia* 14, 5(179):22-26
27. Henry R.M., Kostense P.J., Spijkerman A.M. i wsp: Hoorn Study: Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003, 107(16):2089-95
28. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. i wsp: Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. An Integrated Index of Vascular Function? *Circulation*. 2002,106: 2085-2090
29. Wagenknecht L.E., D'Agostino R.J., Savage P.J. i wsp: Duration of Diabetes and Carotid Wall Thickness : The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997, 28(5):999-1005.
30. Ravikumar R., Deepa R., Shanthirani C. i wsp: Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol*. 2002,1,90(7):702-7

31. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspectives of the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1996,45:1289-1298
32. Cooper L.S., Wong T.Y., Klein R. i wsp: Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006.37(1):82-6.
33. Mitchell P., Wang .J.J, Wong T.Y. i wsp: Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. 2005,11;65(7):1005-9.
34. Nakamura T., Kawagoe Y., Matsuda T., i wsp: Silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetic nephropathy. Effects of antiplatelet drug dilazep dihydrochloride. *Diabetes Metab R*. 2005,21(1):39-43.
35. Bakris G.L., Sowers J.R.: Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep*. 2002, 2(3):258-62
36. Lippera S., Gregorio F., Ceravolo M.G. i wsp: Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol*. 1997,7(2):156-62
37. Fulesdi B., Limburg M., Bereczki D. i wsp: Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1999,13(4):191-9
38. Van Oers C., Manschot S.M., van Huffelen A.C. On behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group: Cerebrovascular Reserve Capacity Is Preserved in a Population-Based Sample of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cerebrovasc Dis*. 2006,22:46–50
39. Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor activity. [w:] Baumgartner R.W. *Handbook on neurovascular ultrasound*. Karger. Basel. 2006, 216-228
40. Wojner A.W. Integrated assessment of systemic and intracranial hemodynamics. [w:] Alksandrov A.V. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. Blackwell Publishing. N.Y. 2004:41-61
41. Aaslid R. Cerebral Hemodynamics. [w:] Newell D., Aaslid R.: *Transcranial Doppler*. Raven Press. N.Y. 1992:49-56
42. Trzebski A. Przepływ krwi i regulacja ciśnienia tętniczego krwi. [w:] red. Traczyk W., Trzebski A. *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej*. PZWL. Warszawa. 2001: 599-605
43. Zimmermann C., Haberl R.L.: L-Arginine Improves Diminished Cerebral CO2 Reactivity in Patients. *Stroke*. 2003,34:643-647
44. Ringelstein E.B., Sievers C., Ecker S. i wsp: Noninvasive assessment of CO2-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*. 1988,19:963–969.
45. Sorteberg W. Cerebral artery blood flow velocity and cerebral blood flow. [w:] Newell D., Aaslid R.: *Transcranial Doppler*. Raven Press. 1992:57-66
46. Lass P.: *Medycyna nuklearna w codziennej praktyce lekarskiej*. Via Medica. Gdańsk 1994
47. Pindzola R.R., Yonas H.: The xenon-enhanced computed tomography cerebral blood flow method. *Neurosurg*. 1998,43(6):1488-1492

48. Encinas M., De Juan R., Marcos A. i wsp.: Regional cerebral blood flow assessed with ^{99m}Tc-ECD SPECT as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003,30(11):1473-1480.
49. Okazawa H., Yamauchi H., Sugimoto K. i wsp.: Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001,21(12):1472-1479
50. Tai Y.F., Piccini P.: Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004,75(5):669-676.
51. Terborg C., Gora F., Weiller C. i wsp.: Reduced Vasomotor Reactivity in Cerebral Microangiopathy. A Study With Near-Infrared Spectroscopy and Transcranial Doppler Sonography. *Stroke*. 2000,31:924-929
52. Kastrup A., Kruger G., Neuman-Haefelin T. i wsp.: Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO₂ and breath holding. *Magnetic Reson Imaging*. 2000,19(1):13-20
53. Barbier E.L., Lamalle L., Decors M.: Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001,13(4):496-520.
54. Sloan M.A., Alexandrov A.V., Tegeler C.H. i wsp.: Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol*. 2004;62(9):1468-1481
55. Aaslid A., Markwalder T.M., Nornes H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurgery*. 1982,57:769-774
56. Fujioka K.A., Douville C.M. Anatomy and freehand examination techniques. [w:] Newell D., Aaslid R.: *Transcranial Doppler*. Raven Press.N.Y.1992:9-31
57. Małek A.: Przezczaszkowa ultrasonografie dopplerowska (TCD). [w:] Małek A. red. *Ultrasonografia Dopplerowska*. Medipage. Warszawa 2003
58. Krzanowski M., Plichta A.: *Atlas ultrasonografii naczyń*. Medycyna Praktyczna. Warszawa. 2000:77-95
59. Lindegaard K.F. Indices of pulsatility. [w:] Newell D., Aaslid R.: *Transcranial Doppler*. Raven Press. N.Y. 1992:67-82
60. Aleksandrov A.V red: *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. Blackwell Publishing.N.Y. 2004
61. Wojczal J. Leczenie trombolityczne udarów niedokrwiennych mózgu z zastosowaniem ultrasonografii. *Neurologia i Psychiatria*. 2004,4:229-234
62. Bartels E.: *Color-Coded Duplex Ultrasonography of the Cerebral Vessels. Atlas and Manual*. Schattauer.Stuttgart. 1999: VII-XVIII
63. Evans D.H. Physical and technical principles, w: Baumgartner R.W. *Handbook on neurovascular ultrasound*. Karger. Basel. 2006:1-18
64. Baumgartner R.W. Transcranial insonation w: Baumgartner R.W. *Handbook on neurovascular ultrasound*. Karger. Basel. 2006:105-118

65. Czosnyka M., Smielewski P., Kirkpatrick P. i wsp.: Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*.1996,27(10):1829-1834.
66. White R.P., Markus H.S.: Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*. 1997,28(7):1340-1344.
67. Markwalder T.M., Grolimund P., Sile R.W. i wsp.: Dependence of blood flow velocity in middle cerebral artery on end tidal carbon dioxide pressure - a Transcranial Doppler study. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*.1984,4:368-372.
68. Ringelstein E., Otis S. Physiological testing of vasomotor reserve. [w:] Newell D., Aaslid R.: *Transcranial Doppler*. Raven Press. N.Y. 1992:83-100
69. Sattakis G., Lengyel A., Molnar C. i wsp.: Transcranial Doppler Study of Cerebral Hemodynamics changes during breath holding and hyperventilation test *J Neuroimaging*.2002,12(3):252-8
70. Diehl R.R., Henkes H., Nahser H.C. i wsp.: Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial doppler study. *Stroke*. 1994,25:1574-1580
71. Markus H.S., Harrison M.: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992,23:669-673
72. Ratnatunga C, Adiseshiah M.: Increase in middle cerebral artery velocity on breath holding: a simplified test of cerebral perfusion reserve. *Eur J Vasc Surg*. 1990,4:519-523.
73. Ringelstein E.B., Van Eyck S., Mertens I.: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992,12:162-168.
74. Hamann G.F., Stoll M., Jost V. i wsp.: Time course of the acetazolamide effect in normal patients. *J Neuroimaging*.1996,6:29-31.
75. Reutens D.C., McHugh M.D., Toussaint P.J. i wsp.: L-Arginine infusion increases basal but not activated cerebral blood flow in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997,17:309-315.
76. Golding EM, Robertson CS, Bryan RM Jr.: L-Arginine partially restores the diminished CO₂ reactivity after mild controlled cortical impact injury in the adult rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000,20:820-828.
77. Molina C., Sabin J.A., Montaner J. i wsp.: Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first ever lacunar infarction: a case control study. *Stroke* 1999,30(11):2296-2301
78. Vernieri F., Pasqualetti P., Matteis M. i wsp.: Effect of Collateral Blood Flow and Cerebral Vasomotor Reactivity on the Outcome of Carotid Artery Occlusion. *Stroke*. 2001,32:1552-1558
79. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B. i wsp.: Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine in Patients with Lacunar Infarctions *Cerebrovasc Dis*. 2006,21:180-186
80. Muller M., Voges M., Piepgras U. i wsp.: Assessment of cerebral vasomotor reactivity by Transcranial Doppler and Breath Holding method. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1995,26:96-100

81. Silvestrini M., Troisi E., Matteis M. i wsp.: Transcranial Doppler assessment of cerebrovascular reactivity in symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis. *Stroke*. 1996,27:1970-1973
82. Zimmermann C., Wimmer M., Haberl R.L.: L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004,17(2-3):128-33.
83. Pfefferkorn T., von Stuckrad-Barre S., Herzog J. i wsp.: Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: a transcranial Doppler sonography study. *Stroke*. 2001,32:17-21
84. Zimmermann C., Haberl R.L.: L-Arginine Improves Diminished Cerebral CO₂ Reactivity in Patients. *Stroke*. 2003,34:643-647
85. Lipsitz L.A., Mukai S., Hamner J. i wsp.: Dynamic regulation of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity an aging and Hypertension. *Stroke*. 2006,31:1897-1903
86. Novak V., Chowdhary A., Farrar B. i wsp.: Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology*. 2003, 27,60(10):1657-63
87. Sterzer P., Meintschel F., Rosler A. i wsp.: Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity In patientst with subcortical Small-vessel disease. *Stroke*. 2001,32:2817-2820
88. Silvestrini M., Troisi E., Matteis M. i wsp.: Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996,16(4):746-9
89. Silvestrini M., Pasqualetti P., Baruffaldi R. i wsp.: Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke*. 2006, 37(4):1010-5
90. Wong G.K., Ng S.C., Poon W.W.: Cerobravascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurology*. 2006,13,66(11):787
91. Lee J.H., Kelly D.F., Oertel M. i wsp.: Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg*. 2001,95(2):222-32.
92. Touboul P-J., Hennerici M.G., Meairs S. On Behalf of Advisory Board of 3rd watching risk symposium 2004, 13th ESC Mannheim 2004: Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovascular Diseases*. 2004,18: 346-349.
93. Kunicka K., Bieniaszewski L.: Ocena ultrasonograficzna tętnic domózgowych. *Choroby serca i naczyń*. 2005,2 (2):102-106
94. Kazimierski R.: Kompleks intima-media – czynnik ryzyka udaru. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2005,39,4(supl.3): 495-497
95. Crouse J.R., Goldbourt U., Evans G. i wsp.: Risk Factors and Segment-Specific Carotid Arterial Enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke*. 1996,27(1):69-75
96. Howard G., Manolio T.A., Burke G.L. i wsp.: Does the Association of Risk Factors and Atherosclerosis Change With Age? : An Analysis of the Combined ARIC and CHS Cohorts. *Stroke*. 1997, 28(9):1693-1701.
97. Kobayashi K., Akishita M., Yu W.: i wsp.: Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery,

carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis*. 2005.173, 13-18.

98. Rubba P., Mercuri M., Faccenda F. i wsp.: Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke*. 1994,25(5):943-50
99. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Medycyna po Dyplomie*. 2006,3:28
100. Jakubowski W.: Standardy badań USG Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego. *Roztoczańska Szkoła Ultrasonografii*. Zamość 2005.
101. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. i wsp: The prevalence by Staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993,43:817–24.
102. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A.W. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000,321:405–412
103. Abbott R.D., Donahue R.P., MacMahon S.W. i wsp.: Diabetes and the risk of stroke. *The Honolulu Heart, Program. JAMA*. 1987,257:949–52.
104. Bentsen N., Larsen B., Lassen N.A.: Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics.*Stroke*.1975, 6:497–502
105. Kannel W.B., McGee D.L.: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979,241:2035–2038
106. William H., Hoffman M.D., Mark S.: Cerebral Vasoreactivity in Children and Adolescents with type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrine Research*. 2004, 30, 3: 315–325
107. Fülesdi B, Limburg M., Oláh L. i wsp.: Lack of gender difference in acetazolamide-induced cerebral vasomotor reactivity in patients suffering from type-1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001,38:107–112
108. Hoffman W.H., Pluta R.M., Fisher A.Q.: i wsp.: Transcranial Doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in children with diabetic ketoacidosis. *J Clin Ultrasound*. 1995.23:517–523
109. Fülesdi B., Limburg M., Bereczki D. i wsp.: Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*.1999. 13:191–199
110. Kadoi Y., Hinohara H., Kunimoto F. i wsp.:Diabetic Patients Have an Impaired Cerebral vasodilatoryresponse to Hypercapnia Under Propofol Anesthesia. *Stroke*. 2003,34:2399-2403
111. Mankovsky O. L., Ziegler D.: Impairment of cerebral autoregulation in diabeticpatients with cardiovascular autonomic neuropathy andorthostatic hypotension. *Diabetes UK.Diabetic Medicine*. 2003, 20:119–126

112. Ferguson S.C., Blane A., Perros P. i wsp.: Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*. 2003,52:149–156
113. Elmore E.M., Mosquera A., Weinberger J.: Cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005, 5:143–148
114. Sobel B.E., Schneider D.J.: The prevalence of asymptomatic intracranial large-vessel occlusive disease: the role of diabetes. *J Neuroimaging*. 2003,13(3):224-7
115. Shaw K.W. (red): Powikłania cukrzycy. Via media. Gdańsk. 1998
116. Rodriguez G., Nobili F., Celestino M.A. i wsp.: Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes Care*. 1993,16:462–469
117. Dandona P., James I.M., Newbury P.A. i wsp.: Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *BMJ*. 1978, 2:325–326
118. Herzig R., Hlustik P., Vaverka M: i wsp: Comparison of transcranial doppler sonography and functional MRI in the assessment of cerebral vasomotor reactivity before EC/IC bypass surgery : a pilot study. *European journal of Neurology*. 2006, 13,suppl. 2:17-18
119. Arjona A., Espino R., Perula der Torres L.A.: Cerebrovascular reactivity by means of the berath holding index (voluntary apnea) :the reliability of early repetition. *Rev Neurol*. 2000.1-15,31(9):640-642
120. Fukuhara T., Hida K.: Pulsatility index at the cervical internal carotid artery as a parameter of microangiopathy in patients with type 2 diabetes: *Ultrasound Med*. 2006, 25:599–605
121. Martin P.J., Evans D.H., Naylor A.R.: Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulation. Reference data from 115 volunteers. *Stroke*. 1994 Feb,25(2):390-6
122. Krejza J., Mariak Z., Walecki J.: Transcranial color Doppler sonography of basal cerebral arteries in 182 healthy subjects: age and sex variability and normal reference values for blood flow parameters. *Am J Roentgenol*. 1999,172(1):213-8
123. Griffith D.N.W., Saimbi S., Lewis C. i wsp.: Abnormal cerebrovascular carbon dioxide reactivity in people with diabetes. *Diabet Med*.1987,4:217–220.
124. Croughwell N., Lyth M., Quill T.J. i wsp.: Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass.*Circulation*, 1990, 82(suppl. 5):407–412,
125. Cerevolo M.G., Lagalla G., Lippera S i wsp.: Proliferative retinopathy predicts impairment in brain vasomotor reserve in type II diabetes. *Cerebrovasc Dis*. 1997, 7:332–338,
126. Kastrup A., Dichgans J., Niemeier M.: Changes of cerebrovascular CO2 reactivity during normal aging. *Stroke*. 1998,29:1311-1314.
127. Kastrup J., Rorsgaard S., Parving H.H. i wsp.: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol*. 1986,6(6):549-59.
128. Terborga C., Birknera T., Schackb B. i wsp.: Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and hemodynamics: A combined study with near-infrared

spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002,205:71–75

129. Gregorio F., Ambrosi F., Carle F.: Microalbuminuria, brain vasomotor reactivity, carotid and kidney arterial flow in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 2004,17(6):323-30
130. Wessels A.M., Rombouts S. A. R. B., Simsek S. i wsp.: Microvascular Disease in Type 1 Diabetes Alters Brain Activation: A Functional Magnetic resonance imaging study. *Diabetes*. 2006,55, 2:334-340
131. Cooper L.S. Wong T.Y., Klein R. i wsp.: Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2006,37:82-86
132. Hidasi E., Kaplar M., Dioszeghy P. i wsp.: No correlation between impairment of cerebrovascular reserve capacity and electrophysiologically assessed severity of neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2002,16(3):228-34.
133. Brohall G., Oden A., Fagerberg B.: Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*. 2005, 23:609-616
134. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M. i wsp.: Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes: Vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;1851-1857
135. Kawamori R., Yamasaki Y., Matsushima H. i wsp.: Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients: Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care*. 1992:1290-1294
136. Denarie N., Gariépy J., Chironi G. i wsp. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*. 2000: 297-302.