

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XLIII
2013
SUPPLEMENT 6**

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Dariusz Gąsecki

**Ocena sztywności naczyń tętniczych
oraz centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego
u chorych
z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu**

*Evaluation of arterial stiffness and central and peripheral
blood pressure in patients with acute ischemic stroke*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Neurologii Dorosłych Katedry Neurologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. Walenty Nyka, prof. nadzw.

GDAŃSK 2013

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
Marek Grzybiak

HONOROWY REDAKTOR NACZELNY
HONORARY EDITOR-IN-CHIEF
Stefan Raszeja

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
z-ca redaktora naczelnego – Adam Szarszewski
sekretarz redakcji – Włodzimierz Kuta
redaktor techniczny – Tadeusz Skowrya
Tomasz Bączek, Zdzisław Bereznowski, Dariusz Kozłowski, Anna Grygorowicz,
Andrzej Hellmann, Jerzy Kuczkowski, Krzysztof Narkiewicz, Michał Obuchowski,
Zbigniew Kmiec, Julian Świerczyński, Aleksandra Żurowska

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
Zakład Anatomii Klinicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@gumed.edu.pl

Artykuły opublikowane w Annales Academiae Medicae Gedanensis
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published in Annales Academiae Medicae Gedanensis are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Gdański Uniwersytet Medyczny

Szczególne podziękowania składam:

Panu Profesorowi Walentemu Nyce za wsparcie, życzliwość, okazaną pomoc oraz Koleżankom i Kolegom z Kliniki Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za pomoc i stworzenie mi przyjaznych warunków do powstania niniejszej pracy

Panu Profesorowi Krzysztofowi Narkiewiczowi za inspirację, wsparcie na każdym etapie pracy, a także Koleżankom i Kolegom z Zakładu Nadciśnienia Tętniczego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za życzliwą pomoc w trakcie realizacji badań

Pracę dedykuję Rodzicom, żonie Elżbiecie oraz dzieciom Agacie i Michałowi

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
1. WSTĘP	11
1.1. Udar mózgu – epidemiologia	11
1.2. Rys historyczny metod oceny funkcji układu krążenia	13
1.3. Współczesne metody oceny ciśnienia tętniczego	14
1.4. Patofizjologia starzenia się układu naczyniowego	15
1.5. Sztywność tętnic	16
1.5.1. Prędkość fali tętna – miernik sztywności tętnic	17
1.5.2. Hemodynamiczne następstwa zwiększonej sztywności tętnic	19
1.6. Analiza fali tętna	19
1.6.1. Wzmocnienie ciśnienia	19
1.6.2. Centralne ciśnienie tętnicze	20
1.7. Zmienność ciśnienia tętniczego	23
1.8. Subkliniczne uszkodzenia narządowe	24
1.9. Sztywność tętnic i ostre incydenty mózgowo-naczyniowe	26
2. CELE PRACY	28
3. MATERIAŁ I METODY	29
3.1. Materiał	29
3.1.1. Grupa podstawowa	29
3.1.2. Podgrupa poddana dodatkowemu opracowaniu	30
3.2. Metodyka	30
3.2.1. Tonometria aplanacyjna	31
3.2.2. Pomiar ciśnienia tętniczego obwodowego	35
3.2.3. Badanie tomografii komputerowej mózgu	36
3.2.4. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych	36
3.2.5. Badanie echokardiograficzne	36
3.2.6. Badania biochemiczne	37
3.2.7. Czynniki ryzyka	37
3.2.8. Analiza statystyczna	38
4. WYNIKI	39
4.1. Porównanie podstawowych danych klinicznych chorych z udarem i osób z grupy kontrolnej	39
4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne	39
4.1.2. Podstawowe dane hemodynamiczne	41
4.1.3. Ocena korelacji pomiędzy parametrami sztywności naczyń a parametrami hemodynamicznymi i klinicznymi	42
4.2. Identyfikacja czynników istotnie związanych z udarem niedokrwiennym mózgu	46
4.2.1. Parametry sztywności tętnic i ciśnienia centralnego	46
4.3. Porównanie parametrów sztywności tętnic w podtypach udaru mózgu	49
4.4. Profil i zmienność ciśnienia tętniczego	52

4.4.1. Profil dobowy ciśnienia tętniczego	52
4.4.2. Zmienność ciśnienia tętniczego	53
4.4.3. Zmienność ciśnienia tętniczego a sztywność aorty	55
4.4.4. Częstość rytmu serca a sztywność aorty	57
4.5. Sztywność tętnic a czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem mózgu	57
4.5.1. Parametry sztywności tętnic a obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	57
4.5.2. Parametry sztywności tętnic a obecność subklinicznych uszkodzeń narządowych.....	61
4.5.3. Parametry sztywności tętnic a obecność chorób układu sercowo-naczyniowego	64
4.6. Porównanie parametrów sztywności tętnic pomiędzy chorymi z udarem nawrotnym oraz chorymi z pierwszym udarem	66
5. DYSKUSJA I PODSUMOWANIE.....	71
5.1. Biomarkery tętnicze w patofizjologii chorób naczyniowych.....	72
5.2. Związek sztywności tętnic z udarem mózgu.....	72
5.2.1. Znaczenie cfPWV w udarze niedokrwiennym mózgu.....	74
5.2.2. Sztywność tętnic a struktura i funkcja naczyń.....	76
5.2.3. Sztywność tętnic a tradycyjne czynniki ryzyka naczyniowego	77
5.2.4. Sztywności tętnic a etiologia udaru	79
5.3. Ocena profilu i zmienności ciśnienia tętniczego obwodowego	80
5.3.1. Zmiany profilu dobowego ciśnienia w udarze mózgu	81
5.3.2. Związki sztywności tętnic ze zmiennością ciśnienia tętniczego	81
5.4. Ocena powikłań narządowych	83
5.5. Sztywność tętnic a udar nawrotny	85
6. WNIOSKI.....	88
7. PIŚMIENNICTWO	89
8. STRESZCZENIE	107
9. SUMMARY	110

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ABPM	<i>ambulatory blood pressure measurement</i> / całodobowa automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego
AHA	American Heart Association
BMI	<i>body mass index</i> / wskaźnik masy ciała (kg/m ²)
BSA	<i>body surface area</i> / pole powierzchni ciała (m ²)
cAIx	<i>central augmentation index</i> / współczynnik wzmocnienia centralnego ciśnienia skurczowego (%)
CE	<i>cardioembolic stroke</i> / udar sercowopochodny
cfPWV	<i>carotid-femoral pulse wave velocity</i> / szyjno-udowa prędkość fali tętna (m/s)
cPP	<i>central pulse pressure</i> / centralne ciśnienie tętna (mmHg)
CRP	<i>C-reactive protein</i> / białko C-reaktywne
crPWV	<i>carotid-radial pulse wave velocity</i> / szyjno-promieniowa prędkość fali tętna (m/s)
cSBP	<i>central systolic blood pressure</i> / centralne skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)
CT	<i>computed tomography</i> / tomografia komputerowa
CV	<i>coefficient of variation</i> / współczynnik zmienności
CVE	<i>cardiovascular event</i> / zdarzenie sercowo-naczyniowe
DBP	<i>diastolic blood pressure</i> / rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)
DM	<i>diabetes mellitus</i> / cukrzyca
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> / szacowana filtracja kłębuszkowa (ml/min)
ESC	European Society of Cardiology / Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	European Society of Hypertension / Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
GrK	grupa kontrolna / <i>control group</i>
GrU	grupa z udarem / <i>stroke group</i>
HR	<i>heart rate</i> / częstość rytmu serca (min ⁻¹)
IMT	<i>intima-media thickness</i> / kompleks błony wewnętrznej i środkowej
IQR	<i>interquartile range</i> / rozstęp międzykwartyłowy
K	kobiety / <i>females</i>
LAA	<i>large artery atherosclerosis stroke</i> / udar w przebiegu miażdżycy dużych tętnic
LK	lewa komora / <i>left ventricle</i>
LVH	<i>left ventricular hypertrophy</i> / przerost lewej komory serca
LVMI	<i>left ventricular mass index</i> / wskaźnik lewej komory serca
M	mężczyźni / <i>males</i>
MAP	<i>mean arterial pressure</i> / średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)
MI	<i>myocardial infarction</i> / zawał mięśnia serca

MDRD	<i>modification of diet in renal disease</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> / obrazowanie magnetyczno-rezonansowe
NT	nadciśnienie tętnicze / <i>arterial hypertension</i>
OR	<i>odds ratio</i> / iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy / <i>central nervous system</i>
PPA	<i>pulse pressure amplification</i> / wskaźnik zwielokrotnienia ciśnienia tętna
PP	<i>pulse pressure</i> / ciśnienie tętna (mmHg)
pPP	<i>peripheral blood pressure</i> / obwodowe ciśnienie tętna (mmHg)
PU	przedział ufności / <i>confidence interval (CI)</i>
PWA	<i>pulse wave analysis</i> / analiza fali tętna
PWV	<i>pulse wave velocity</i> / prędkość fali tętna (m/s)
SBP	<i>systolic blood pressure</i> / skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)
SD	<i>standard deviation</i> / odchylenie standardowe
SOD	<i>subclinical organ damage</i> / subkliniczne uszkodzenia narządowe
SV	<i>small vessel stroke</i> / udar w przebiegu choroby małych naczyń
TIA	<i>transient ischemic attack</i> / przemijający napad niedokrwienny
UD	udar o zdefiniowanej, rzadkiej przyczynie / <i>stroke of unusual determined etiology</i>
UE	udar o etiologii nie ustalonej / <i>stroke of undetermined etiology</i>
vs	<i>versus</i> / w porównaniu z
WBC	<i>white blood cells</i> / białe krwinki (ml ⁻¹)
WHO	World Health Organization / Światowa Organizacja Zdrowia
WML	<i>white matter lesions</i> / uszkodzenia istoty białej

1. WSTĘP

1.1. Udar mózgu – epidemiologia

Istnieje wiele dowodów na to, że w patogenezie udaru mózgu ważną rolę odgrywa podwyższone ciśnienie tętnicze [129],[194].

Udar mózgu stanowi drugą pod względem częstości, po chorobie niedokrwiennej serca, przyczynę zgonów na świecie [69] oraz główny powód niepełnosprawności w populacji osób dorosłych [69],[118]. Należy też do głównych przyczyn otępienia, depresji, padaczki i zagrożenia upadkami [118],[244],[256]. Chociaż ryzyko zachorowania na udar jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet w podobnym wieku, to sumaryczna liczba zachorowań jest nieco większa wśród kobiet z racji ich dłuższego okresu przeżycia [195],[225]. Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, że w ciągu życia udar wystąpi u 1 na 6 mężczyzn w wieku 55-75 lat i u 1 na 5 kobiet w podobnym wieku [195],[217].

Częstość występowania udarów wybitnie rośnie wraz z wiekiem, osiągając 100-krotny wzrost u 80-latków w stosunku do osób 40-letnich [201]. W populacji amerykańskiej przeciętny wiek zachorowania na udar wynosi 75 lat w przypadku kobiet i 71 lat w przypadku mężczyzn [195]. W Europie średni wiek zachorowania na pierwszy udar mózgu jest zbliżony i wynosi 73 lata, w Polsce 72 lata [90],[158].

Mimo systematycznego starzenia się społeczeństw, konsekwentne zastosowanie profilaktyki w ostatnich dziesięcioleciach pozwoliło w krajach uprzemysłowionych obniżyć zachorowalność z powodu udaru aż o 40% [201]. Świadczy to o dobitnej roli wczesnej diagnostyki oraz leczenia profilaktycznego, w tym lepszej kontroli czynników ryzyka udaru w strategii zwalczania chorób naczyniowych mózgu [201]. Szacuje się, że wdrożenie nowoczesnej terapii prewencyjnej mogłoby zredukować częstość występowania udarów nawet o ponad połowę [153].

Podwyższone ciśnienie tętnicze należy do najlepiej udokumentowanych czynników ryzyka udaru mózgu, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [194]. Dane epidemiologiczne wskazują, że jest ono jednocześnie najczęstszym i najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób mózgowo-naczyniowych [38],[47],[67],[117]. Pod jego wpływem powstają liczne zmiany strukturalne i czynnościowe w obrębie układu sercowo-naczyniowego, predysponujące do przyspieszonego sztywnienia ścian tętnic [229] i progresji zmian miażdżycowych [264]. Oba te procesy, zaburzając stabilność i ciągłość przepływu krwi, wtórnie prowadzą do wystąpienia ostrych zespołów naczyniowych, najczęściej dotyczących krążenia mózgowego i wieńcowego.

W skali światowej 54% przypadków udaru mózgu i 47% przypadków choroby niedokrwiennej serca dotyczy właśnie osób z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego [118].

Wysokie ciśnienie tętnicze stanowi silniejszy wskaźnik ryzyka udaru mózgu niż choroby wieńcowej, ponadto udar mózgu jest częstszym powikłaniem nadciśnienia tętniczego (NT) niż choroba wieńcowa [107]. Nawet stosunkowo niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego (skurczowego ciśnienia tętniczego [SBP, *systolic blood pressure*] o 10-12 mmHg, rozkurczowego ciśnienia tętniczego [DBP, *diastolic blood pressure*] o 5-6 mmHg w ciągu 3-5 lat) pozwala uzyskać zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o ponad 1/3 [54], zarówno u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, jak i u osób z NT [47],[54]. Leczenie przeciwnadciśnieniowe obniża również ryzyko incydentów wieńcowych, ale w mniejszym stopniu niż w odniesieniu do udarów mózgu [125],[224].

W licznych badaniach wykazano, że SBP systematycznie wzrasta z wiekiem. W pierwszej połowie życia ma to związek głównie ze zwiększeniem obwodowego oporu naczyniowego, natomiast później zazwyczaj jest następstwem stopniowo postępującej utraty właściwości elastycznych i narastającej sztywności ścian dużych tętnic [74].

Wykazano, że zarówno SBP, DBP, jak i średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*) wykazuje silny, pozytywny związek o charakterze ciągłym i logarytmiczno-liniowym z zachorowalnością na udar mózgu [194]. Również ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu zwiększa się stopniowo i liniowo już od wartości SBP 115 mmHg i DBP 75 mmHg [12],[122]. Dla każdego wzrostu SBP o 20 mmHg lub DBP o 10 mmHg ryzyko to w przybliżeniu podwaja się [122].

Niedawno dowiedziono także, że ciśnienie tętna (PP, *pulse pressure*) stanowi samodzielny czynnik ryzyka chorobowości i umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu [26],[74],[75]. Zależności te są jednak najsilniejsze u osób młodych i w średnim wieku [72],[122]. W grupie mężczyzn w wieku 45-54 lat samo NT zwiększa względne ryzyko udaru nawet 7-krotnie w stosunku do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [1]. W miarę starzenia się układu tętniczego relacje między wysokością ciśnienia tętniczego z występowaniem udaru mózgu stają się znacznie słabsze [1],[122],[150]. Z jednej strony wiek chronologiczny jest silnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [55],[222], ale stopień progresji zmian chorobowych w obrębie układu krążenia jest znacznie zróżnicowany osobniczo. Z drugiej strony wiadomo również, że rola prognostyczna klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z wiekiem maleje, między innymi z powodu wpływu współistniejących chorób na ich poziom. Zasada ta dotyczy również SBP, którego wartość predykcyjna zmniejsza się w podeszłym wieku, zwłaszcza po przekroczeniu 80. roku życia. Dołączające się niewydolność serca i choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jak również stany niedożywienia organizmu mogą prowadzić do wtórnego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego i osłabienia jego relacji z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [146].

Odwrotnie przedstawia się sytuacja w odniesieniu do sztywności tętnic – zmiennej charakteryzującej własności elastyczne ścian tętnic. Wykazuje ona bowiem stały i narastający z wiekiem wzrost oraz progresywnie postępujący związek z zapadalnością na choroby sercowo-naczyniowe [115],[246]. Obecnie sztywność tętnic uważa się za wynik skumulowanego działania wielu długotrwanie działających czynników, zarówno genetycznych, jak i środowiskowych, wpływających na ścianę naczyniową.

Stopień sztywności jest dziś zgodnie uznawany za wykładnik biologicznego wieku tętnic, a zarazem za niezależny obiektywny wskaźnik diagnostyczny układu krążenia [115]. W tej sytuacji większe znaczenie prognostyczne w ocenie ryzyka chorób układu krążenia może mieć ocena sztywności tętnic niż ciśnienia tętniczego.

1.2. Rys historyczny metod oceny funkcji układu krążenia

Historycznie pierwszym obiektywnym parametrem służącym ocenie układu krążenia u człowieka był zapis jego pulsu. Już na początku drugiej połowy XIX wieku, zanim wprowadzono pomiary ciśnienia tętniczego, w roku 1860, francuski fizjolog Etienne Marey zanotował falę tętna na tętnicy promieniowej przy użyciu sfigmografu (gr. *sphymós* – tętno). Pozwoliło mu to na wyróżnienie charakterystycznych zmian kształtu krzywej związanych z wiekiem badanych osób [16]. Zmiany krzywej odzwierciedlały proces sztywnienia tętnic, który według ówczesnych badaczy miał wynikać ze „starości naczyń” (*arterial senility*). Kilkanaście lat później angielski badacz Frederick Akbar Mahomed zastosował dodatkowo pomiar ciśnienia nad tętnicą promieniową, które powodowało zaniknięcie zapisu fali tętna i jako pierwszy opisał przypadki podwyższonego ciśnienia tętniczego u człowieka [41]. Wyodrębnił on ponadto formę nadciśnienia samoistnego od przypadków wtórnych do kłębuszkowego zapalenia nerek. Zaobserwował także zjawisko przyspieszenia procesu starzenia się tętnic w przypadku obecności podwyższonego ciśnienia tętniczego [167]. Na podstawie wykresu fali pulsu oraz pomiaru ciśnienia (SBP – według obecnej nomenklatury) w tętnicy promieniowej Mahomed potrafił „oszacować wiek tętnic” oraz ryzyko chorób układu krążenia [18].

Pod koniec XIX wieku do oceny układu krążenia wykorzystywano zarówno zapis fali tętna, jak i wysokości ciśnienia tętniczego jako parametrów wzajemnie się uzupełniających. Wprowadzenie w 1896 roku przez Scypiona Riva-Rocci’ego nowej metody dokładniejszego pomiaru SBP przy pomocy manometru ramiennego, a także sposobu określania wartości DBP, podanego przez Mikołaja Korotkowa w 1905 roku, zapoczątkowało nową erę w diagnostyce chorób naczyniowych. W ślad za prostotą i łatwością nowego sposobu pomiaru ciśnienia zmieniła się praktyka lekarska. Na długie dziesięciolecia odrzucono szerokie stosowanie czasochłonnych i trudnych technicznie zapisów fali tętna. Jednocześnie wyniki uzyskane z użyciem sfigmomanometru ramiennego dostarczały czytelnych wskaźników, które miały odzwierciedlać obciążenie serca i napięcie małych tętnic. W myśl panujących wówczas poglądów o nadrzędnej roli małych tętnic systemowych w patofizjologii NT były to parametry kluczowe [166],[185].

Zgodnie z tym rozumowaniem pierwsze sposoby terapii hipotensyjnej koncentrowały się na obniżeniu składowej stałej ciśnienia tętniczego, tzn. preferowały znaczenie MAP i DBP w rozwoju chorób układu krążenia. Przeprowadzone w latach 80-tych XX wieku badania u osób z izolowanym skurczowym NT zwróciły jednak uwagę badaczy na niedostrzeganą dotąd, a również istotną rolę składowej dynamicznej czyli pulsacyjnej ciśnienia tętniczego w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych. Wysoka amplituda ciśnienia, jako pośredni wskaźnik sztywności tętnic i zarazem wielkości przepływu

pulsacyjnego, zyskała miano samodzielnego czynnika ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w populacji osób starszych [122]. Podobnie, stwierdzono niezależną wartość wysokiego SBP w przewidywaniu chorób naczyniowych u osób po 60. roku życia, podważając wcześniejsze założenia o wysokim DBP jako warunku koniecznym do rozwoju powikłań NT [164].

Przekierowało to nurt badań hipertensjologicznych w stronę patologii dużych naczyń tętniczych, takich jak aorta i jej główne odgałęzienia, dotyczącej zaburzenia ich właściwości sprężystych. Wzbudziło to również ponownie zainteresowanie sztywnością tętnic centralnych i zapisem fali tętna w poszukiwaniu dodatkowych informacji patofizjologicznych w stosunku do tradycyjnych danych pochodzących jedynie z wartości ekstremalnych krzywej fali ciśnienia w tętnicy obwodowej [185].

1.3. Współczesne metody oceny ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze, wyodrębnione jako pierwszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, stanowi niezmiennie główną przyczynę zapadalności i śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w świecie [127],[195]. Już w latach 60. XX wieku stwierdzono znamienne korzyści kliniczne wynikające z redukcji podwyższonego ciśnienia tętniczego, najpierw w odniesieniu do DBP, później również SBP. Znaczne zmniejszenie zapadalności na udar mózgu, zawał i niewydolność serca uzyskiwane dzięki obniżaniu ciśnienia tętniczego spowodowało, że terapia hipotensyjna stała się podstawą prewencji tych schorzeń.

Mimo że na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe znaczący wpływ wywierają również inne czynniki, NT nadal stanowi najistotniejszy marker zagrożenia chorobami układu krążenia. Z uwagi na fakt, że związek między wartościami ciśnienia tętniczego a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest ciągły i ma charakter zbliżony do liniowego, względnie logarytmiczno-liniowy, w ostatnich latach coraz silniej podkreśla się potrzebę uzupełnienia oceny jakościowej tego czynnika o analizę ilościową [144].

W obowiązującej dziś definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadciśnienia tętniczego nadal używa się jedynie dwóch wartości punktowych z ciągłej krzywej ciśnienia – maksymalnej wartości skurczowej i minimalnej późno-rozkurczowej [251]. Z punktu widzenia hemodynamicznego obecnie dostrzega się znaczenie analizy całej krzywej fali ciśnienia jako zbioru parametrów pełniej ilustrujących wpływ czynników mechanicznych na stan funkcjonalny ścianki poszczególnych naczyń układu tętniczego. Na krzywą ciśnienia składają się dwie składowe hemodynamiczne – stała (MAP) i dynamiczna, inaczej zwana pulsacyjną (PP).

Średnie ciśnienie odzwierciedla opór tętnic obwodowych, dostosowujący przepływ krwi w tkankach i narządach do bieżącego zapotrzebowania i pozostaje na względnie stałym poziomie w ciągu życia. Ciśnienie tętna jest natomiast wynikiem oscylacyjnego przepływu krwi w tętnicach ośrodkowych, istotnie narastającego po przekroczeniu 50.-60. roku życia [26],[74], co pozostaje w związku z procesem starzenia się tętnic.

1.4. Patofizjologia starzenia się układu naczyniowego

Dwie główne funkcje spełniane przez tętnice to przewodzenie i niezależna od niej amortyzacja. Pierwsza zapewnia odpływ krwi z układu tętniczego, druga umożliwia podtrzymywanie ciśnienia w okresie fazy rozkurczowej serca, potrzebnego do ciągłego przepływu krwi przez tkanki. Funkcja przewodząca jest pochodną przepustowości tętnic o rozmaitych rozmiarach. Funkcja amortyzująca zależy od własności mechanicznych ścian dużych tętnic, a więc tętnic typu sprężystego.

Z wiekiem postępują zmiany morfologiczne i czynnościowe w naczyniach tętniczych. Zmiany czynnościowe tętnic mogą wyprzedzać w czasie rozwój zmian morfologicznych [188].

Do podstawowych parametrów służących do oceny stanu czynnościowego dużych naczyń tętniczych należą między innymi wskaźniki ich sprężystości, takie jak podatność, sztywność oraz rozszerzalność. Jak wykazują badania ostatnich dwóch dekad, zmniejszająca się podatność ściany tętniczej powoduje zaburzenia podstawowych funkcji dużych tętnic, szczególnie aorty i odgałęzień jej łuku (pień ramiennie-główny, tętnica szyjna, tętnica podobojczykowa), a więc naczyń typu elastycznego. Są to naczynia o dużych zdolnościach amortyzacyjnych, pełniące obok funkcji przewodzącej rolę bufora cyklicznych wahań ciśnienia i przepływu między sercem a mikrokrążeniem [155]. Zadaniem tętnic centralnych jest przekształcenie charakteru przepływu krwi z pulsacyjnego na ciągły laminarny.

Ponadto, z punktu widzenia fizjologicznego wyróżnia się tętnice typu mięśniowego (np. tętnice w obrębie kończyn), spełniające jedynie funkcję przewodzącą. Ich własności sprężyste, w odróżnieniu od właściwości tętnic elastycznych, nie ulegają istotnym zmianom wraz z wiekiem [30]. Morfologicznie za właściwości sprężyste tętnic odpowiada ich błona środkowa. W przypadku tętnic elastycznych jest ona zbudowana ze sprężystych włókien i lamell elastynowych, sztywnych włókien kolagenowych oraz mięśni gładkich, których udział w budowie ściany naczynia zwiększa się wraz z oddaleniem się od początku aorty. Natomiast w ścianach tętnic typu mięśniowego znajduje się głównie tkanka mięśniowa gładka [185], która w tym przypadku, w odróżnieniu od tętnic centralnych, wywiera istotny wpływ na rozciągliwość tętniczek.

Właściwości elastyczne tętnic centralnych są w głównej mierze uwarunkowane ilością i jakością elastyny, białka umiejscowionego w substancji podstawowej, którego okres półtrwania wynosi około 40 lat. Jak sugerują obliczenia mechaniczne, zazwyczaj w 6. dekadzie życia, tj. po wykonaniu około 2 miliardów cyklicznych rozciągnięć aorty, w następstwie fizjologicznego starzenia się oraz zmian patologicznych uszkadzających ściany naczyniowe, pod wpływem ciągłego obciążenia mechanicznego, następuje stopniowa degradacja włókien elastynowych, polegająca na ich ścięczeniu, postrzępieniu, rozdławianiu i wreszcie fragmentacji [110].

Jednocześnie narasta zawartość włókien kolagenowych oraz substancji podstawowej w błonie środkowej tętnic. Wtórnie często odkładają się złogi wapnia, zarówno w substancji podstawowej, jak i w zwyrodniałych włóknach elastynowych. Prowadzi to do przebudowy błony środkowej tętnic, a ostatecznie do osłabienia ich własności elastycznych [241].

Proces starzenia i różne choroby naczyniowe upośledzają funkcje tętnic w sposób niejednorodny. Miażdżycza, jako choroba z tendencją do zmian ogniskowych, w większym stopniu zaburza funkcję przewodzącą, podczas gdy sztywność ścian tętnic, jako proces ciągle całego układu tętnic elastycznych, powoduje głównie zaburzenia funkcji amortyzującej [185].

1.5. Sztywność tętnic

Sztywność tętnic polega na upośledzeniu zdolności tętnic do rozciągania się i kurczenia ich ścian wraz ze zmieniającym się ciśnieniem wewnątrz naczynia. Narastająca sztywność ściany naczyniowej powoduje zmniejszenie stopnia jej rozszerzalności, jak również obniżenie podatności, czyli redukcję zmiany objętości wywołanej daną zmianą ciśnienia.

Sztywność tętnic narasta z wiekiem [36],[85],[238] oraz rozwojem NT [43],[155]. W znacznie mniejszym stopniu jest związana z glikemią, lipidemią, paleniem papierosów oraz pozostałymi czynnikami ryzyka miażdżycy [43]. Sztywność tętnic koreluje z procesami zapalenia oraz wapnienia w obrębie ścian naczyniowych [45],[241]. Ma również podłoże genetyczne, którego działanie w znacznym stopniu jest niezależne od wpływu na ciśnienie tętnicze i na inne klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [190].

Co istotne, proces sztywnienia naczyń w największym stopniu dotyczy tętnic centralnych, takich jak aorta i odgałęzienia jej łuku. Wynika to z faktu, że tętnice centralne, pełniąc głównie funkcje amortyzacyjne, mają charakter tętnic elastycznych i pierwotnie cechują się znacznie większą sprężystością niż obwodowe tętnice typu mięśniowego, które spełniają głównie funkcje przewodzące [155]. Ze względu na to, że sztywnienie ścian tętnic zachodzi głównie w obrębie naczyń centralnych, podczas gdy w tętnicach obwodowych typu mięśniowego nie ulega większej zmianie [21], wraz z procesem starzenia się stopniowo zanika różnica pomiędzy sztywnością tętnic obwodowych i centralnych [165]. W konsekwencji zmniejsza się stopień odbicia fal tętna od naczyń oporowych i przepływ pulsacyjny zostaje przeniesiony do narządów i tkanek [149].

1.5.1. Prędkość fali tętna – miernik sztywności tętnic

Badanie sztywności tętnic wydaje się optymalną metodą służącą ocenie stanu czynnościowego tętnic.

Powszechnie przyjętą miarą sztywności tętnic jest prędkość rozprzestrzeniania się fali ciśnieniowej (fali tętna) wzdłuż drzewa tętniczego, oceniana najczęściej metodą tonometryczną.

Prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) to prędkość, z jaką fala ciśnieniowa przemieszcza się wzdłuż ścian naczyń. Jej wartość jest ściśle skorelowana z właściwościami elastycznymi ściany, a także zależy od geometrii naczynia i gęstości krwi. Została określona we wzorze Moensa-Kortwega [155]:

$$PWV = \sqrt{E_{inc} \cdot h/2r\rho}$$

gdzie: PWV – prędkość fali tętna (m/s), E_{inc} – moduł Younga ściany tętnicy (Pa), h – grubość ściany tętnicy (m), r – końcoworozkurczowy promień wewnętrzny tętnicy (m), ρ – gęstość krwi (kg/m^3).

Moduł Younga (E_{inc}), czyli współczynnik sprężystości ściany naczyniowej, to wielkość zmiany ciśnienia w Pa na jednostkę powierzchni wymagana do teoretycznego rozszerzenia naczynia o 100% w stosunku do wymiaru wyjściowego.

Prędkość fali tętna zwiększa się z narastającą sztywnością ścian naczyń tętniczych oraz ze zmniejszającą się średnicą naczynia [155]. Osobnym zagadnieniem pozostaje fakt, że ściany naczyń tętniczych reagują biernie na bieżący wzrost ciśnienia, co stanowi dodatkowy czynnik zwiększający chwilową sztywność tętnic [115].

Sztywność aorty można ocenić, dokonując pomiaru szyjno-udowej PWV, tzn. mierząc ten parametr wzdłuż tętnicy szyjnej wspólnej oraz aorty piersiowo-brzuszej [8]. W warunkach fizjologicznych PWV jest najmniejsza w aorcie wstępującej i stopniowo narasta w kierunku dystalnym [111]. Wzrost sztywności ścian tętnic powoduje narastanie PWV, jak również stopniowy wzrost SBP.

Znanych jest kilka sposobów oceny sztywności tętnic, spośród których w praktyce klinicznej stosuje się głównie trzy metody [173].

Bezpośredniego pomiaru sztywności aorty dokonuje się poprzez określenie PWV w odcinku szyjno-udowym przy użyciu tonometrii aplanacyjnej. Fale ciśnienia rejestruje się przezskórnie w tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej. Na podstawie różnic czasowych między analogicznymi punktami krzywych i odległości między miejscami pomiaru oblicza się prędkość propagacji fali tętna.

Miejscową sztywność tętnic szyjnych można oceniać bezpośrednio poprzez obliczenie stosunku lokalnego PP (mierzonego tonometrycznie) do względnej zmiany średnicy tętnicy w czasie fazy skurczowej serca (mierzonej ultrasonograficznie lub przy użyciu rezonansu magnetycznego) [115].

Sztywność tętnic można oceniać także na podstawie uzyskanych w pomiarach tonometrycznych: wskaźnika wzmocnienia centralnego ciśnienia (cAIx, *central augmentation index*) skurczowego, będącego jednocześnie miernikiem wielkości fali odbitej, jak również centralnego (cPP, *central pulse pressure*) i obwodowego ciśnienia tętna (pPP, *peripheral pulse pressure*). Trzy ostatnie parametry mogą być traktowane jednak wyłącznie jako jej pośrednie wskaźniki, gdyż w znacznym stopniu zależne są również od czynności skurczowej serca oraz budowy geometrycznej ściany tętniczek obwodowych, a także wielu czynników dodatkowych, takich jak obecność hemodynamicznie istotnych wad zastawkowych serca czy przetok tętniczo-żylnych [155]. Ponadto, wielkość PP w aorcie może się zmieniać niezależnie od zmian sztywności tętnic. Prędkość fali tętna wykazuje silniejszą wartość predykcyjną w odniesieniu do wystąpienia zdarzeń naczyniowych niż PP i, co ważniejsze, nie zależy od jego wysokości [116],[139].

Jak wspomniano, najbardziej dynamiczne zmiany strukturalno-czynnościowe w ciągu życia osobniczego zachodzą w ścianach tętnic centralnych. Potwierdzono to w wynikach wielu badań doświadczalnych i klinicznych [115]. Spośród pomiarów PWV na różnych odcinkach drzewa tętniczego najważniejsze znaczenie kliniczne ma wartość PWV pomiędzy tętnicą szyjną wspólną i tętnicą udową. Wielkość szyjno-udowej lub aortalnej PWV jest obecnie uznana metodą referencyjną oceny sztywności tętnic i stanowi jej standardowy wskaźnik. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Hypertension* [ESH] / *European Society of Cardiology* [ESC]) z 2007 roku pomiar aortalnej PWV należy do zalecanych badań dodatkowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym [134]. Jako wypadkowa różnych zmian patologicznych zachodzących w ciągu życia osobniczego w tętnicach [159] parametr ten wykazuje się większą czułością i wiarygodnością niż jakikolwiek inny pojedynczy czynnik ryzyka naczyniowego [56]. Dla przykładu ciśnienie tętnicze, zarówno mierzone w gabinecie jak i przez 24 godziny, jest bardziej podatne na bodźce zewnętrzne i stąd cechuje się większą zmiennością. Wprawdzie sztywność tętnic częściowo zależy od chwilowych wartości ciśnienia tętniczego, wykazuje jednak istotną wartość prognostyczną niezależnie od ciśnienia [115].

Ponadto dowiedziono, że aortalna PWV ma niezależną wartość predykcyjną w odniesieniu do śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych [143], [246],[254] oraz występowania incydentów wieńcowych [139] i udarów mózgu zarówno u pacjentów z niepowikłanym NT pierwotnym [116], jak i w populacji ogólnej [115].

Mimo że zależność między sztywnością aorty a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych ma charakter ciągły, to w 2007 roku ESH i ESC zaproponowały wartość progową > 12 m/s jako wskaźnik istotnych zmian funkcjonalnych aorty, a jednocześnie wykładnik subklinicznych powikłań narządowych, u pacjentów w średnim wieku z NT [134].

Do czynników sprzyjających zmniejszeniu sztywności aorty należą: wysiłek fizyczny, redukcja masy ciała, zmniejszenie spożycia soli i alkoholu, zaprzestanie palenia [40],[115].

1.5.2. Hemodynamiczne następstwa zwiększonej sztywności tętnic

Zwiększona sztywność tętnic powoduje zaburzenia hemodynamiczne, takie jak wzrost PP w aorcie oraz pozostałych tętnicach, co sprzyja występowaniu pulsacji w mikrokrażeniu [155].

Naczynia mózgowe, charakteryzujące się przepływem niskooporowym, są szczególnie wrażliwe na fluktuacje ciśnienia tętniczego generowane w aorcie wstępującej i głównych odgałęzieniach jej łuku [155],[207]. Ciągła ekspozycja na wysokie PP i związana z nim duża zmienność przepływu krwi może predysponować zarówno do wystąpienia pierwszego, jak i kolejnego incydentu naczyniowo-mózgowego. Zaburzenia te zwiększają również ryzyko pogłębienia się deficytów perfuzji u chorych z ostrym udarem mózgu.

Niewiele jest doniesień na temat sztywności tętnic u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Wyniki nielicznych badań wskazują na niezależną wartość predykcyjną sztywności aorty w przewidywaniu ryzyka udaru mózgu w populacji ogólnej [254] oraz udaru zakończonego zgonem u pacjentów z samoistnym NT [116].

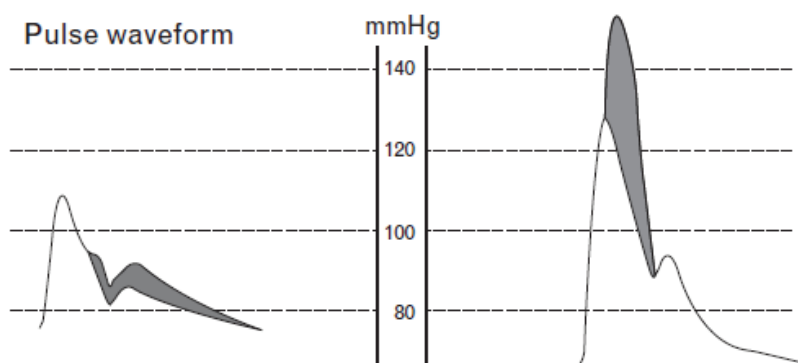
1.6. Analiza fali tętna

Starzenie się organizmu oraz stany patologiczne odzwierciedlają się w charakterystycznych zmianach kształtu fali ciśnienia i prędkości jej przemieszczania się wzdłuż naczyń. Współczesne urządzenia dają możliwość wykorzystania informacji, jaką niesie, znana od ponad 100 lat, analiza fali tętna (PWA, *pulse wave analysis*). Pozwalają w sposób nieinwazyjny oszacować zjawiska rozchodzenia się i odbicia fal ciśnienia w drzewie tętniczym, jak również uzyskać nowe parametry diagnostyczne układu sercowo-naczyniowego, takie jak współczynnik wzmocnienia ciśnienia i PWV.

1.6.1. Wzmocnienie ciśnienia

Przyjmuje się, żea tętna (fala ciśnienia), powstająca wskutek wyrzutu krwi z lewej komory serca rozchodzi się wzdłuż całego drzewa tętniczego, w którym odbija się w miejscach o niejednorodnej impedancji (m.in. na rozgałęzieniach tętniczych, na naczyniach oporowych), po czym powraca w kierunku serca [166]. Rejestrowana fala tętna jest więc wynikiem nałożenia się bieżącej fali pierwotnej ciśnienia oraz fali odbitej, która ją wzmacnia [155]. Miarą ilościowego wpływu fali odbitej na wielkość zsumowanej fali tętna jest tak zwany współczynnik wzmocnienia ciśnienia centralnego (cAIx, *central Augmentation index*). Jest to iloraz ciśnienia wzmocnienia fali pierwotnej do ciśnienia w aorcie, czyli amplitudy fali ostatecznej (ryc. 5, str 34).

Zatem zarówno kształt fali, jak i jej amplituda, zmieniają się zatem w miarę oddalania się od serca. Tętnice obwodowe charakteryzują się ostrzejszym szczytem skurczowym oraz wyższą amplitudą. Różnice kształtu fali ciśnienia między tętnicami obwodowymi i centralnymi zależą od wieku badanych osób, jak również od czynników hemodynamicznych, w tym częstości rytmu serca [155],[177]. U osób młodych z elastycznymi tętnicami fala odbita powraca do aorty wstępującej w okresie rozkurczowym, wzmacniając perfuzję diastoliczną. W przypadku upośledzenia własności elastycznych tętnic i/lub zmiany miejsca odbicia fala powrotna dociera do serca wcześniej i wzmacnia komponentę późnoskurczową fali pierwotnej (ryc. 1).



Rycina 1. Zapis fali ciśnienia u osoby młodej (po lewej) i u osoby w starszym wieku (po prawej). Na szaro zaznaczono wpływ fali odbitej (za zgodą [22])

Figure 1. Pulse waveform in young (left) and in the elderly (right). The contribution of reflected waves is highlighted in gray color (with permission [22])

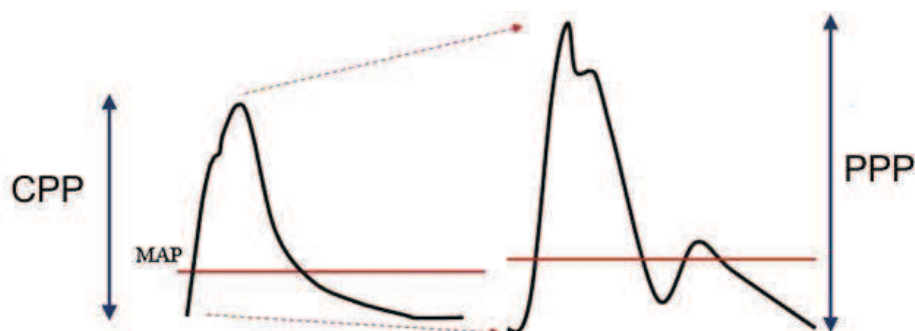
1.6.2. Centralne ciśnienie tętnicze

Ciśnienie tętna, czyli amplituda fali tętna, systematycznie narasta wzdłuż drzewa tętniczego w miarę oddalania się od zastawki aortalnej, co jest nazywane wzmocnieniem ciśnienia tętna (PPA, *Pulse Pressure Amplification*) (ryc. 2).

W badaniach eksperymentalnych udokumentowano zarówno narastanie SBP, jak i obniżanie się DBP w kierunku obwodowym drzewa tętniczego, podczas gdy ciśnienie średnie pozostawało na niemal stałym poziomie [177]. W efekcie wartości centralnego ciśnienia skurczowego oraz PP różniły się od analogicznych wartości ciśnienia panującego w tętnicach obwodowych, na przykład w tętnicy ramiennej.

Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się zmniejszanie średnicy tętnic, a zarazem zwiększanie sztywności tętnic w kierunku obwodowym, jak również zjawisko sumowania się fali odbitej z falą pierwotną [155].

Ciśnienie skurczowe oraz PP w tętnicach ośrodkowych (ciśnienie centralne) są niższe niż w tętnicach obwodowych. Ilościowo różnicę tę obrazuje iloraz pPP i cPP, tak zwany wskaźnik zwielokrotnienia ciśnienia tętna (PPA) [11].



Rycina 2. Wzmocnienie ciśnienia tętna u osób z podatną aortą. cPP – centralne ciśnienie tętna, pPP - obwodowe ciśnienie tętna, MAP – średnie ciśnienie tętnicze (za zgodą [45])

Figure 2. Pulse pressure amplification in persons with preserved aortic elasticity. cPP – central pulse pressure, pPP – peripheral pulse pressure, MAP – mean arterial pressure (with permission [45])

Powyższe zjawiska tłumaczą istnienie różnic między ciśnieniem centralnym (panującym w aortie) a ciśnieniem mierzonym w tętnicach obwodowych.

Największe różnice ciśnień obserwuje się u młodych osób z prawidłową elastycznością tętnic. Wykazano, że różnice te są największe, sięgające nawet ponad 20 mmHg, w odniesieniu do SBP i PP, przy znikomych różnicach, rzędu 1-3 mmHg, w przypadku DBP i MAP [94]. W miarę narastającej sztywności tętnic różnice ciśnień w obrębie drzewa tętniczego maleją. Wynika to między innymi ze zmiany wielkości wzmocnienia amplitudy fali postępowej ciśnienia centralnego przez falę powrotną. Oznacza to jednocześnie, że wraz ze starzeniem się układu tętniczego, a także wskutek chorób przyspieszających proces sztywnienia tętnic, ciśnienie centralne narasta szybciej niż obwodowe [51],[155]. Co istotne, chociaż różnica między ciśnieniem obwodowym i centralnym zmniejsza się z wiekiem, to nie zanika zupełnie. Obniża się ona systematycznie do około 50.-60. rż., po czym stabilizuje się na określonym poziomie, wynoszącym przeciętnie około 11 mmHg u mężczyzn oraz 8 mmHg u kobiet [141].

Z punktu widzenia patofizjologii ciśnienie panujące w tętnicach ośrodkowych (centralne) znacznie lepiej odzwierciedla rzeczywiste obciążenie lewej komory serca i aorty oraz perfuzję mózgu i narządów trzewnych niż ciśnienie mierzone w tętnicach obwodowych, na przykład w tętnicy ramiennej [8],[115],[155]. Kształt fali ciśnienia tętniczego na poziomie aorty przedstawia zatem rzeczywiste warunki hemodynamiczne na poziomie ścian tętnic centralnych. Centralne PP jest czulszym wskaźnikiem upośledzenia własności elastycznych ścian aorty niż obwodowe PP [255].

Należy podkreślić, że to ciśnienie centralne, w odróżnieniu od ciśnienia obwodowego, jest ściśle związane z przepływem w narządach wewnętrznych, takich jak mózg, serce czy nerki [3],[8].

Zwiększa się liczba dowodów pochodzących z badań podłużnych przekonujących o niezależnej wartości ciśnienia centralnego oraz sztywności tętnic w predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także ich powikłań [245],[246].

W świetle ostatnich badań centralne PP i jego pochodne stanowią istotne parametry w przewidywaniu naczyniowych incydentów mózgowych, niezależnie od ciśnienia obwodowego [3],[115],[155],[245].

Pomiar ciśnienia tętniczego metodą konwencjonalną nie dostarcza informacji na temat ciśnienia panującego w tętnicach centralnych. Wiarygodna ocena tego ostatniego wymaga pomiarów inwazyjnych. Dzięki wprowadzeniu metod nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia centralnego i sztywności tętnic, takich jak tonometria aplanacyjna, kontrola ciśnienia centralnego stała się szeroko dostępna. Jest to prosta, powtarzalna metoda oceny zarówno sztywności tętnic, jak i parametrów hemodynamiki centralnej (tab. 1).

Tabela 1. Parametry sztywności aorty. Tonometria aplanacyjna.

Table 1. Aortic stiffness parameters. Applanation tonometry.

Parametry opisujące sztywność aorty / <i>Indexes of aortic stiffness</i>
Analiza propagacji fali tętna:
– prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym
Analiza kształtu centralnej fali tętna:
– ciśnienie tętna
– ciśnienie wzmocnienia
– skurczowe ciśnienie tętnicze
– współczynnik wzmocnienia

Ciśnienie centralne można ocenić w sposób nieinwazyjny metodą tonometrii aplanacyjnej, polegającą na rejestracji krzywej fali ciśnienia (PWA, *pulse wave analysis*) z tętnicy położonej powierzchownie za pomocą tonometru. Tonometria aplanacyjna pozwala również na rekonstrukcję fali tętna w aorcie wstępującej z zastosowaniem, opracowanych na podstawie badań empirycznych, przeliczeń matematycznych (tzw. uniwersalnej funkcji przejścia) [77].

Kształt i amplituda fali tętna zależą od wysokości ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca – uwarunkowanego jej kurczliwością i chronotropią – częstości rytmu serca, elastyczności tętnic, jak również od odległości badanego odcinka naczynia od miejsca odbicia fal [156].

Stwierdzono, że morfologia krzywej ciśnienia aortalnego oceniana za pomocą tonometrii aplanacyjnej tętnic szyjnych i promieniowych pozwala samodzielnie przewidywać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [245].

Spośród parametrów oceny naczyń tętnicznych znaczenie prognostyczne mają wartości cAIx oraz cPP. Obydwa parametry, mierzone metodą tonometrii tętnic szyjnych lub promieniowych, są niezależnymi wskaźnikami predykcyjnym incydentów mózgowych i sercowych u osób po przebytych interwencjach naczyń wieńcowych [249], a także śmiertelności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [128], dostarczającymi informacje wykraczające poza ocenę tradycyjnych czynników ryzyka [205].

1.7. Zmienność ciśnienia tętniczego

Relacje między ciśnieniem tętniczym a incydentami naczyniowymi odnoszą się zazwyczaj jedynie do „zwykłych”, czyli uśrednionych, wartości ciśnienia bieżącego określonych na podstawie kilku pomiarów tradycyjnych wykonanych w warunkach gabinetowych [134].

W ostatnich latach podkreśla się również znaczenie innych aspektów ciśnienia tętniczego, między innymi zaburzeń jego dobowego rytmu w patogenezie chorób układu krążenia [122],[176],[247]. Jak wiadomo, brak fizjologicznego spadku SBP w czasie snu u chorych z NT wiąże się z dodatkowym ryzykiem sercowo-naczyniowym [134]. Wyniki wielu badań wykazały częstsze występowanie subklinicznych oraz jawnych powikłań narządowych, wliczając udary [145],[161] i nieme zawały mózgu [99] w tej grupie chorych.

W ostatnich latach zwrócono ponadto uwagę na okresowe fluktuacje ciśnienia tętniczego jako istotne wskaźniki (dys)regulacji układu krążenia. Wyróżnia się zarówno jego wahania krótkookresowe, na przykład obserwowane w cyklu dobowym, jak i długookresowe zmiany, notowane np. pomiędzy kolejnymi ambulatoryjnymi wizytami lekarskimi. W badaniach populacji ponad 7000 osób wykazano niezależną wartość rokowniczą zarówno dziennej, jak i nocnej długookresowej zmienności ciśnienia tętniczego [28].

Niedawno Rothwell i wsp. [200] dowiedli znaczenia epizodycznego NT, jednej z form długookresowej zmienności ciśnienia tętniczego, jako samodzielnego czynnika ryzyka incydentu mózgowo-naczyniowego, zarówno u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, jak i u chorych z NT. Zmienność ciśnienia skurczowego w trakcie kolejnych wizyt lekarskich okazała się samodzielnym czynnikiem ryzyka udaru, niezależnym od wartości średniego ciśnienia tętniczego [247]. Istnieją ponadto doniesienia wskazujące na zwiększoną zmienność długookresową ciśnienia tętniczego dotyczącą chorych po przebyciu przejściowego napadu niedokrwiennego (TIA, *transient ischemic attack*) lub niewielkiego udaru mózgu [58],[102].

Rola krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie jest w pełni ustalona. Również doniesienia dotyczące związku zmienności ciśnienia tętniczego z udarem mózgu są kontrowersyjne. Pringle i wsp. [184] wykazali, że u osób w podeszłym wieku z nieleczonym NT zwiększona zmienność SBP w okresie nocnym była niezależnym predyktorem incydentów mózgowo-naczyniowych, ale nie miała związku ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Z kolei Verdecchia i wsp. [243] zaobserwowali dokładnie odwrotną zależność w podobnej populacji pacjentów i stwierdzili niezależny związek nocnej zmienności ciśnienia jedynie z incydentami sercowo-naczyniowymi. Co istotne, w obydwu badaniach nie stwierdzono żadnych istotnych związków ze zmiennością ciśnienia w okresie dziennym.

Sugeruje się istnienie związku zmienności ciśnienia tętniczego ze starzeniem się organizmu [91] oraz rozwojem NT i zmian narządowych [64],[82], w tym ze zwiększoną sztywnością tętnic [213]. Istnieją dowody wskazujące na wartość rokowniczą ciśnienia uzyskanego w pomiarze ambulatoryjnym u chorych z udarem mózgu [126],[166],[199]. Nie napotkaliśmy jednak prac, w których u chorych z udarem mózgu oceniono by związku krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego z wykładnikami biologicznego wieku naczyń tętniczych, jak na przykład PWV, oraz innymi wskaźnikami subklinicznych uszkodzeń narządowych.

Zmienność ciśnienia jest wynikiem działania bodźców behawioralnych i środowiskowych, a także baroreceptorów i układu współczulnego, ponadto – niezależnych rytmicznych wpływów, najpewniej pochodzenia centralnego, jak również czynników innej natury [132]. Nie ustalono jednoznacznie, czy ta forma zmienności ciśnienia sprzyja w większym stopniu przewlekłemu uszkodzeniu narządów, czy raczej ostrym incydentom naczyniowym [182].

Niniejsza praca jest próbą oceny zależności pomiędzy wskaźnikami sztywności naczyń tętniczych a krótkookresową zmiennością ciśnienia tętniczego uzyskaną na podstawie całodobowego ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*) [135].

1.8. Subkliniczne uszkodzenia narządowe

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju udaru mózgu, otępienia, choroby wieńcowej, jak również niewydolności nerek. Jak wykazano w licznych badaniach, początkowo choroby naczyniowe prowadzą do rozwoju subklinicznych powikłań narządowych, a w późniejszym etapie – do wystąpienia jawnych chorób układu krążenia. Z uwagi na znaczenie prognostyczne zmian zachodzących w naczyniach podkreśla się rolę ich wczesnego wykrycia w oszacowaniu łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego [136]. Powikłania narządowe stanowią zatem pośrednie stadium w rozwoju chorób naczyń i mają istotne znaczenie w ocenie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do subklinicznych powikłań NT zalicza się między innymi obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej, pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media thickness*), przerost lewej komory (LK) serca, upośledzenie filtracji kłębuszkowej, zwiększenie PWV w odcinku szyjno-udowym oraz leukoencefalopatię niedokrwioną, określaną mianem leukoarajozy [136],[175],[179].

W patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych coraz częściej dostrzegana jest rola mikrokrążenia [121] jako głównego wykładnika uszkodzenia narządowego.

Podstawę patomorfologiczną stanowią zmiany czynnościowe i strukturalne w obrębie mniejszych tętnic (o średnicy $<400\ \mu\text{m}$), tętniczek ($<100\ \mu\text{m}$) i włosniczek ($<9\ \mu\text{m}$) [52]. Z punktu widzenia hemodynamicznego naczynia mikrokrążenia pełnią rolę naczyń oporowych, w których następują regulacja przepływu krwi oraz odbicie fali ciśnieniowej z dużych tętnic i ostateczna przemiana przepływu pulsacyjnego krwi w ciągły przepływ laminarny [155]. W większości narządów przemiana ta jest kompletna, jednak w narządach o dużym przepływie spoczynkowym, a więc cechujących się niskim oporem naczyniowym, takich jak mózg i nerki, przepływ pulsacyjny może szczególnie łatwo wnikać w naczynia włosowate [10],[155]. W przypadku mózgu i nerek większa fizjologiczna rola w hamowaniu pulsacji przypada więc dużym elastycznym tętnicom zaopatrującym narządy.

Wraz z narastającą sztywnością tętnic centralnych, ich zdolności do tłumienia pulsacji ciśnienia i związanego z nim nieciągłego przepływu krwi ulegają osłabieniu. Jednocześnie narasta pulsacyjność ciśnienia i przepływu w ich obrębie [168]. Co więcej, równoległe zmniejsza się gradient impedancji pomiędzy tętnicami elastycznymi i mięśniowymi, co powoduje, że fale tętna w coraz mniejszym stopniu odbijają się od naczyń oporowych i w coraz większej skali są przenoszone do narządów obwodowych [149]. W efekcie obu zjawisk nadmierne i niewytlumione pulsacje przepływu przedostają się do małych tętniczek mikrokrążenia, co może prowadzić do urazu ciśnieniowego (*pulsatile barotrauma*) w naczyniach narządowych. Jak wspomniano, w największym stopniu uraz ów dotyczy mózgu i nerek [147], a więc narządów, w przypadku których główny udział w tłumieniu pulsacji przypada tętnicom centralnym, ale odgrywa również istotne znaczenie w rozwoju powikłań w innych narządach.

Stałe narażenie na wysokie PP i związana z nim duża zmienność przepływu krwi sprzyja progresji zmian narządowych w mózgu (tzw. encefalopatia związana z falą tętna – *pulse wave encephalopathy*) [17]. Powstające zaburzenia hemodynamiczne powodują zmiany strukturalno-czynnościowe w obrębie ścian naczyniowych tętniczek, skutkujące przewlekłym niedokrwieniem tkankowym, stopniowo przechodzącym w ogniska zawałowe [5]. Ich wyrazem są rozlane zmiany naczyniowe w istocie białej półkul mózgowych określane jako leukoarajoza [87],[175], które histologicznie są diagnozowane jako *status cribrosus*. W badaniach histopatologicznych naczyń ośrodkowego układu nerwowego stwierdza się zmiany o charakterze niemiazdźcowym zlokalizowane głównie w obrębie mięśni gładkich błony środkowej tętniczek, polegające na zwyrodnieniu mięśni gładkich i zastępowaniu ich przez masy tłuszczowo-szkliste (zwyrodnienie tłuszczowo-szkliste, *lipohyalinosis*), co skutkuje pogrubieniem ścian i ostatecznie ich stwardnieniem (*arteriosclerosis*) [71]. W klasycznych badaniach Fishera były one częściej spotykane u osób starszych z NT, ale, co istotne, występowały również u osób bez NT [71]. Obecność NT, przynajmniej stwierdzanego na podstawie pomiaru na tętnicy ramiennej, nie była również warunkiem koniecznym do rozwoju choroby małych naczyń mózgowych o typie leukoarajozy [84], czy postępującej podkorowej encefalopatii [178].

Wydaje się zatem, że rozwój zmian narządowych w mózgu w największym stopniu jest związany z procesami zwyrodnieniowymi mikrokrążenia w przebiegu starzenia się oraz współistnienia czynników ryzyka naczyniowego, między innymi wysokiego ciśnienia tętniczego [84], a więc również głównych predyktorów sztywności dużych tętnic [43],[115].

1.9. Sztywność tętnic i ostre incydenty mózgowo-naczyniowe

Patomechanizm łączący sztywność tętnic z patologią naczyń mózgowych oraz udarem niedokrwiennym jest złożony. Duże tętnice domózgowe najczęściej ulegają miażdżycy, ale również innym procesom patologicznym [187]. Jak ostatnio wykazano [53], zwiększonej sztywności tętnicy szyjnej przypisuje się znaczenie w rozwoju ostrych chorób naczyniowych mózgu. Zwiększona sztywność tętnicy szyjnej oznacza bowiem podwyższone ryzyko rozwoju patologii – zarówno miażdżycowej, jak i chorób o charakterze pozamiażdżycowym, na przykład rozwarstwienia ściany tętnicy [39].

Zmiany miażdżycowe, obejmujące duże i średnie tętnice mózgowie, rozłożone są nierównomiernie w naczyniach wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych. Jest to związane między innymi z różnicami rasowymi i etnicznymi. W populacjach azjatyckiej, hiszpańskiej oraz afroamerykańskiej istotnie częściej występują wewnątrzczaszkowe objawowe stenozy niż u osób rasy kaukaskiej [83],[106],[203]. Natomiast rozpowszechnienie bezobjawowych zmian miażdżycowych w wewnątrzczaszkowym odcinku tętnicy szyjnej może sięgać nawet ponad 80% populacji ogólnej osób w podeszłym wieku, także u osób rasy kaukaskiej [31]. Wśród głównych czynników ryzyka zaawansowanej miażdżycy w tej lokalizacji Bos i wsp. wymieniają wiek, i obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych w wywiadzie, u mężczyzn zaś, dodatkowo, palenie papierosów i nadmierne spożywanie alkoholu, natomiast u kobiet – NT i cukrzycę [31].

Niewiele jest danych na temat związków sztywności tętnic z obecnością miażdżycy [45], a w szczególności miażdżycy w tętnicach mózgowych. Jak podają De Silva i wsp. [61], u chorych rasy żółtej z udarem niedokrwiennym mózgu sztywność aorty była powiązana z obecnością stenoz w tętnicach wewnątrzczaszkowych ocenianych na podstawie badania tomografii komputerowej. Autorzy ci podkreślili również niezależny związek udaru pochodzenia miażdżycowego ze sztywnością aorty w populacjach chińskiej i południowoazjatyckiej.

Związki udaru niedokrwiennego mózgu ze sztywnością tętnic u chorych rasy kaukaskiej przedstawili ostatnio autorzy włoscy [236]. W przeciwieństwie jednak do wyników badań autorów azjatyckich, badanie prowadzone przez Tuttolomondo i wsp. sugerowało raczej związek sztywności aorty z chorobą małych naczyń mózgowych. Niespójność wyników obu badań mogła wynikać z odrębności rasowych badanych populacji. Tym niemniej kwestia związku sztywności aorty z patologią dużych i małych naczyń mózgowych pozostaje otwarta.

Osoby z udarem niedokrwiennym mózgu należą do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [55],[109],[134]. Wykazano, że przebycie incydentu mózgowo-naczyniowego wiąże się z 30-procentowym ryzykiem wystąpienia ponownego udaru mózgu w ciągu kolejnych 5 lat, czyli ryzyko to około 10-krotnie przewyższa ryzyko udaru w populacji ogólnej [37].

Ryzyko to jest szczególnie wysokie u osób obarczonych skumulowanymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka, jak również powikłaniami narządowymi, włączając miażdżycowe i pozamiażdżycowe zmiany naczyniowe, takie jak sztywność naczyń tętniczych [196].

Dotychczas jednak niewiele wiadomo na temat związków tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z parametrami sztywności naczyń u chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu – zarówno pierwszym, jak i kolejnym. Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem ryzyka udaru mózgu oprócz wieku pozostaje NT, rozumiane w znaczeniu klasycznym. Trudności niejednokrotnie spotykane przy próbach ustalenia przyczyn udaru wynikają między innymi ze złożoności mechanizmów utrzymujących homeostazę układu krążenia, w tym zapewniających prawidłowe warunki hemodynamiczne.

Podsumowując, niewiele jest danych na temat nowych parametrów hemodynamicznych związanych z falą tętna u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Ponadto dane te są niespójne. Podobnie niewiele wiadomo na temat zmienności ciśnienia tętniczego, a zwłaszcza na temat jej relacji ze sztywnością tętnic w tej grupie chorych. W związku ze sprzecznymi wynikami prac, w których oceniano związki sztywności tętnic z ostrymi incydentami mózgowo-naczyniowymi postanowiliśmy we własnym materiale ocenić zależności między parametrami charakteryzującymi własności sprężyste układu tętniczego a występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu.

Wysunięto również hipotezę o istotnym znaczeniu wielu wskaźników hemodynamicznych, poza średnimi wartościami SBP i DBP, w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu, jednego z najczęstszych powikłań NT.

2. CELE PRACY

1. Ocena parametrów sztywności ścian tętnic oraz centralnego ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz w grupie kontrolnej.
2. Porównanie parametrów sztywności ścian tętnic oraz centralnego ciśnienia tętniczego w etiologicznych podgrupach udaru niedokrwiennego mózgu.
3. Ocena 24-godzinnego profilu obwodowego ciśnienia tętniczego ze szczególnym uwzględnieniem wskaźników krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem w porównaniu z grupą kontrolną.
4. Określenie związków pomiędzy parametrami sztywności tętnic i wskaźnikami zmienności obwodowego ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem oraz w grupie kontrolnej.
5. Ocena związków parametrów sztywności tętnic, centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego z czynnikami ryzyka udaru oraz wskaźnikami powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (leukoarajoza, obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej, przerost lewej komory serca, zmniejszone przesączanie kłębuszkowe) u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.
6. Ocena parametrów sztywności tętnic oraz centralnego i obwodowego ciśnienia u chorych z pierwszym udarem niedokrwiennym w porównaniu do chorych z kolejnym udarem niedokrwiennym mózgu.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

3.1.1. Grupa podstawowa

Wstępnie badania przeprowadzono w dwu grupach:

1. 177 chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu
2. 88 pacjentów z grupy kontrolnej.

Wyjściową grupę chorych z ostrym udarem niedokrwiennym stanowili pacjenci Oddziału Udarowego Kliniki Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) (kierownik: prof. Walenty Nyka) hospitalizowani w latach 2008-2012.

Kryteria włączenia: wiek > 18 r.ż., potwierdzone rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu w oparciu o badanie neuroobrazowe, hospitalizacja w ciągu pierwszej doby od początku objawów udaru, brak objawów niepełnosprawności przed udarem (mRI < 2).

Kryteria wyłączające: przebyty udar niedokrwienny mózgu z następową niepełnosprawnością (mRI > 1), przebyty udar krwotoczny mózgu, ciąża, niepełnosprawność przedudarowa (mRI > 1), migotanie/trzepotanie przedsionków, inne istotne klinicznie zaburzenia rytmu serca (np. tachykardia komorowa), przeciwwskazania do tonometrii aplanacyjnej: niedrożność lub istotne hemodynamicznie zwężenie obu tętnic szyjnych.

Populację osób z grupy kontrolnej stanowili pacjenci Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego GUMed (kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Narkiewicz). Grupa ta była dobrana pod względem wieku (różnica do 3 lat), płci i innych tradycyjnych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka (NT, cukrzyca, hipercholesterolemia, aktualne palenie papierosów, wskaźnik masy ciała) oraz wartości przygodnego skurczowego i rozkurczowego obwodowego ciśnienia tętniczego (różnica do 5 mmHg). Do udziału w badaniu jako grupa kontrolna nie kwalifikowano pacjentów z: przebyłym udarem mózgu, niepełnosprawnością (mRI > 1), ostrym stanem zapalnym, istotnymi klinicznie zaburzeniami rytmu serca, stanowiącymi przeciwwskazanie do badania tonometrycznego.

Badania wykonywano po uzyskaniu zgody badanych, według protokołu zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną do Spraw Badań Naukowych przy GUMed (zgoda nr NKEBN/430/2007 oraz NKEBN/291/2010).

Z analizy sztywności tętnic oraz ciśnienia centralnego wyłączono 37 chorych z udarem oraz 17 z kontrolnej, z powodu braku lub niskiej jakości pomiaru badania tonometrycznego (prędkości fali tętna i/lub współczynnika wzmocnienia ciśnienia centralnego). **Do końcowej analizy parametrów sztywności tętnic oraz ciśnienia centralnego (TONOMETRIA) ostatecznie zakwalifikowano 140 chorych z udarem oraz 71 osób z grupy kontrolnej.**

U wszystkich chorych z udarem wykonano badania tomografii komputerowej mózgu oraz badania ultrasonograficzne tętnic domózgowych z uwzględnieniem zwłaszcza obecności uszkodzeń morfologicznych ściany tętnicy szyjnej wspólnej i wewnętrznej w postaci blaszek miażdżycowych.

U 101 chorych z udarem wykonano badanie echokardiograficzne, na podstawie którego oceniono dane strukturalne ze szczególnym uwzględnieniem występowania cech przerostu LK serca.

3.1.2. Podgrupa poddana dodatkowemu opracowaniu

Dodatkowo u 75 chorych z udarem i zachowaną sprawnością ruchową oraz u 71 osób z grupy kontrolnej przeprowadzono badania całodobowej automatycznej rejestracji obwodowego ciśnienia tętniczego (ABPM). Z analizy zmienności obwodowego ciśnienia tętniczego wyłączono 3 chorych z udarem i 3 osoby z grupy kontrolnej z powodu niekompletnego zapisu ciśnienia tętniczego. **Do ostatecznej analizy parametrów zmienności obwodowego ciśnienia tętniczego (ABPM) zakwalifikowano 72 chorych z udarem oraz 68 osoby z grupy kontrolnej.**

3.2. Metodyka

Udar niedokrwienny mózgu zdefiniowano jako zespół objawów klinicznych, cechujących się nagłym wystąpieniem ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, utrzymujących się dłużej niż 24 godziny i nie mających innej przyczyny niż przyczyna naczyniowa [4]. W celu potwierdzenia rozpoznania udaru u wszystkich chorych wykonano badanie neuroobrazowe – CT (*computed tomography*) lub MRI (*magnetic resonance imaging*). Badano chorych przyjętych do szpitala w pierwszej dobie od wystąpienia objawów udaru.

Rodzaj udaru niedokrwiennego określano wg klinicznej klasyfikacji OCSF (*Oxfordshire Community Stroke Project Classification*) [14] uwzględniającej rodzaj dorzeczca naczyniowego objętego zaburzeniami, a etiologię – wg kryteriów TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) [2].

Chorzy z udarem byli poddani następującym badaniom klinicznym : klinimetryczne badanie neurologiczne oraz ocena stanu funkcjonalnego z użyciem skali udaru Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS, *National Institutes of Health stroke scale*) [35], zmodyfikowanej skali Rankina (mRI, *modified Rankin scale*) [186],[240] oraz skali Barthel (BI, *Barthel index*) [131].

U chorych spełniających kryteria udziału w badaniu przeprowadzono wymienione poniżej badania pracowniane.

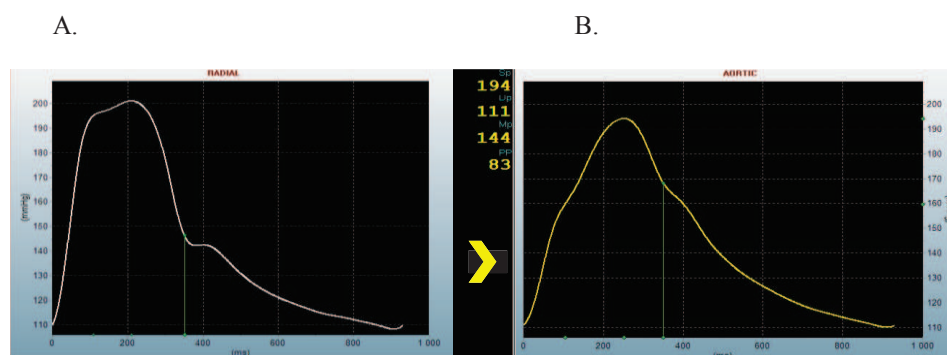
3.2.1. Tonometria aplanacyjna

Badania tonometryczne przeprowadzono w Oddziale Udarowym Kliniki Neurologii Dorosłych GUMed (kierownik prof. Walenty Nyka) aparatem SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Australia, program 8.2) według wytycznych opracowanych przez Zespół Ekspertów do spraw badania sztywności tętnic [115].

Badania tonometryczne wykonywano średnio w 7. (± 2) dobie od początku wystąpienia objawów udaru. Wybrane parametry hemodynamiczne uzyskane u chorych z udarem w trakcie badania tonometrycznego porównano z wynikami uzyskanymi u osób z grupy kontrolnej.

3.2.1.1. Analiza fali tętna – parametry ciśnienia obwodowego i centralnego

Pomiary parametrów charakteryzujących własności ścian naczyń tętniczych wykonano przy użyciu tonometru aplanacyjnego umożliwiającego ciągły nieinwazyjny zapis fali tętna na poziomie tętnic dostępnych palpacyjnie (tętnicy promieniowej, tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej) (ryc.3).



Rycina 3. Zapis fali tętna w tętnicy obwodowej i w aorcie wstępującej u pacjenta po udarze niedokrwinnym mózgu (tonometr aplanacyjny – Sphygmocor, AtCor Medical); a – analiza fali tętna w tętnicy promieniowej; B – analiza fali tętna w aorcie — symulacja fali ciśnienia centralnego (funkcja przejścia)

Figure 3. Pulse wave analysis in peripheral artery and in aorta ascendens in patient with ischemic stroke (applanation tonometry — Sphygmocor, AtCor Medical); a pulse wave analysis — radial artery; B central pulse wave analysis — (transfer function)

Krew wtłoczana do aorty w trakcie skurczu lewej komory serca wywołuje jednoczesny zwrost ciśnienia i powstanie fali ciśnieniowej oraz odkształcenie ścian tętnic. Nowo powstała fala ciśnieniowa wraz z towarzyszącym jej odkształceniem ścian rozchodząc się wzdłuż całego zbiornika tętniczego tworzy falę tętna.

Tonometria apłanacyjna polega na rejestracji krzywej fali tętna (PWA, *pulse wave analysis*) z tętnicy położonej powierzchownie przy zastosowaniu sondy w kształcie ołówka z wbudowanym tonometrem. Stosując punktowy ucisk dostępnej palpacyjnie tętnicy rejestruje się krzywą odkształcenia ściany w czasie przechodzenia przez nią fali tętna. Typowa fala tętna składa się z ramienia wstępującego oraz zstępującego wraz z załamkiem dykrotycznym (ryc. 3). Następnie przy użyciu matematycznych przekształceń, tzw. uniwersalnej funkcji przejścia (*generalized transfer function*), fala tętna zarejestrowana na tętnicy obwodowej jest przekształcana w krzywą tętna w aorcie wstępującej oraz oszacowane zostają przybliżone wartości ciśnienia centralnego [48]. Funkcja przejścia powstała empirycznie na podstawie analizy korelacji fali aortalnej z falą ciśnienia na tętnicy obwodowej, zarówno u osób zdrowych, jak i obciążonych NT.

Badania oceniające parametry ciśnieniowe i sztywność tętnic były wykonywane co najmniej 3 godziny po spożyciu posiłku. Pacjentom zalecano wstrzymanie się od palenia papierosów i spożycia kawy przynajmniej na okres 6 godzin przed badaniem. Pomiaru dokonywane były w pozycji leżącej na wznak, po 15-minutowym odpoczynku.

Na początku procedury wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej przy zastosowaniu automatycznego aparatu oscylometrycznego OMRON M6 (Omron Healthcare Co, Japonia). Aparat ten ma pozytywną opinię walidacyjną zgodną ze standardami ESH [261]. Ciśnienie tętnicze mierzono zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz ESH [134],[252].

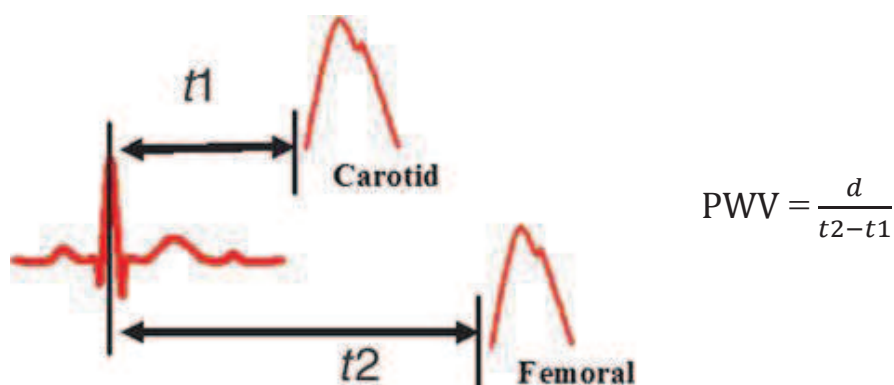
Następnie wykonywano rejestrację zapisu fali tętna z tętnicy promieniowej kończyny nie objętej niedowładem. Uzyskane parametry hemodynamiczne wyznaczano na podstawie analizy uśrednionych fal tętna zmierzonych w ciągu co najmniej 10 cykli serca [155].

W celu wyznaczenia ciśnienia panującego w aorcie wstępującej (ciśnienia centralnego) wykonywano kalibrację pomiaru ciśnieniem zmierzonym na tętnicy ramiennej, zakładając, równość ciśnienia średniego w obrębie drzewa tętniczego oraz równość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w tętnicy ramiennej i promieniowej [115] (ryc.3).

3.2.1.2. Pomiar prędkości fali tętna

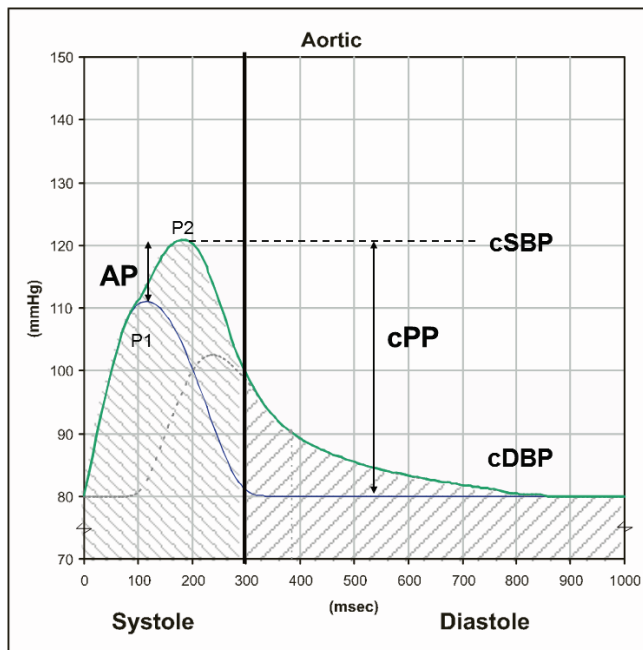
W celu pomiaru prędkości fali tętna w odcinku szyjno-udowym (cfPWV) i w odcinku szyjno-promieniowym (crPWV), rejestrowano fale ciśnienia odpowiednio w tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy udowej, względnie w tętnicy szyjnej wspólnej i tętnicy promieniowej. Jednocześnie dokonywano zapisu EKG. Na podstawie opóźnienia między analogicznymi punktami krzywych fali tętna i odległości między miejscami pomiarowymi obliczano prędkość propagacji fali tętna.

Odległość (d , *distance*), jaką przemierzała fala tętna w trakcie pomiaru cfPWV, obliczano jako różnicę między długością odcinka pomiędzy miejscem pomiaru na tętnicy udowej i wcięciem szyjnym mostka (odcinek B) oraz długością odcinka pomiędzy pomiarem na tętnicy szyjnej wspólnej i wcięciem szyjnym mostka (odcinek A). Analogiczną odległość w przypadku pomiaru crPWV stanowiła różnica między długością odcinka pomiędzy miejscem pomiaru na tętnicy promieniowej i wcięciem szyjnym mostka (odcinek C) oraz długością odcinka pomiędzy pomiarem na tętnicy szyjnej wspólnej i wcięciem szyjnym mostka (odcinek A). Prędkość fali tętna wyrażano w metrach na sekundę (ryc. 4).



Rycina 4. Prędkość fali tętna (PWV) w odcinku szyjno-udowym (za zgodą [44]), gdzie d – odległość, Carotid – tętnica szyjna wspólna, Femoral – tętnica udowa

Figure 4. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity (PWV), (with permission [44], d – distance, Carotid – common carotid artery, Femoral – femoral artery)



$$cAIx = AP/cPP$$

Rycina 5. Analiza fali ciśnienia; cSBP – centralne ciśnienie skurczowe, cPP – centralne ciśnienie tętna, AP – ciśnienie wzmocnienia, cAIx – współczynnik wzmocnienia ciśnienia centralnego
 Figure 5. Pulse Wave Analysis; cSBP – central Systolic Blood Pressure, cPP – central Pulse Pressure, AP – Augmentation Pressure, cAIx – central Augmentation Index

3.2.1.3. Badane parametry ciśnienia centralnego i sztywności tętnic

Analizowano następujące parametry wyznaczone na podstawie krzywych ciśnienia:

- centralne ciśnienie skurczowe (cSBP) – ciśnienie panujące w aortalnej tętnicy;
- centralne ciśnienie tętna (cPP) – różnica ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w aortalnej tętnicy [87];
- centralny współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali znormalizowany do prędkości rytmu serca (cAIx – *central Augmentation Index*);
- prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym (cfPWV – *carotid-femoral Pulse Wave Velocity*);
- prędkość fali tętna w odcinku szyjno-promieniowym (crPWV – *carotid-radial Pulse Wave Velocity*).

Współczynnik cAIx, ilustrujący zmianę ciśnienia skurczowego w aortalnej tętnicy wywołaną przez powracającą falę odbitą, obliczono jako iloraz ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia w aortalnej tętnicy (ryc.5). Ponieważ cAIx jest w znacznym stopniu zależny od częstości rytmu serca, wskaźnik był normalizowany do prędkości rytmu serca, wynoszącej 75 uderzeń / min [253].

3.2.2. Pomiar ciśnienia tętniczego obwodowego

Całodobowa automatyczna rejestracja obwodowego ciśnienia tętniczego

Rejestrację przeprowadzono za pomocą aparatu SpaceLabs 90207 (Redmond, WA, Stany Zjednoczone) [160]. Pomiar ciśnienia i tętna były wykonywane co 20 minut w ciągu dnia (6.00–22.00) i co 30 minut w okresie nocnym (22.00–6.00). Za okres dzienny przyjęto okres od 6.00 do 22.00, natomiast za okres nocny czas między 22.00 a 6.00 [223]. Godziny te wynikały z ciszy nocnej obowiązującej w szpitalu.

Przy analizie danych przyjęto tylko te zapisy, które zawierały co najmniej 90% ważnych pomiarów.

Analizowano średnie z SBP i DBP z całej doby oraz SBP i DBP dziennego i nocnego. Na podstawie danych z ABPM oszacowano również wielkość nocnego spadku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w stosunku do godzin dziennych.

Za miarę zmienności ciśnienia tętniczego przyjęto odchylenie standardowe wartości (SD, *standard deviation*) oraz współczynnik zmienności (CV, *coefficient of variation*) w poszczególnych przedziałach czasowych.

Pomiar całodobowy ciśnienia tętniczego wykonywano między 5. a 9. dobą, średnio w 7. (± 2) dobie od wystąpienia objawów udaru.

3.2.3. Badanie tomografii komputerowej mózgu

Badanie tomografii komputerowej (CT) głowy wykonano w Zakładzie Radiologii GUMed 64-rzędowym aparatem LightSpeed VCT CT Scanner (GE Healthcare, USA) w płaszczyźnie poprzecznej równoległej do podstawy czaszki przy pochyleniu gantry o 8-12 stopni. W zakresie tylnej jamy stosowano grubość warstwy 3 mm, na wysokości półkul mózgowych – 5 mm. Oceniano parametry strukturalne mózgowia w badaniu wyjściowym, wykonanym w pierwszej dobie od wystąpienia objawów udaru.

Poza obecnością świeżego ogniska uszkodzenia mózgu oceniano występowanie zmian w istocie białej o typie leukoarajozji (rozlane okołokomorowe strefy o zmniejszonym współczynniku pochłaniania w CT) [175]. Obecność i stopień leukoarajozji oceniano na podstawie klasyfikacji zaproponowanej przez van Swieten i wsp. [239].

Badania tomografii komputerowej głowy wykonywano w pierwszej dobie od początku wystąpienia objawów udaru.

3.2.4. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych

Badanie ultrasonograficzne wykonano w Klinice Neurologii Dorosłych GUMed aparatem Technos Esaote Partner, głowicą liniową o częstotliwości 3-9 MHz względnie aparatem GE Vivid, przy użyciu głowicy liniowej o częstotliwości 3,9-8,4 MHz. Wybrane parametry strukturalne tętnicy szyjnej oceniano metodą B-Mode. Analizowano strukturę ściany tętnic szyjnych wspólnej i wewnętrznych, zarówno prawych, jak i lewych, pod kątem obecności blaszek miażdżycowych.

Blaszkę miażdżycową definiowano jako ogniskową strukturę w obrębie wewnętrznej części ściany naczyniowej o wymiarze co najmniej 0,5 mm (lub >50% IMT w najbliższym otoczeniu blaszki) bądź dowolny pomiar $IMT \geq 1,5$ mm [234].

Badania ultrasonograficzne wykonywano w pierwszym tygodniu, średnio w 2. (± 2) dobie od początku wystąpienia objawów udaru.

3.2.5. Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonano w Zakładzie Nadciśnienia Tętniczego GUMed aparatem Vivid 7 Pro GE, głowicą sektorową o częstotliwości 3,5 MHz według standardowego protokołu ESC/AHA (*American Heart Association*). Równocześnie prowadzono rejestrację kończynowych odprowadzeń EKG. Uzyskane parametry uśredniano z 3 kolejnych cykli serca przy obecności rytmu zatokowego. Wybrane parametry strukturalne (grubość i lokalizacja przerostu ściany dolno-bocznej i przegrody międzykomorowej) oceniano w projekcji przymostkowej długiej wykorzystując badanie jedno- i dwuwymiarowe (M-mode i 2D). Obliczeń dokonano w końcowej fazie skurczu

(na ramieniu zstępującym załamka T w EKG) i rozkurczu lewej komory mięśnia sercowego (początek zespołu QRS w EKG). Obecność przerostu LK definiowano na podstawie indeksu masy lewej komory i wskaźnika względnej grubości ścian (RWT, *relative wall thickness*). Za wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) przyjęto masę lewej komory indeksowaną względem powierzchni ciała (LVM/BSA) (*left ventricular mass / body surface area*) i obliczoną według wzoru Devereux. Za zwiększony LVMI przyjmuje się wartości $>95 \text{ g/m}^2$ u kobiet i $>115 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn. BSA wyznaczono według formuły Boyd'a.

Za prawidłowy wymiar przegrody międzykomorowej przyjęto 11mm. Wczesne pogrubienie przegrody w przebiegu nadciśnienia tętniczego charakteryzuje się asymetrycznym przerostem, zaczynającym się od segmentu podstawnego z uwagi na największą siłę nacisku. Wiąże się to z lokalizacją anatomiczną w pobliżu drogi odpływu lewej komory [15],[151].

Badanie echokardiograficzne wykonywano średnio w 7. (± 2) dobie od początku wystąpienia objawów udaru.

3.2.6. *Badania biochemiczne*

Cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL i HDL, trójglicerydy oraz glikemię oznaczano na czczo w pierwszej dobie od wystąpienia objawów udaru. Morfologię, CRP, stężenie sodu, potasu, kreatyniny w surowicy oznaczano przy przyjęciu do szpitala. Filtrację kłębuszkową (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) szacowano na podstawie wzoru MDRD (*modification of diet in renal disease*) [120] lub zgodnie z metodą CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [226].

3.2.7. *Czynniki ryzyka*

Przyjęto następujące definicje czynników ryzyka [252]:

- nadciśnienie tętnicze: SBP ≥ 140 mmHg lub DBP ≥ 90 mmHg mierzone po upływie 6 doby od wystąpienia udaru lub aktualne leczenie z powodu nadciśnienia;
- cukrzyca: glikemia na czczo >125 mg/dl w co najmniej dwóch pomiarach lub poziom glikemii wyższy od 200 mg/dl po 2 godzinach od obciążenia 75 gramami glukozy lub aktualne leczenie z powodu cukrzycy;
- hipercholesterolemia: cholesterol całkowity >190 mg/dl lub cholesterol LDL >115 mg/dl lub aktualne przyjmowanie leków obniżających cholesterol;
- aktualne palenie tytoniu: palenie papierosów w ciągu ostatnich 12 miesięcy [163];
- wskaźnik masy ciała (BMI): stosunek masy ciała w kilogramach i kwadratu wzrostu wyrażonego w metrach (kg/m^2), nadwaga: BMI $=25,0-29,9$; otyłość: BMI $\geq 30,0$ [260];
- umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek: eGFR <60 ml/min/1,73 m².

3.2.8. Analiza statystyczna

Badano zgodność rozkładu zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym stosując test Kołmogorowa-Smirnowa. Przy stwierdzeniu istotnych różnic, w dalszych obliczeniach stosowano procedury nieparametryczne, w pozostałych przypadkach parametryczne. Do porównań międzygrupowych posługiwano się testami istotności różnic dla dwóch grup niezależnych t-Studenta i u Manna-Whitney'a. W porównaniach więcej niż dwóch grup zastosowano analizę wariancji ANOVA z testem post hoc poprawką Tuckeya lub testem rang Kruskala-Wallisa, zaś w przypadku zmiennych nominalnych, testu chi-kwadrat. Oceniając korelacje między zmiennymi ilościowymi o rozkładzie normalnym zastosowano współczynnik korelacji Pearsona, a dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego – test Rho Spearmana, natomiast dla zmiennych kategoryalnych – test niezależności chi-kwadrat. Do oceny ryzyka zwiększonej sztywności tętnic i udaru niedokrwiennego mózgu wykorzystano model regresji logistycznej metodą krokową postępującą. Do oceny związku sztywności tętnic ze zmiennością ciśnienia tętniczego wykorzystano model regresji liniowej metodą krokową postępującą. Zmienne powiązane ustalono, przyjmując poziom p dla wejścia danej do modelu i pozostania w nim $\leq 0,10$.

Wyniki podano jako średnie arytmetyczne \pm odchylenie standardowe, ewentualnie jako mediany z rozstępem międzykwartyłowym lub jako proporcje. Analizy statystyczne wykonano przy zastosowaniu programu statystycznego STATISTICA for Windows, wersja 10.0 (StatSoft, Stany Zjednoczone). W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Porównanie podstawowych danych klinicznych chorych z udarem i osób z grupy kontrolnej

4.1.1. Dane demograficzne i kliniczne

Ostateczną grupę badaną (**TONOMETRIA**) stanowiło 140 chorych z udarem, w tym 44 kobiety, w wieku od 26 do 87 lat, średnio 62 (± 12) lat oraz 71 pacjentów z grupy kontrolnej, w tym 27 kobiet, w wieku od 27 do 84 lat, średnio wieku 61 (± 12) lat. Rozkład płci i wieku oraz struktura czynników ryzyka w grupie kontrolnej były zgodne z grupą chorych na udar mózgu.

Struktura czynników demograficznych oraz danych klinicznych i parametrów laboratoryjnych badanych grup są przedstawione w tabelach 2 i 3. Częstości występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami. Jedna siódma chorych z udarem prezentowała nawrotową postać ostrej choroby naczyniowej mózgu.

Chorzy z udarem mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie cholesterolu LDL, a niższe cholesterolu HDL. Poziomy cholesterolu całkowitego i trójglicerydów nie różniły się pomiędzy obiema grupami. Chorzy z udarem mieli istotnie wyższe poziomy białka CRP i leukocytów.

Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna w badanej populacji
Table 2. Baseline characteristics of the study patients

	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	62,2 \pm 12,2	60,8 \pm 12,2	0,42
Płeć męska, n(%) <i>Sex (male)</i>	96 (68,6)	52 (73,2)	0,48
Wzrost (cm) <i>Height</i>	170,0 \pm 7,9	170,8 \pm 8,3	0,54
Masa ciała (kg) <i>Body mass</i>	81,0 \pm 13,8	82,0 \pm 14,8	0,66
BMI (kg/m ²)	28,5 \pm 7,4	27,9 \pm 3,4	0,47
Nadciśnienie, n(%) <i>Hypertension</i>	112 (80,6)	58 (89,2)	0,12
Cukrzyca, n(%) <i>Diabetes</i>	40 (29,0)	12 (18,8)	0,12
Hipercholesterolemia, n(%) <i>Hypercholesterolemia</i>	113 (83,7)	57 (85,1)	0,80

	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
Aktualne palenie, n(%) <i>Current smoking</i>	17 (18,3)	4 (12,9)	0,68
Przebyty zawał serca, n(%) <i>Previous MI</i>	18 (13,2)	4 (16,7)	0,90
Przebyty TIA, n(%) <i>Previous TIA</i>	11 (7,9)	1 (1,4)	0,11
Przebyty udar mózgu, n(%) <i>Previous stroke</i>	20 (14,3)	0 (0,0)	0,002

Wartości podano jako średnie \pm SD lub jako procenty / *Values are expressed as mean \pm SD, or %.*

Tabela 3. Parametry biochemiczne w badanych grupach
Table 3. Biochemical parameters in examined patients

	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
Glukoza (mg/dl) <i>Glucose</i>	100 (92-117)	101 (95-110)	0,99
Cholesterol całkowity(mg/dl) <i>Total cholesterol</i>	203 (168-245)	205 (179-228)	0,80
Cholesterol LDL (mg/dl) <i>LDL cholesterol</i>	135 (103-175)	129 (104-153)	0,03
Cholesterol HDL (mg/dl) <i>HDL cholesterol</i>	40 (33-49)	48 (41-59)	<0,001
Trógllicerydy (mg/dl) <i>Triglycerides</i>	125 (94-163)	121,5 (85-164)	0,52
Kreatynina (mg/dl) <i>Creatinine</i>	0,94 \pm 0,26	0,96 \pm 0,20	0,62
eGFR* (ml/min/1,73 m ²)	84,2 \pm 20,8	82,6 \pm 18,7	0,61
WBC (ml ⁻¹)	8,1 (7,0-9,7)	6,4 (5,7 -7,3)	<0,001
CRP (mg/dl)	3,1 (1,7-7,5)	2,0 (1,0-3,2)	0,004

Wartości podano jako średnie \pm SD lub jako mediany (rozstęp międzykwartyłowy, IQR)

* filtracja kłębuszkowa oszacowana na podstawie wzoru MDRD

Values are expressed as mean \pm SD, or median (interquartile range, IQR).

* *estimated GFR according to MDRD formula*

Oceniając stosowane uprzednio leczenie profilaktyczne, stwierdzono istotnie częstsze przyjmowanie leków przeciwplatek, statyn i leków hipotensyjnych u osób w grupie kontrolnej w stosunku do chorych z udarem (tab. 4).

Tabela 4. Profilaktyka farmakologiczna w badanych grupach (stosowana przed badaniem)

Table 4. Pharmacologic treatment used by patients before the study

	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
Leki p-płytkowe (%) <i>Antiplatelets</i>	20,9	73,0	<0,001
Leki p-krzepliwe (%) <i>Anticoagulants</i>	11,8	0,0	0,40
Leki hipotensyjne (%) <i>Hypotensive drugs</i>	48,4	97,4	<0,001
Statyny (%) <i>Statins</i>	21,9	73,8	<0,001
Leki hipoglikemizujące (%) <i>Hypoglycemics</i>	14,8	16,3	0,99

Wartości podano jako procenty / *Values are expressed as %.*

4.1.2. Podstawowe dane hemodynamiczne

W analizie podstawowych danych hemodynamicznych, uzyskanych w trakcie badania tonometrycznego w 7. dobie od początku objawów udaru, obserwowano istotnie podwyższoną o 19,5% cfPWV u chorych z udarem w stosunku do osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Podobnie odsetek chorych z wartością cfPWV > 12 m/s, uznawaną za wskaźnik uszkodzenia narządowego tętnic, był niemal 7-krotnie wyższy u chorych z udarem mózgu ($p = 0,001$). W tej grupie chorych stwierdzono ponadto istotnie statystycznie (na granicy znamienności) podwyższony o 11,8% cAIx ($p = 0,049$) oraz wykazano znamienne większą o 11,5% częstość rytmu serca, ocenianą na podstawie zapisu EKG podczas badania tonometrycznego niż u osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie wysokości ciśnienia tętniczego, centralnego i obwodowego, jak również wartości prędkości fali tętna w tętnicach obwodowych (tab. 5).

Tabela 5. Parametry hemodynamiczne – udar (dość 7) vs grupa kontrolna
Table 5. Hemodynamic parameters – stroke (day 7) vs. control group

	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
Wskaźniki ciśnienia i częstości rytmu serca <i>Indexes of BP and HR</i>			
SBP (mmHg)	141,7 ± 23,3	139,6 ± 17,7	0,45
cSBP (mmHg)	130,5 ± 22,8	130,7 ± 18,9	0,97
DBP (mmHg)	80,0 ± 12,3	81,3 ± 10,0	0,78
MAP (mmHg)	101,8 ± 15,5	101,7 ± 11,9	0,95
HR (min ⁻¹)	66,1 ± 11,1	59,5 ± 7,8	<0,001
Wskaźniki sztywności ściany naczyniowej <i>Indexes of arterial wall stiffness</i>			
pPP (mmHg)	61,0 ± 17,4	57,9 ± 14,7	0,21
cPP (mmHg)	48,5 ± 15,2	48,6 ± 15,7	0,98
cAIX (%)	25,6 ± 10,8	22,9 ± 9,4	0,049
crPWV (m/s)	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,1	0,96
cfPWV (m/s)	10,4 ± 3,0	8,7 ± 1,5	<0,001
cfPWV >12 m/s, n(%)	40 (28,6)	3 (4,2)	0,001

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

4.1.3. Ocena korelacji pomiędzy parametrami sztywności naczyń a parametrami hemodynamicznymi i klinicznymi

4.1.3.1. Ocena wzajemnych korelacji między parametrami sztywności tętnic a parametrami hemodynamicznymi

Tabela 6 i rycina 6 ilustrują współczynniki korelacji pomiędzy szyjno-udową prędkością fali tętna w aorcie (cfPWV) a wiekiem i podstawowymi parametrami ciśnienia tętniczego w badanych grupach chorych. W obu badanych grupach najsilniejsze korelacje wykazano między cfPWV a wiekiem badanych pacjentów.

Szyjno-udowa prędkość fali tętna (cfPWV) korelowała ponadto zarówno z wartościami ciśnienia obwodowego jak i centralnego.

W przypadku ciśnienia tętniczego stwierdzono istotne korelacje cfPWV ze wszystkimi badanymi parametrami w obu badanych grupach, zarówno dla wartości ciśnienia centralnego, jak i obwodowego, z wyjątkiem ciśnienia rozkurczowego u osób z grupy kontrolnej, dla którego nie obserwowano znamiennej istotnej korelacji z cfPWV.

U chorych z udarem cfPWV wzrastała najsilniej wraz ze wzrostem obwodowego ciśnienia skurczowego i, nieco mniej, centralnego ciśnienia skurczowego, natomiast u osób z grupy kontrolnej cfPWV korelowała dodatkowo najsilniej z centralnym ciśnieniem tętna i, nieco słabiej, z centralnym ciśnieniem skurczowym.

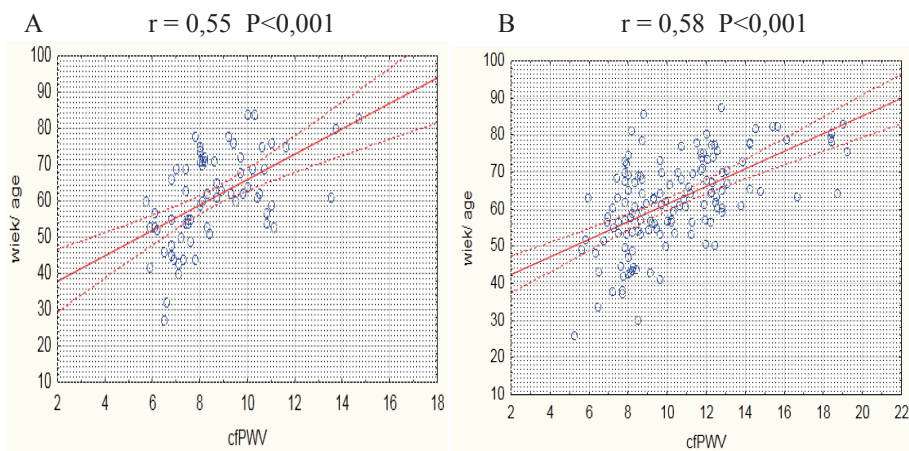
Analiza częstości akcji serca wykazała istnienie niezbyt silnej istotnej statystycznie korelacji między cfPWV a tą zmienną jedynie u chorych z udarem (tab. 6).

Tabela 6. Współczynniki korelacji r między wartością cfPWV a wiekiem i ciśnieniem tętniczym
Table 6. The values of r for the correlations of cfPWV value with age and blood pressure

	GrU (n=140)	GrK (n=71)
Wiek (lata) Age (years)	0,58***	0,55***
SBP (mmHg)	0,54***	0,42***
DBP (mmHg)	0,39***	0,04
MAP (mmHg)	0,50***	0,28*
pPP (mmHg)	0,44***	0,44***
HR (min ⁻¹)	0,27***	-0,07
cSBP (mmHg)	0,51***	0,46***
cPP (mmHg)	0,43***	0,53***

statystycznie istotne: * $p < 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$

significant difference: * $p < 0.05$; ** < 0.01 ; *** < 0.001



Rycina 6. Przykładowy wykres rozrzutu cfPWV (m/s) względem wieku w grupie kontrolnej (A) i u chorych z udarem (B)

Figure 6. Exemplary scatterplot of cfPWV (m/s) against age in control group (A) and in stroke patients (B)

Centralny wskaźnik wzmocnienia ciśnienia (cAIx) korelował dodatnio z wiekiem w obu badanych grupach. Wzrastał również wraz ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego, z wyjątkiem ciśnienia tętna u osób w grupie kontrolnej. W obu grupach najsilniejsze korelacje występowały między cAIx a wartościami ciśnienia centralnego (tab. 7).

Tabela 7. Współczynniki korelacji r między wysokością cAIx a wiekiem i ciśnieniem tętniczym
 Table 7. The values of r for the correlations of cAIx value with age and blood pressure

	GrU (n=140)	GrK (n=71)
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	0,34***	0,51***
SBP (mmHg)	0,33***	0,34**
DBP (mmHg)	0,26**	0,27*
MAP (mmHg)	0,37***	0,46***
pPP (mmHg)	0,25**	0,22
HR (min ⁻¹)	-0,07	-0,02
cSBP (mmHg)	0,46***	0,53***
cPP (mmHg)	0,43***	0,46***

statystycznie istotne: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

significant difference: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

4.1.3.2. Ocena wzajemnych korelacji między parametrami sztywności a parametrami biochemicznymi

W analizie podstawowych parametrów biochemicznych wykazano istotne statystycznie dodatnie korelacje między cfPWV a poziomem glikemii na czczo w obu badanych grupach, jak również istotną statystycznie ujemną korelację między cfPWV a wielkością filtracji kłębuszkowej oszacowanej metodą MDRD u chorych z udarem. Należy nadmienić, że w przypadku szacowania filtracji kłębuszkowej nerek alternatywną metodą CKD-EPI, wykazano istotne statystycznie ujemne korelacje między eGFR a cfPWV zarówno u chorych z udarem ($r = -0,34$; $p < 0,001$), jak i osób z grupy kontrolnej ($r = -0,32$; $p < 0,01$).

Nie zanotowano znamiennych związków między cfPWV a poziomem lipidów, stężeniem białka CRP czy wielkością leukocytozy (tab.8).

Analiza związków współczynnika wzmocnienia ciśnienia centralnego z badanymi parametrami wykazała istnienie słabej dodatniej korelacji jedynie z wielkością leukocytozy u chorych z udarem. Poza tym nie stwierdzono innych istotnych zależności między cAIx a parametrami uwzględnionymi w charakterystyce osób (tab.9).

Tabela 8. Współczynniki korelacji r między wartością cfPWV a wybranymi parametrami biochemicznymiTable 8. The values of r for the correlations of cfPWV value with selected biochemical parameters

	GrU (n=140)	GrK (n=71)
Glikemia / <i>Glucose</i> (mg/dl)	0,32***	0,40**
eGFR-EPI (ml/min/1,73 m ²)	-0,34***	-0,32**
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)	-0,22*	-0,18
Kreatynina / <i>Creatinine</i> (mg/dl)	0,14	0,04
CRP (mg/dl)	0,06	-0,09
WBC (ml ⁻¹)	-0,04	0,05
Cholesterol całkowity (mg/dl) <i>Total cholesterol</i>	0,07	-0,23
Cholesterol LDL (mg/dl) <i>LDL cholesterol</i>	0,08	-0,19
Trójglicerydy (mg/dl) <i>Triglicerydes</i>	0,11	0,06

statystycznie istotne: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ significant difference: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ Tabela 9. Współczynniki korelacji r między wysokością cAix a wybranymi parametrami biochemicznymiTable 9. The values of r for the correlations of cAix value with selected biochemical parameters

	GrU (n=140)	GrK (n=71)
Glikemia (mg/dl) <i>Glucose</i>	0,0	0,17
eGFR-EPI (ml/min/1,73 m ²)	-0,06	-0,38*
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,05	-0,19
Kreatynina (mg/dl) <i>Creatinine</i>	-0,07	0,08
CRP (mg/dl)	-0,01	0,09

	GrU (n=140)	GrK (n=71)
WBC (ml^{-1})	0,24*	0,03
Cholesterol całkowity(mg/dl) <i>Total cholesterol</i>	0,09	-0,27
Cholesterol LDL (mg/dl) <i>LDL cholesterol</i>	0,10	- 0,16
Trójglicerydy (mg/dl) <i>Triglicerydes</i>	0,03	- 0,33

statystycznie istotne: * $p < 0,05$ / *significant difference: * $p < 0,05$*

4.2. Identyfikacja czynników istotnie związanych z udarem niedokrwiennym mózgu

W celu identyfikacji czynników wykazujących znamienny związek z udarem niedokrwiennym mózgu zastosowano metodę wieloczynnikowej regresji logistycznej.

4.2.1. Parametry sztywności tętnic i ciśnienia centralnego

W tabeli 10 przedstawiono znamienne niezależne czynniki predykcyjne udaru niedokrwiennego mózgu.

W analizie jednoczynnikowej chorzy z udarem charakteryzowali się istotnie wyższą cfPWV oraz wyższym cAIx. Nieskorygowany iloraz szans (*odds ratio*, OR) dla cfPWV wynosił 1,38 (95% przedział ufności (PU) 1,19-1,60; $p < 0,0001$), a dla cAIx 1,04 (95% PU 1,01-1,07; $p = 0,01$).

Po korekcie względem wieku OR dla cfPWV zwiększył się do 1,53 (95% PU 1,34-1,98; $p < 0,0001$), w przeciwieństwie do cAIx, dla którego związek z udarem mózgu nie pozostał istotny statystycznie ($p = 0,16$).

W modelu uwzględniającym dodatkowy wpływ ciśnienia tętniczego i pozostałych zmiennych towarzyszących, wykazujących istotne różnice pomiędzy populacjami obu badanych grup, cfPWV pozostała niezależnie związana z udarem mózgu (OR=2,17 [95% PU 1,47-3,22; $p = 0,0001$]), przy uwzględnieniu skurczowego ciśnienia tętniczego krwi). Podobne wartości uzyskano przy uwzględnieniu zarówno ciśnienia średniego, OR= 2,23 (95% PU 1,48-3,36; $p = 0,0001$), jak i centralnego SBP (OR=2,14 [95% PU 1,46-3,14; $p < 0,0001$]).

Szyjno-udowa prędkość fali tętna (cfPWV) pozostała parametrem istotnie podwyższonym w grupie chorych z udarem mózgu także po standaryzacji względem stosowanych leków profilaktycznych (OR=2,96 [95% PU 1,01-8,67]; $p = 0,046$).

Tabela 10. Predyktory udaru niedokrwiennego mózgu – metoda wieloczynnikowej regresji logistycznej

Table 10. Logistic regression models for predicting the diagnosis of ischemic stroke

Czynnik predykcyjny <i>Predictor</i>	OR	PU poniżej 95% <i>Lower 95% CI</i>	PU powyżej 95% <i>Upper 95% CI</i>	P
Nieskorygowany / Unadjusted (R²=0,09)				
cfPWV	1,38	1,19	1,60	<0,0001
Model 2 (R²=0,11)				
cfPWV	1,53	1,28	1,82	<0,0001
Wiek / <i>Age</i>	0,97	0,94	1,00	0,02
Model 3 (R²=0,14)				
cfPWV	1,63	1,34	1,98	<0,0001
Wiek / <i>Age</i>	0,97	0,94	1,00	0,03
pSBP	0,98	0,97	1,00	0,06
Model 4 (R²=0,40)				
cfPWV	2,17	1,47	3,22	0,0001
Wiek / <i>Age</i>	0,95	0,90	1,01	0,09
pSBP	0,90	0,85	0,95	<0,0001
pPP	1,16	1,07	1,25	0,0003
HR	1,03	0,97	1,09	0,32
cAix	1,05	0,99	1,12	0,08
WBC	1,82	0,85	0,95	<0,0001
Model 5 (R²=0,40)				
cfPWV	2,23	1,48	3,36	0,0001
Wiek / <i>Age</i>	0,95	0,89	1,01	0,08
MAP	0,89	0,84	0,95	<0,0001
pPP	1,07	1,02	1,13	0,01
HR	1,03	0,97	1,09	0,36
cAix	1,07	1,00	1,14	0,04
WBC	1,81	1,29	2,53	0,0005
Model 6 (R²=0,53)				
cfPWV	2,96	1,01	8,67	0,046
Wiek / <i>Age</i>	1,02	0,84	1,23	0,86
MAP	0,87	0,78	0,97	0,01
HR	0,96	0,85	1,08	0,45
cAix	1,12	0,94	1,32	0,19
WBC	1,97	0,96	4,06	0,06
ASA ¹	0,03	0,001	0,91	0,04
Statyny / <i>Statins</i>	0,22	0,02	2,94	0,24
Leki hipotensyjne / <i>hypotensive drugs</i>	0,49	0,02	12,4	0,66

¹Stosowanie leków przeciwplateletowych / *prior use of antiplatelets*

4.2.1.1. CfPWV jako zmienna kategoriowa

Przyjmując za ESH/ESC **arbitralny** podział wartości cfPWV na prawidłową (≤ 12 m/s) i patologiczną (> 12 m/s) stwierdzono, że w przypadku występowania subklinicznego uszkodzenia tętnic, tzn. cfPWV > 12 m/s, ryzyko udaru rosło ponad 9-krotnie.

Nieskorygowany iloraz szans (OR) przynależności chorych do grupy z udarem mózgu w przypadku cfPWV > 12 m/s wynosił 9,07 (95% PU 2,68-30,72; $p < 0,001$) (tab. 11).

Cf-PWV > 12 m/s pozostał parametrem znacząco różniącym badane grupy, także po standaryzacji względem wieku i pozostałych czynników determinujących, takich jak pSBP i HR (OR=7,74 [95% PU 2,08-28,79; $p=0,002$]). Podobną wartość OR dla cfPWV > 12 m/s uzyskano po uwzględnieniu wieku, MAP i HR (OR=8,55 [95% PU 2,27-32,26; $p=0,002$]).

Tabela 11. Wartość predykcyjna CfPWV > 12 m/s dla wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Analiza regresji logistycznej

Table 11. Predictive value of CfPWV > 12 m/s for ischemic stroke. a multivariable logistic regression analysis

Czynnik predykcyjny <i>Predictor</i>	OR	PU poniżej 95% <i>Lower 95% CI</i>	PU powyżej 95% <i>Upper 95% CI</i>	P
Nieskorygowany/ Unadjusted ($R^2=0,08$)				
cfPWV >12	9,07	2,68	30,72	0,0004
Model 2 ($R^2=0,09$)				
cfPWV > 12	10,60	2,99	37,55	0,00002
Wiek/ <i>Age</i>	0,99	0,96	1,01	0,35
Model 3 ($R^2=0,13$)				
cfPWV >12	7,74	2,08	28,79	0,002
Wiek / <i>Age</i>	1,00	0,97	1,03	0,97
pSBP	0,99	0,98	1,01	0,98
HR	1,06	1,02	1,10	0,001
Model 4 ($R^2=0,14$)				
cfPWV >12	8,55	2,27	32,26	0,001
Wiek/ <i>Age</i>	1,00	0,97	1,03	0,97
MAP	0,98	0,96	1,00	0,10
HR	1,07	1,03	1,11	0,001

W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach ciśnienia tętniczego pomiędzy badanymi grupami. W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu wieku oraz pozostałych zmiennych towarzyszących stwierdzono istotnie wyższe pPP u chorych z udarem ($p < 0,001$), natomiast nie obserwowano różnicy w częstości tętna ($p=0,32$). Stwierdzono ponadto tendencję na granicy znaczenia statystycznej do występowania wyższego cAIx u chorych z udarem ($p=0,04$ oraz $p=0,08$ odpowiednio w modelu uwzględniającym wpływ MAP bądź SBP) (tab. 10).

4.3. Porównanie parametrów sztywności tętnic w podtypach udaru mózgu

W tabeli 12 przedstawiono charakterystykę kliniczną grupy chorych z udarem niedokrwiennym mózgu uwzględniającej podział etiologiczny.

Chorzy z różnymi podtypami etiologicznymi udaru różnili się istotnie statystycznie między sobą pod względem wieku, rozkładu płci, wskaźników sztywności tętnic, poziomu cholesterolu oraz wykładników subklinicznego uszkodzenia narządowego i współistniejących chorób sercowo-naczyniowych (tab. 12).

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i czynniki stylu życia oraz wskaźniki uszkodzenia narządowego w podtypach udaru niedokrwiennego

Table 12. Baseline characteristics, risk factors and subclinical organ damage by stroke subtype

	LAA ¹	SV ²	CE ³	UD ⁴	UE ⁵	P
N	37	35	26	6	39	
Wiek / Age	66,0±9,7	62,8±9,5	66,5±11,9	47,8±12,5	56,0±14,0	<0,001
BMI	27,5±3,7	28,4±3,5	27,3±4,0	27,3±3,1	30,2±12,4	0,50
Płeć /Sex (M), n(%)	29 (78,4)	30 (85,7)	15 (57,7)	5 (83,3)	17 (47,2)	0,003
HR	66,3±11,7	66,5±11,3	64,3±11,5	72,8±5,0	65,5±10,8	0,56
SBP	149,0±24,8	139,9±19,0	134,5±23,9	142,0±24,7	140,6±23,2	0,16
DBP	81,8±11,5	80,5±13,4	78,1±12,0	86,0±11,6	81,1±12,0	0,62
MAP	105,2±14,6	100,9±15,0	97,3±17,4	104,7±15,9	101,7±15,5	0,38
PP	67,2±21,4	59,9±11,5	54,6±17,4	56,3±14,8	59,6±16,5	0,11
cSBP	136,4±22,3	128,9±18,9	124,6±24,2	126,5±22,1	103,2±25,1	0,34
cPP	52,6±17,1	48,3±12,9	44,0±11,7	39,3±11,8	48,4±17,0	0,14
cPWV	11,3±3,1	10,7±3,0	10,3±3,2	9,1±2,4	9,3±2,3	0,04
crPWV	8,7±1,3	9,1±1,3	8,1±1,8	9,1±1,6	8,6±1,4	0,07
cAlx	29,3±9,0	23,0±9,1	24,5±9,5	16,2±8,1	24,1±13,1	0,02
Glukoza / Glucose	114,3±36,7	105,8±21,5	105,8±28,7	111,8±48,8	112,1±27,3	0,77
Cholesterol	208,6±41,6	214,1±52,1	178,6±46,0	194,7±33,7	220,9±54,6	0,02
Cholesterol LDL	143,2±35,7	142,2±47,4	115,6±39,9	126,7±32,0	150,0±50,2	0,06
WBC	8,6±2,4	8,6±2,6	9,1±2,9	9,2±2,1	8,7±3,4	0,96
Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe i choroby sercowo-naczyniowe <i>Risk factors, subclinical organ damage and cardiovascular diseases</i>						
Cukrzyca, n(%) <i>Diabetes</i>	11 (29,7)	13 (38,2)	6 (24,0)	2 (33,3)	8 (22,2)	0,63
Nadciśnienie, n(%) <i>Hypertension</i>	33 (89,2)	29 (82,9)	19 (76)	5 (83,3)	26 (72,2)	0,43
Hiperlipidemia, n(%)	33 (89,2)	27 (79,4)	19 (79,2)	5 (83,3)	29 (85,3)	0,79
Aktualne palenie, <i>Current smoking,</i> n(%)	5 (21,7)	3 (12,0)	3 (17,7)	1 (20,0)	5 (21,7)	0,90
Błazka miażdżycowa, n(%), <i>Carotid plaque</i>	35 (100,0)	22 (71,0)	16 (72,7)	1 (25,0)	19 (61,3)	0,0004

	LAA ¹	SV ²	CE ³	UD ⁴	UE ⁵	P
Przerost LK serca, n(%) <i>LV hypertrophy</i>	13 (59,1)	15 (55,6)	5 (35,7)	2 (66,7)	13 (68,4)	0,44
eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²)	81,2±21,7	82,6±20,4	78,0±15,3	97,0±21,3	91,7±21,2	0,04
Leukoarajoza, n(%) <i>Leucoaraiosis</i>	21 (61,7)	15 (45,5)	11 (44,0)	1 (16,7)	21 (61,8)	0,15
Przebyty udar, n(%) <i>Previous stroke</i>	9 (24,3)	3 (8,6)	4 (15,4)	3 (50,0)	1 (2,8)	0,007
Przebyty zawał serca, n(%) <i>Previous MI</i>	6 (6,7)	5 (14,7)	6 (24,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	0,13
Leki / Prior drugs, n (%)						
P/plytkowe <i>Antiplatelets</i>	32 (94,1)	33 (100,0)	23 (95,8)	6 (100,0)	33 (94,3)	0,68
Hipotensyjne <i>Hypotensive drugs</i>	27 (79,4)	27 (81,8)	19 (79,2)	3 (50,0)	26 (74,3)	0,52
Statyny <i>Statins</i>	33 (97,1)	33 (100)	23 (95,8)	6 (100,0)	31 (88,6)	0,20

Wartości podano jako średnie ± SD, procenty lub jako mediany (rozstęp międzykwartyłowy, IQR)

¹LAA – miażdżycza dużych naczyń, ²SV – choroba małych naczyń, ³CE – zatorowość pochodzenia sercowego, ⁴UD – udar z powodu innych ustalonych przyczyn, ⁵UE – nieustalona przyczyna

Values are expressed as mean ± SD, %, or median (interquartile range, IQR)

¹LAA – large artery atherosclerosis, ²SV – small vessel, ³CE – cardioembolic, ⁴UD – determined etiology, ⁵UE – unknown etiology

W analizie jednoczynnikowej stwierdzono istotnie statystycznie wyższe cPWW (p=0,03) u chorych z udarem o etiologii miażdżycowej (LAA) w stosunku do chorych z udarem o etiologii nie-miażdżycowej, która nie potwierdziła się w analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu wieku (p=0,26).

U chorych z udarem o etiologii miażdżycowej obserwowano także istotnie wyższy współczynnik centralnego wzmocnienia ciśnienia (p=0,006), wyższe obwodowe ciśnienie skurczowe (p=0,03) oraz wyższe obwodowe ciśnienie tętna (p=0,01) w stosunku do chorych z udarem o etiologii nie-miażdżycowej. Zarówno cAIx, jak i pSBP okazały się wyższe u chorych z udarem na tle miażdżycy dużych tętnicy także po uwzględnieniu wieku, płci, obecności wykładników miażdżycy tętnicy szyjnej, przebytego udaru oraz wartości obwodowego ciśnienia skurczowego i poziomu cholesterolu (p=0,02 i p=0,02). Natomiast pPP po standaryzacji względem zmiennych powiązanych nie pozostało istotnie podwyższone u chorych z udarem o etiologii miażdżycowej (p=0,09).

U chorych z udarem na tle miażdżycowym obserwowano także tendencję do występowania wyższego cAIx w stosunku do chorych z udarem sercowopochodnym (p=0,054). Związek ten okazał się istotny statystycznie po uwzględnieniu czynników determinujących (p=0,02) (tab. 13).

Nie stwierdzono więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami chorych o różnej etiologii udaru.

Tabela 13. Centralny wskaźnik wzmocnienia (cAIx) w różnych podgrupach udaru
Table 13. Central Augmentation Index (cAIx) of different stroke subtypes

Etiologia udaru <i>Stroke etiology</i>	cAIx (SD)	P	P^a	w porównaniu do <i>compared to</i>
Miażdżycowa (LAA) <i>Atherosclerosis</i>	29,3 (9,0)	0,006 0,11 0,054 0,002 0,005	0,02 0,62 0,02 0,98 0,08	Nie-LAA / <i>non-LAA</i> SV CE UD UE
Lakunarna (SV) <i>Lacunar</i>	23,0 (9,1)	0,16 0,87 0,11 0,45	0,39 0,72 0,64 0,75	Nie-SV / <i>non-SV</i> CE UD UE
Sercowopochodny (CE) <i>Cardioembolic</i>	24,5 (9,5)	0,75 0,06 0,54	0,39 0,11 0,50	Nie-CE / <i>non-CE</i> UD UE
Inna etiologia (UD) <i>Other Determined</i>	16,2 (8,1)	0,09	0,51	UE
Kryptogeny (UE) <i>Unknown</i>	24,1 (13,1)	0,09	0,51	UD
Nie-miażdżycowy <i>Non-LAA</i>	23,7 (10,7)			
Nie-lakunarny <i>Non-SV</i>	25,9 (10,9)			
Nie-sercowopochodny <i>Non-CE</i>	25,3 (10,7)			

^a Standaryzowane względem wieku, płci, poziomu ciśnienia skurczowego, cholesterolu, obecności miażdżycy tętnic szyjnych i przebytego udaru mózgu

^a *Adjusted for age, sex, SBP level, cholesterol level, presence of carotid plaque and of previous stroke*

4.4. Profil i zmienność ciśnienia tętniczego

4.4.1. Profil dobowy ciśnienia tętniczego

W badaniu **ABPM**, rozkład płci i wieku oraz struktura czynników ryzyka w grupie kontrolnej były zgodne z grupą chorych na udar mózgu (dane nie prezentowane).

U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w siódmej dobie od początku objawów obserwowano wyższe wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w okresie nocnym, niż u pacjentów w grupie kontrolnej, podczas gdy wartości ciśnienia ze wszystkich pomiarów oraz z okresu dnia były porównywalne, chociaż u chorych z udarem obserwowano tendencję do wyższych wartości ciśnienia skurczowego oraz średniego z całej doby ($p=0,059$ i $p=0,06$, odpowiednio) (tab. 14).

W konsekwencji, fizjologiczny nocny spadek ciśnienia skurczowego był zaburzony u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i wynosił $4,8 \pm 7,9$ % w porównaniu z $12,0 \pm 7,1$ % u pacjentów z grupy kontrolnej (tab. 15). Podobny związek stwierdzano dla nocnego spadku ciśnienia rozkurczowego (tab. 16). Zaburzenia te wiązały się z istotnie rzadszym występowaniem fizjologicznego zjawiska typu *dipper* u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, tak w zakresie SBP ($p<0,0001$), jak i DBP ($p<0,0001$).

Ponadto, u pacjentów z udarem mózgu istotnie częściej występował patologiczny nocny wzrost ciśnienia tętniczego (reakcja typu *reverse-dipper*) skurczowego ($p=0,01$) i rozkurczowego ($p=0,001$) (tab. 15 i 16).

Tabela 14. Wartości ciśnienia tętniczego w rejestracji całodobowej u chorych z udarem i w grupie kontrolnej

Table 14. Ambulatory blood pressure monitoring in stroke and control patients

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
24h SBP	133,6 ± 16,2	128,8 ± 13,6	0,059
24h DBP	78,2 ± 9,4	77,0 ± 9,2	0,44
24h MAP	97,6 ± 11,0	94,3 ± 8,5	0,06
24h HR	67,1 ± 10,0	67,8 ± 8,8	0,63
Dzień / Daytime SBP	135,0 ± 16,2	133,2 ± 13,9	0,49
Dzień / Daytime DBP	79,4 ± 10,2	80,6 ± 9,5	0,45
Dzień / Daytime MAP	98,9 ± 11,4	98,4 ± 9,0	0,81
Dzień / Daytime HR	69,0 ± 10,8	70,7 ± 9,6	0,32
Noc / Nighttime SBP	129,7 ± 19,1	119,4 ± 15,1	0,0006
Noc / Nighttime DBP	74,3 ± 10,5	69,2 ± 10,8	0,006
Noc / Nighttime MAP	94,0 ± 12,9	86,0 ± 9,6	0,0001
Noc / Nighttime HR	61,7 ± 9,9	61,2 ± 8,1	0,74
Nocny spadek / Night fall, SBP (%)	4,8 ± 7,9	12,0 ± 7,1	<0,0001
Nocny spadek / Night fall, DBP (%)	7,6 ± 10,0	17,4 ± 8,7	<0,0001

Wartości podano jako średnie ± SD / Values are expressed as mean ± SD.

Tabela 15. Typy profilu SBP u chorych z udarem i w grupie kontrolnej
 Table 15. SBP profiles in ABPM in stroke and control patients

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
Dipper, n (%)	13 (18,1)	38 (55,9)	<0,0001
Extreme dipper, n(%)	1 (1,4)	2 (3,0)	0,96
Non-dipper, n(%)	41 (57,0)	24 (35,3)	0,01
Reverse-dipper, n(%)	17 (23,6)	4 (5,9)	0,01

Wartości podano jako procenty / Values are expressed as %.

Tabela 16. Typy profilu DBP u chorych z udarem i w grupie kontrolnej
 Table 16. DBP profiles in ABPM in stroke and control patients

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
Dipper, n (%)	13 (18,1)	38 (55,9)	<0,0001
Reverse-dipper, n(%)	12 (16,2)	1 (1,3)	0,001

Wartości podano jako procenty / Values are expressed as %.

4.4.2. Zmienność ciśnienia tętniczego

Chorzy z udarem niedokrwiennym mózgu charakteryzowali się mniejszą dobową i nocną zmiennością ciśnienia tętniczego niż osoby z grupy kontrolnej. Prawidłowość ta dla okresu całej doby dotyczyła zarówno odchylenia standardowego w odniesieniu do ciśnienia skurczowego ($p=0,04$) i średniego ($p=0,01$), jak i współczynnika zmienności ciśnienia skurczowego ($p=0,01$), rozkurczowego ($p=0,0004$) i średniego ($p=0,001$), a dla okresu nocnego jedynie współczynnika zmienności w odniesieniu do ciśnienia skurczowego ($p=0,006$), rozkurczowego ($p=0,03$) i średniego ($p=0,01$) (tab.17 i tab 18).

Tabela 17. SD jako kryterium zmienności ciśnienia tętniczego
 Table 17. SD as a measure of BP variability

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
SD SBP-24	12,8 ± 3,7	14,0 ± 3,5	0,04
SD DBP-24	10,1 ± 2,2	12,2 ± 11,2	0,15
SD MAP-24	10,8 ± 2,3	11,9 ± 2,5	0,01
SD HR-24	8,7 ± 3,1	9,5 ± 3,2	0,14
SD SBP dzień / daytime	12,1 ± 3,9	12,2 ± 3,4	0,88
SD DBP dzień / daytime	9,4 ± 2,5	9,00 ± 2,3	0,29

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
SD MAP dzień / <i>daytime</i>	10,1 ± 2,5	10,1 ± 2,4	0,86
SD HR dzień / <i>daytime</i>	8,0 ± 3,2	8,8 ± 3,0	0,17
SD SBP noc / <i>nighttime</i>	10,7 ± 3,6	11,8 ± 4,2	0,13
SD DBP noc / <i>nighttime</i>	9,0 ± 2,7	9,5 ± 3,2	0,33
SD MAP noc / <i>nighttime</i>	9,4 ± 2,8	10,0 ± 3,3	0,27
SD HR noc / <i>nighttime</i>	5,2 ± 3,4	5,6 ± 2,7	0,40

Wartości podano jako średnie ± SD / *values are expressed as mean ± SD*

Tabela 18. CV jako kryterium zmienności ciśnienia tętniczego

Table 18. CV as a measure of BP variability

	GrU (n=72)	GrK (n=68)	P
CV SBP-24	9,5 ± 2,6	10,8 ± 2,8	0,01
CV DBP-24	11,5 ± 4,6	14,1 ± 3,5	0,0004
CV MAP-24	11,1 ± 2,4	12,6 ± 2,6	0,001
CV HR-24	11,6 ± 5,5	13,9 ± 4,0	0,005
CV SBP dzień / <i>daytime</i>	9,0 ± 2,6	9,2 ± 2,5	0,57
CV DBP dzień / <i>daytime</i>	11,9 ± 2,7	11,7 ± 3,0	0,21
CV MAP dzień / <i>daytime</i>	10,3 ± 2,3	10,3 ± 2,5	0,96
CV HR dzień / <i>daytime</i>	11,5 ± 4,8	12,3 ± 3,6	0,3
CV SBP noc / <i>nighttime</i>	8,2 ± 2,9	9,8 ± 3,5	0,006
CV DBP noc / <i>nighttime</i>	12,2 ± 4,0	13,8 ± 4,8	0,03
CV MAP noc / <i>nighttime</i>	10,2 ± 3,2	11,7 ± 3,6	0,01
CV HR noc / <i>nighttime</i>	8,3 ± 5,1	9,0 ± 3,8	0,36

Wartości podano jako średnie ± SD / *values are expressed as mean ± SD*

4.4.3. Zmienność ciśnienia tętniczego a sztywność aorty

W analizie jednoczynnikowej w podgrupie chorych z udarem podwyższona sztywność aorty (wyrażona jako cfPWV >12 m/s) wiązała się z istotnie większą zmiennością dobową skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP SD lub CV) w porównaniu z chorymi, u których wartość cfPWV mieściła się w zakresie niższych wartości (cfPWV ≤12 m/s) (tab. 19). Nie obserwowano takiej zależności w grupie kontrolnej (dane nie prezentowane).

Tabela 19. Zmienność SBP u chorych z udarem w zależności od sztywności aorty
Table 19. SBP variability in stroke patients according to aortic stiffness

	cfPWV>12 (n=20)	cfPWV≤12 (n=70)	P
24h SBP SD	15,1 ± 5,0	12,0 ± 3,1	0,02
Dzień / Daytime SBP SD	14,4 ± 4,9	11,6 ± 3,5	0,02
Noc / Nighttime SBP SD	12,8 ± 5,7	10,3 ± 3,1	0,08
24h SBP CV	10,4 ± 3,6	8,2 ± 3,4	0,02
Dzień / Daytime SBP CV	9,8 ± 3,2	8,7 ± 2,3	0,11
Noc / Nighttime SBP CV	9,0 ± 4,3	8,1 ± 2,5	0,36

Wartości podano jako średnie ± SD/ values are expressed as mean ± SD

U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu stwierdzono ponadto istotne korelacje cfPWV ze wskaźnikami krótkookresowej zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego. Powyższa zależność dotyczyła wszystkich badanych wskaźników zmienności ciśnienia skurczowego (zmienności wyrażonej jako odchylenie standardowe (SD) (tab. 20), bądź jako współczynnik zmienności (CV) (dane nie prezentowane), liczonych osobno kolejno dla całej doby, dla okresu czuwania i dla okresu snu.

Co istotne, u chorych z udarem większa sztywność aorty wiązała się z większą krótkookresową zmiennością ciśnienia tętniczego, niezależnie od wieku chorych, częstości tętna i średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu doby.

Nie obserwowano takich zależności w grupie kontrolnej (tab. 20).

W analizie metodą regresji logistycznej mniejsza zmienność ciśnienia tętniczego (mierzona jako 24h SBP SD; p=0,003) i większa sztywność aorty (wyrażona jako cfPWV; p=0,0008) występowały częściej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, niezależnie od wieku, płci, częstości tętna i średniego skurczowego ciśnienia tętniczego z zapisu 24-godzinnego (tab. 21).

Tabela 20. Dwustronne związki między cfPWV oraz wybranymi miernikami zmienności SBP u chorych z udarem i w grupie kontrolnej

Table 20. Bivariate relations between cfPWV and selected measures of SBP variability in stroke and in control subjects

	r	r ^a
GrU		
SBP-SD 24h	0,39**	0,26*
SBP-SD dzień / <i>daytime</i>	0,36**	0,22
SBP-SD noc / <i>nighttime</i>	0,39**	0,29**
24h SBP	0,26*	-
Office SBP	0,53***	-
GrK		
SBP-SD 24h	0,22	-0,03
SBP-SD dzień / <i>daytime</i>	0,40**	0,17
SBP-SD noc / <i>nighttime</i>	0,15	-0,05
24h SBP	0,21	-
Office SBP	0,42***	-

^a Standaryzowane względem wieku, płci, 24h SBP

^a Adjusted for age, sex, 24h SBP

Tabela 21. Predyktory udaru niedokrwiennego mózgu z włączeniem wskaźnika zmienności ciśnienia tętniczego – metoda wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Table 21. Predictors of ischemic stroke including the index of BPV – a multivariable logistic regression analysis

Czynnik predykcyjny <i>Predictor</i>	OR	PU poniżej 95% <i>Lower 95% CI</i>	PU powyżej 95% <i>Upper 95% CI</i>	P
Nieskorygowany / Unadjusted (R²=0,02)				
24h SBP SD	0,90	0,82	1,00	0,04
Model 2 (R²=0,24)				
Wiek / <i>Age</i>	0,97	0,92	1,01	0,15
Płeć / <i>Sex</i>	0,93	0,32	2,72	0,89
24h SBP	1,03	1,00	1,07	0,06
24h SBP SD	0,80	0,69	0,93	0,003
HR	1,07	1,01	1,13	0,02
cfPWV	1,55	1,19	2,01	0,0008
cAlx	1,01	0,96	1,06	0,68

4.4.4. Częstość rytmu serca a sztywność aorty

U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu stwierdzono istotne korelacje szyjno-udowej prędkości fali tętna z częstością rytmu serca, liczone osobno kolejno dla całej doby, dla okresu czuwania i dla okresu snu. Wzrostowi cfPWV najsilniej sprzyjał nocny wzrost częstości rytmu serca. Nie obserwowano takich zależności w grupie kontrolnej (tab. 22).

Tabela 22. Współczynniki korelacji między cfPWV a rytmem serca w pomiarach metodą EKG i w rejestracji całodobowej

Table 22. The value of *r* for the correlations of cfPWV and HR from ECG recordings and from ABPM

	GrU (n=72)	GrK (n=68)
HR	0,27***	-0,07
24h HR	0,28**	-0,03
HR dzień / daytime	0,28**	-0,05
HR noc / nighttime	0,35***	0,05

statystycznie istotne: * $p < 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$

significant difference: * $p < 0.05$; ** < 0.01 ; *** < 0.001

4.5. Sztywność tętnic a czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem mózgu

4.5.1. Parametry sztywności tętnic a obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

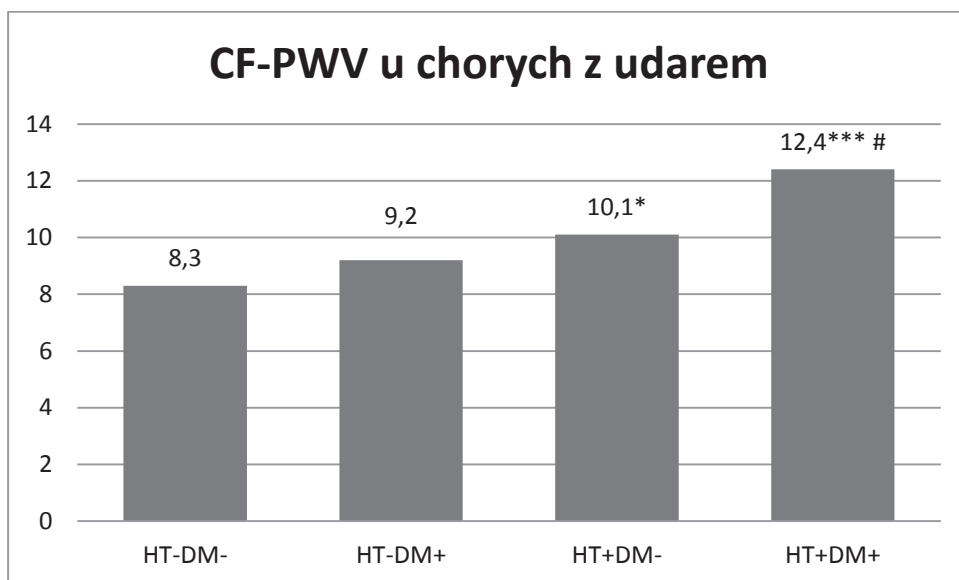
Tabela 23. Porównanie wartości cfPWV w zależności od obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 23. Comparison of cfPWV values in stroke patients according to the presence of the cardiovascular risk factors

Czynnik ryzyka Risk factor	Tak Yes	Nie No	P
Wiek / Age (M >55, K >65) lat/y	11,7 ± 3,2	9,0 ± 1,9	<0,001
Nadciśnienie tętnicze Hypertension	10,8 ± 3,0	8,5 ± 2,2	<0,001
Cukrzyca Diabetes	11,9 ± 3,1	9,7 ± 2,7	<0,001
Hiperlipidemia Hyperlipidemia	10,5 ± 2,8	9,9 ± 3,3	0,40
Aktualne palenie Current smoking	9,5 ± 2,3	11,1 ± 3,4	0,07

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

U chorych z udarem istotnie wyższa cfPWV występowała przy obciążeniu starszym wiekiem, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. Hiperlipidemia, palenie papierosów nie wpływały znamienne na wartość cfPWV u chorych z udarem (tab. 23).



Rycina 7. Rozkład wartości cfPWV w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego (NT) i/lub cukrzycy (DM) u chorych z udarem

Figure 7. Distribution of cfPWV values according to the presence of hypertension (NT) and/or diabetes (DM) in stroke patients

* $p < 0,05$ vs HT-DM-, *** $p < 0,001$ vs HT+DM-, # $p < 0,05$ vs HT-DM+

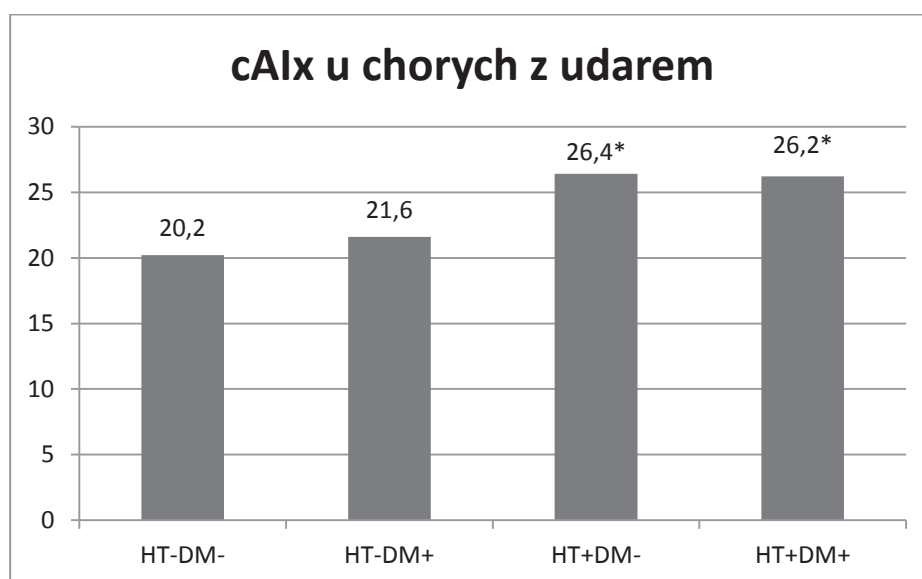
Izolowane NT zwiększało istotnie wysokość cfPWV u chorych z udarem ($p=0,02$), natomiast izolowana cukrzyca nie wpływała znamienne na jej wartość ($p=0,87$). Jednak u chorych z obecnością zarówno NT jak i DM stwierdzano istotnie wyższą cfPWV w porównaniu z chorymi z izolowanym NT ($p < 0,001$), jak też w porównaniu z chorymi z izolowaną DM ($p=0,02$). Zatem u chorych z udarem mózgu cukrzyca wpływała znacząco na wysokość cfPWV jedynie w obecności nadciśnienia tętniczego (ryc. 7).

Tabela 24. Porównanie wartości cAIx w zależności od obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 24. Comparison of cAIx values in stroke patients according to the presence of the cardiovascular risk factors

Czynnik ryzyka <i>Risk factor</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Wiek / Age (M >55, K >65) lat/y	27,2±9,3	23,3±11,3	0,01
Nadciśnienie tętnicze <i>Hypertension</i>	26,3±9,8	20,6±12,2	<0,001
Cukrzyca <i>Diabetes</i>	25,1±11,0	25,5±9,4	0,83
Hiperlipidemia <i>Hyperlipidemia</i>	24,3±12,4	25,7±10,0	0,57
Aktualne palenie <i>Current smoking</i>	24,0±10,7	30,3±10,7	0,04

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD



Rycina 8. Rozkład wartości cAIx w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego (NT) i/lub cukrzycy (DM) u chorych z udarem

Figure 8. Distribution of cAIx values according to the presence of hypertension (NT) and/or diabetes (DM) in stroke patients

*p<0,05 vs HT-DM-

U chorych z udarem istotnie wyższy cAIx występował przy obciążeniu starszym wiekiem, nadciśnieniem tętniczym, jak również u kobiet (trend na granicy znaczącości statystycznej p=0,052). Paradoksalnie u palaczy papierosów obserwowano niższy cAIx,

co mogło być związane z istotnie niższym wiekiem w tej grupie chorych (55 vs 65 lat, $p < 0,001$). Faktycznie, po uwzględnieniu wpływu wieku, różnica cAIx pomiędzy chorymi palącymi i nie palącymi przestała być istotna statystycznie ($p = 0,13$). Hiperlipidemia oraz cukrzyca nie wiązały się z istotnymi różnicami w wartościach cAIx w badanej populacji (tab. 24).

Ponadto u chorych z udarem i NT oraz DM stwierdzono istotnie wyższy cAIx w porównaniu z chorymi bez tych obciążeń ($p = 0,03$). Izolowana cukrzyca nie wiązała się z podwyższeniem cAIx, natomiast izolowane nadciśnienie tak ($p = 0,02$). Obecność DM nie zmieniała istotnie wielkości cAIx także u chorych z udarem mózgu i NT (ryc.8).

Tabela 25. Porównanie wartości cPP w zależności od obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 25. Comparison of cPP values in stroke patients according to the presence of the cardiovascular risk factors

Czynnik ryzyka <i>Risk factor</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Wiek /Age (M >55, K >65) lat/y	53,3 ± 14,9	45,2 ± 14,9	0,001
Nadciśnienie tętnicze <i>Hypertension</i>	52,0 ± 15,7	38,1 ± 7,0	<0,0001
Cukrzyca <i>Diabetes</i>	54,2 ± 16,0	47,2 ± 14,9	0,01
Hiperlipidemia <i>Hyperlipidemia</i>	49,4 ± 15,5	48,7 ± 15,8	0,91
Aktualne palenie <i>Current smoking</i>	46,9 ± 12,8	50,4 ± 16,2	0,41

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

Tabela 26. Porównanie wartości pPP w zależności od obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

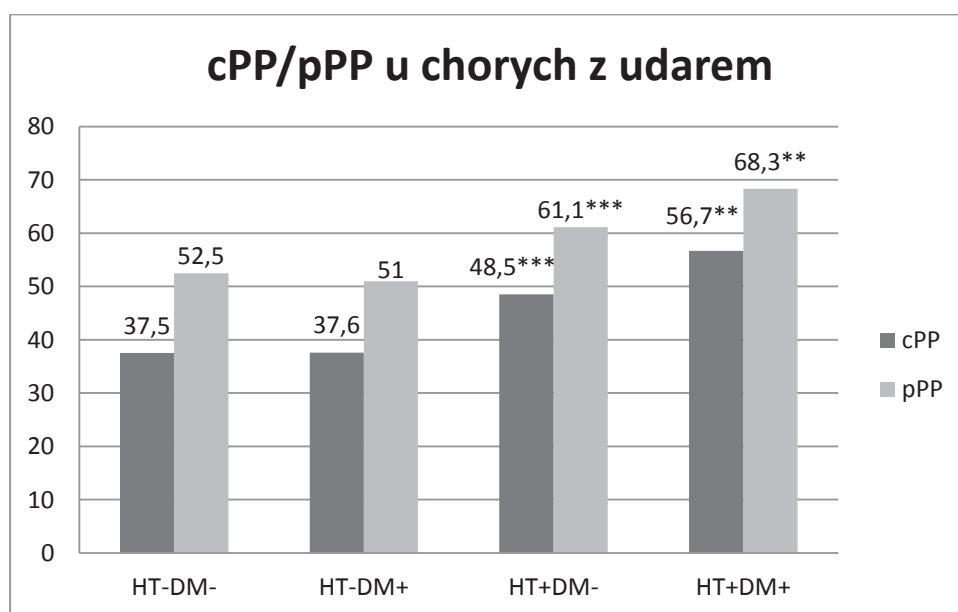
Table 26. Comparison of pPP values in stroke patients according to the presence of the cardiovascular risk factors

Czynnik ryzyka <i>Risk factor</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Wiek /Age (M >55, K >65) lat/y	66,3 ± 18,3	56,5 ± 15,0	<0,001
Nadciśnienie tętnicze <i>Hypertension</i>	63,8 ± 16,8	52,1 ± 17,1	<0,001
Cukrzyca <i>Diabetes</i>	66,2 ± 16,5	59,7 ± 17,5	0,03
Hiperlipidemia <i>Hyperlipidemia</i>	61,9 ± 17,5	55,9 ± 16,9	0,35
Aktualne palenie <i>Current smoking</i>	58,5 ± 15,8	64,2 ± 19,1	0,26

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

Wyższe wartości zarówno centralnego, jak i obwodowego PP stwierdzono u chorych z udarem obciążonych starszym wiekiem, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. Hiperlipidemia oraz palenie papierosów nie wiązały się z istotnymi różnicami w wartościach cPP oraz pPP w badanej populacji (tab. 25 oraz tab. 26).

U chorych z udarem NT istotnie zwiększało wartości cPP oraz pPP ($p < 0,001$). Cukrzyca nie powodowała istotnej zmiany cPP ani pPP u chorych bez NT, natomiast znacząco zwiększała cPP i pPP u chorych z NT ($p < 0,01$) (ryc. 9).



Rycina 9. Rozkład wartości cPP oraz pPP w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego (NT) i/lub cukrzycy (DM) u chorych z udarem

Figure 9. Distribution of cPP and pPP values according to the presence of hypertension (NT) and/or diabetes (DM) in stroke patients

** $p < 0,01$ vs HT-DM+, *** $p < 0,001$ vs HT-DM-

4.5.2. Parametry sztywności tętnic a obecność subklinicznych uszkodzeń narządowych

Częstość występowania poszczególnych subklinicznych powikłań nadciśnienia tętniczego u chorych z udarem oraz u osób z grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 27.

U chorych z udarem mózgu, spośród ocenianych uszkodzeń narządowych dominowała obecność miażdżycy w tętnicy szyjnej, występująca u 78,6% z nich.

U niemal połowy chorych stwierdzono cechy przewlekłego uszkodzenia mięśnia serca oraz istoty białej mózgu. Zwiększona powyżej 12 m/s cfPWV charakteryzowała 28,6% chorych z udarem, natomiast u 10,7% z nich rozpoznawano niską eGFR.

Tabela 27. Porównanie częstości występowania subklinicznych uszkodzeń narządowych pomiędzy chorymi z udarem oraz osobami z grupy kontrolnej

Table 27. Comparison of the incidence of subclinical organ damage (SOD) among stroke and control subjects.

SOD	GrU (n=140)	GrK (n=71)	P
cfPWV >12 m/s, n(%)	40 (28,6)	3 (4,2)	0,001
Leukoarajoza, n (%) <i>Leukoaraiosis</i>	53/132 (40,2)	-	-
Błazka miażdżycowa w tętnicy szyjnej n(%) / <i>Carotid plaque</i>	110 (78,6)	-	-
Przerost LK serca, n (%) <i>LV hypertrophy</i>	45/102 (44,1)	-	-
Niska filtracja kłębuszkowa*, n (%) <i>Low eGFR</i>	15 (10,7)	4 (5,6)	0,44

Wartości podano jako procenty / values are expressed as %.

* (<60 ml/min/1,73m²) wg wzoru MDRD/ according to MDRD formula

4.5.2.1. Sztywność tętnic a SOD u chorych z udarem

Tabela 28. Porównanie wartości cfPWV u chorych z udarem w zależności od obecności subklinicznych uszkodzeń narządowych (SOD)

Table 28. Comparison of cfPWV values in stroke patients according to the presence of SOD

SOD	Tak Yes	Nie No	P
Leukoarajoza <i>Leukoaraiosis</i>	11,5 ± 3,0	9,5 ± 2,2	0,00005
Błazka miażdżycowa w tętnicy szyjnej <i>Carotid plaque</i>	10,7 ± 2,9	9,3 ± 2,4	0,02
Przerost LK serca <i>LV hypertrophy</i>	11,1 ± 3,3	9,5 ± 2,9	0,02
Niska filtracja kłębuszkowa* <i>Low eGFR</i>	11,9 ± 3,0	10,2 ± 2,9	0,04

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

* (<60 ml/min/1,73m²) wg wzoru MDRD / according to MDRD formula

Spośród chorych z udarem parametry funkcjonalne tętnic oraz ciśnienia centralnego i obwodowego różnicowały podgrupy chorych z i bez obecności poszczególnych powiękłań narządowych (obecność leukoarajozy, blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, przerostu LK serca, zmniejszonego przesączania kłębuszkowego) (tab. 28).

W analizie jednoczynnikowej cFPWV była istotnie podwyższona w przypadku występowania każdego z ocenianych powikłań narządowych (obecność leukoarajozy, blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, przerostu LK serca, zmniejszonego przesączania kłębuszkowego) w stosunku do chorych, u których nie występowały analogiczne powikłania (tab. 28). Centralny AIx oraz parametry ciśnienia tętniczego wykazywały podobną zależność jedynie w odniesieniu do niektórych powikłań narządowych (tab. 29-31).

Tabela 29. Porównanie wartości cAIx u chorych z udarem w zależności od obecności subklinicznych uszkodzeń narządowych (SOD)

Table 29. Comparison of cAIx values in stroke patients according to the presence of SOD

SOD	Tak Yes	Nie No	P
Leukoarajoza <i>Leucoaraiosis</i>	27,7 ± 9,8	23,6 ± 11,3	0,02
Blaszka miażdżycowa w tętnicy szyjnej <i>Carotid plaque</i>	27,4 ± 9,7	21,1 ± 11,9	0,005
Przerost LK serca <i>LV hypertrophy</i>	27,6 ± 11,7	21,8 ± 11,1	0,048
Niska filtracja kłębuszkowa <i>Low eGFR *</i>	28,6 ± 9,4	25,5 ± 11,1	0,29

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

* (<60 ml/min/1,73m²) wg wzoru MDRD / according to MDRD formula

Tabela 30. Porównanie wartości cPP u chorych z udarem w zależności od obecności subklinicznych uszkodzeń narządowych (SOD)

Table 30. Comparison of cPP values in stroke patients according to the presence of SOD

SOD	Tak Yes	Nie No	P
Leukoarajoza <i>Leucoaraiosis</i>	51,0 ± 15,2	46,8 ± 14,5	0,10
Blaszka miażdżycowa w tętnicy szyjnej <i>Carotid plaque</i>	50,2 ± 15,3	42,8 ± 13,3	0,01
Przerost LK serca <i>LV hypertrophy</i>	53,6 ± 16,3	45,3 ± 14,0	0,01
Niska filtracja kłębuszkowa/ <i>Low eGFR *</i>	56,8 ± 13,6	48,4 ± 15,4	0,01

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

* (<60 ml/min/1,73m²) wg wzoru MDRD / according to MDRD formula

Tabela 31. Porównanie wartości pPP u chorych z udarem w zależności od obecności subklinicznych uszkodzeń narządowych (SOD)

Table 31. Comparison of pPP values in stroke patients according to the presence of SOD

SOD	Tak Yes	Nie No	P
Leukoarajoza <i>Leucoaraiosis</i>	62,8 ± 16,1	59,6 ± 17,0	0,27
Błazka miażdżycowa w tętnicy szyjnej <i>Carotid plaque</i>	63,1 ± 18,4	55,4 ± 13,3	0,04
Przerost LK serca <i>LV hypertrophy</i>	64,1 ± 16,6	58,3 ± 15,9	0,08
Niska filtracja kłębuszkowa* <i>Low eGFR</i>	69,1 ± 13,9	60,6 ± 17,7	0,01

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

* (<60 ml/min/1,73m²) wg wzoru MDRD / according to MDRD formula

W analizie wieloczynnikowej cfPWV wykazywała niezależny związek jedynie z obecnością leukoarajozy u chorych z udarem mózgu.

Podwyższona cfPWV istotnie zwiększała ryzyko leukoarajozy, niezależnie od wieku, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz innych czynników determinujących, takich jak wielkość cAIx, obciążenie nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przebytym udarem mózgu (OR=1,30 [95%PU 1,04-1,62; p=0,02]).

Nie stwierdzono zależności cfPWV z innymi badanymi wykładnikami powikłań narządowych u chorych z udarem mózgu po uwzględnieniu wieku i pozostałych zmienionych powiązanych.

4.5.3. Parametry sztywności tętnic a obecność chorób układu sercowo-naczyniowego

Tabela 32. Porównanie wartości cfPWV w zależności od obecności chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 32. Comparison of cfPWV values in stroke patients according to the presence of cardiovascular disease

Choroba sercowo-naczyniowa <i>Cardiovascular disease</i>	Tak Yes	Nie No	P
Przebyty zawał serca <i>Previous MI</i>	11,7 ± 3,2	10,2 ± 2,9	0,04
Przebyty udar mózgu <i>Previous stroke</i>	11,9 ± 3,7	10,1 ± 2,8	0,01
Przebyty zawał serca i/lub udar mózgu <i>Previous MI and/or stroke</i>	11,7 ± 3,4	9,9 ± 2,7	0,003

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

Tabela 33. Porównanie wartości cAIx w zależności od obecności chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 33. Comparison of cAIx values in stroke patients according to the presence of cardiovascular disease

Choroba sercowo-naczyniowa <i>Cardiovascular disease</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Przebyty zawał serca <i>Previous MI</i>	25,0 ± 10,6	27,6 ± 10,6	0,35
Przebyty udar mózgu <i>Previous stroke</i>	23,8 ± 10,3	25,4 ± 10,6	0,97
Przebyty zawał serca i/lub udar mózgu <i>Previous MI and/or stroke</i>	26,4 ± 10,8	24,5 ± 11,1	0,31

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

Tabela 34. Porównanie wartości cPP w zależności od obecności chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 34. Comparison of cPP values in stroke patients according to the presence of cardiovascular disease

Choroba sercowo-naczyniowa <i>Cardiovascular disease</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Przebyty zawał serca <i>Previous MI</i>	50,5 ± 15,1	49,3 ± 15,6	0,75
Przebyty udar mózgu <i>Previous stroke</i>	48,9 ± 16,6	49,4 ± 15,3	0,90
Przebyty zawał serca i/lub udar mózgu <i>Previous MI and/or stroke</i>	50,2 ± 16,1	49,2 ± 15,1	0,72

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

Tabela 35. Porównanie wartości pPP w zależności od obecności chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych z udarem

Table 35. Comparison of pPP values in stroke patients according to the presence of cardiovascular disease

Choroba sercowo-naczyniowa <i>Cardiovascular disease</i>	Tak <i>Yes</i>	Nie <i>No</i>	P
Przebyty zawał serca <i>Previous MI</i>	62,1 ± 19,7	61,6 ± 17,0	0,89
Przebyty udar mózgu <i>Previous stroke</i>	62,7 ± 16,4	61,3 ± 17,6	0,73
Przebyty zawał serca i/lub udar mózgu <i>Previous MI and/or stroke</i>	62,5 ± 18,1	61,4 ± 17,0	0,71

Wartości podano jako średnie ± SD / values are expressed as mean ± SD

U chorych z udarem mózgu stwierdzono istotnie podwyższoną cfPWV u chorych po przebytych zawale mięśnia serca w stosunku do chorych bez takiego obciążenia ($p=0,04$). Podobne zależności stwierdzono w stosunku do chorych po przebytych udarze mózgu ($p=0,01$) (tab. 32).

Żaden inny badany parametr funkcjonalny tętnic nie różnicował chorych obciążonych przebytych incydem sercowo- czy mózgowo-naczyniowym u chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu (tab. 33-35).

4.6. Porównanie parametrów sztywności tętnic pomiędzy chorymi z udarem nawrotowym oraz chorymi z pierwszym udarem

Charakterystykę kliniczną badanych grup pacjentów przedstawiono w tabeli 36. Grupy nie różniły się istotnie statystycznie w zakresie rozkładu płci, sercowo-naczyniowych czynników ryzyka oraz większości parametrów laboratoryjnych.

Jedynie wskaźnik przesączania kłębuszkowego był istotnie niższy w grupie chorych z udarem nawrotowym w porównaniu z pozostałą grupą ($p=0,005$).

Chorzy z udarem nawrotowym w porównaniu z chorymi na pierwszy udar byli ponadto istotnie starsi ($67,5\pm 10,5$ vs $61,3\pm 12,3$ lat; $p=0,04$), cechowali się wyższymi wartościami szyjno-udowej prędkości fali tętna ($12,0\pm 4,1$ vs $9,5\pm 3,9$ m/s; $p=0,03$) oraz częściej stwierdzano u nich tło miażdżycowe udaru ($p=0,04$), a rzadziej udar kryptogeny ($p=0,04$).

Nieskorygowany OR dla wystąpienia udaru nawrotowego u chorych z wartościami cfPWV powyżej 12 m/s wynosił 3,84 ($p=0,007$). W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wpływ wieku oraz ciśnienia tętniczego podwyższona cfPWV >12 m/s pozostała istotnie związana z udarem nawrotowym mózgu (OR=3,28; $p=0,04$). Parametr cfPWV >12 m/s wykazywał również tendencję do różnicowania badanych grup chorych po standaryzacji na wiek i etiologię udaru ($p=0,059$ oraz $p=0,067$), względnie na wiek i wartość przesączania kłębuszkowego ($p=0,06$).

W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wpływ wieku oraz etiologii udaru, względnie wielkości przesączania kłębuszkowego stwierdzono tendencję do wartości cfPWV >12 m/s u chorych z udarem nawrotowym (tab. 38).

Tabela 36. Dane demograficzne, czynniki ryzyka oraz parametry laboratoryjne i hemodynamiczne chorych z udarem nawrotowym i pierwszym

Table 36. General characteristics of patients of recurrent and first-ever stroke

	Udar nawrotowy Recurrent stroke (n=20)	Udar pierwszy First-ever stroke (n=120)	P
Wiek/ <i>Age</i>	67,5 ± 10,5	61,3 ± 12,3	0,04
Płeć/ <i>Sex</i> , M	13 (65,0%)	83 (69,2%)	0,71
BMI	26,8 ± 4,0	28,0 ± 5,8	0,25
Glukoza (mg/dl) <i>Glucose</i>	103,2 ± 30,0	99,1 ± 20,4	0,42
Cholesterol (mg/dl)	174,2 ± 47,0	107,2 ± 80,3	0,39
Cholesterol LDL (mg/dl)	127,2 ± 31,9	141,8 ± 46,0	0,11
Trójglicerydy (mg/dl) <i>Triglycerides</i>	121,1 ± 89,2	125,5 ± 66,3	0,83
BNP	103,1 ± 198,2	67,5 ± 71,4	0,19
eGFR	71,4 ± 18,3	86,2 ± 20,5	0,005
CRP	3,3 ± 8,3	3,1 ± 4,9	0,66
WBC (ml ⁻¹)	9,1 ± 2,8	8,1 ± 2,8	0,80
SBP (mmHg)	139,5 ± 31,7	137,1 ± 30,2	0,57
DBP (mmHg)	81,9 ± 12,3	80,7 ± 12,3	0,68
MAP (mmHg)	102,5 ± 17,2	100,3 ± 19,1	0,50
PP (mmHg)	59,5 ± 24,7	57,1 ± 22,0	0,60
HR (min ⁻¹)	67,2 ± 16,5	65,0 ± 12,8	0,23
cSBP (mmHg)	129,1 ± 26,4	126,2 ± 33,4	0,76
cPP (mmHg)	42,2 ± 21,1	45,1 ± 21,4	0,85
crPWV (m/s)	9,0 ± 1,2	8,6 ± 1,5	0,25
AIxHR75 (%)	23,8 ± 10,3	25,4 ± 10,6	0,53
cfPWV (m/s)	12,0 ± 4,1	9,5 ± 3,9	0,03
cfPWV >12 m/s, n(%)	11 (55,0%)	29 (24,2%)	0,005

Wartości podano jako średnie ± SD lub jako procenty / *values are expressed as mean ± SD, or %.*

Tabela 37. Etiologia, czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby sercowo-naczyniowe u chorych z udarem nawrotnym i pierwszym

Table 37. Etiology, risk factors, subclinical organ damage and cardiovascular diseases in patients with recurrent stroke and with first-ever stroke

	Udar nawrotny <i>Recurrent stroke</i> (n=20)	Udar pierwszy <i>First-ever stroke</i> (n=120)	P
LAA, n(%)	9 (45,0)	28 (23,3)	0,04
SV, n(%)	3 (15,0)	32 (26,7)	0,40
CE, n(%)	4 (20,0)	22 (18,3)	0,89
UD, n(%)	3 (15,0)	3 (2,5)	0,0501
UE, n(%)	1 (5,0)	35 (29,2)	0,04
Nadciśnienie tętnicze, n(%) <i>Hypertension</i>	16 (84,2)	96 (80,0)	0,91
Cukrzyca, n(%) <i>Diabetes</i>	7 (35,0)	33 (28,0)	0,52
Hipercholesterolemia, n(%) <i>Hypercholesterolemia</i>	17 (89,5)	96 (82,8)	0,69
Aktualne palenie, n(%) <i>Current smoking</i>	1 (5,3)	16 (19,8)	0,58
Leukoarajoza, n(%) <i>Leucoaraiosis</i>	10 (57,3)	42(34,4)	0,27
Błazka miażdżycowa, n(%) <i>Carotid plaque</i>	16 (88,9)	77 (73,3)	0,26
Przerost LK serca, n(%) <i>LV hypertrophy</i>	9 (64,3)	41 (56,2)	0,58
Niska filtracja kłębuszkowa <i>Low eGFR</i> , n(%)	5 (27,8)	9 (8,05)	0,01
Przebyty TIA, n(%) <i>Previous TIA</i>	1 (5,3)	10 (8,3)	0,99
Przebyty zawał serca, n(%) <i>Previous MI</i>	4 (21,1)	14 (12,0)	0,47

Wartości podano jako procenty / *values are expressed as %*.

Tabela 38. Predyktory udaru nawrotowego – metoda wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej
 Table 38. Logistic regression models for predicting the diagnosis of recurrent ischemic stroke

	OR	95% PU	P
Nieskorygowany/ Unadjusted			
CF-PWV > 12 m/s	3,84	1,43-10,26	0,007
Model 2 (R²=0,08)			
Wiek / Age	1,02	0,97-1,08	0,34
CF-PWV > 12 m/s	2,90	0,94-8,93	0,06
Model 3 (R²=0,08)			
Wiek / Age	1,03	0,98-1,08	0,26
SBP	0,99	0,97-1,01	0,47
CF-PWV > 12 m/s	3,28	1,02-10,54	0,04
Model 4 (R²=0,12)			
Wiek / Age	1,01	0,92-1,05	0,61
eGFR	0,96	0,93-0,99	0,02
CF-PWV > 12 m/s	3,28	0,93-11,57	0,06
Model 5 (R²=0,09)			
Wiek / Age	1,02	0,97-1,07	0,41
Typ miażdżycowy/ LAA	2,28	0,82-6,33	0,11
CF-PWV > 12 m/s	2,82	0,92-8,67	0,067
Model 6 (R²=0,11)			
Wiek / Age	1,02	0,97-1,07	0,43
Typ kryptogenny/ UE	0,15	0,02-1,24	0,08
CF-PWV > 12 m/s	2,92	0,95-8,98	0,059

Poza starszym wiekiem u chorych z nawrotowym udarem grupy nie różniły się częstością występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowych, jak również wartościami przygodnego ciśnienia tętniczego, rejestrowanego w warunkach standardowych. Udary nawrotowe miały częściej etiologię miażdżycową, a rzadziej tło kryptogenne, niż pierwsze udary. u chorych z udarem nawrotowym stwierdzano istotne obniżenie filtracji kłębuszkowej w stosunku do reszty grupy (tab. 37).

Spośród wszystkich danych hemodynamicznych jedynie cfPWV była wyższa u chorych z nawrotowym udarem i jej wartości przekraczające 12 m/s zwiększały ponad 3-krotnie szansę na ponowny udar. Zależność ta pozostała istotna statystycznie po uwzględnieniu różnic wieku oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (OR=3,28), jak również wykazywała trend statystyczny po skorygowaniu etiologii (p=0,067) oraz wskaźnika filtracji kłębuszkowej (p=0,06) (tab. 38).

Szyjno-udowa prędkość fali tętna (cfPWV) różnicowała również chorych ze świeżym udarem mózgu, którzy przeżyli zawał serca, od pozostałych chorych (tab. 32). Wartość cfPWV w tej pierwszej grupie chorych była wyższa niż u chorych bez wywiadu kardiologicznego, także po uwzględnieniu wpływu wieku i płci (OR = 1,27 [95% PU 1,05-1,55; p=0,01]).

5. Dyskusja i Podsumowanie

Pomimo narastającej liczby badań dotyczących wskaźników funkcjonalnych tętnic jako czynników ryzyka i parametrów rokowniczych w chorobach serca, w literaturze jest niewiele doniesień na temat nowych biomarkerów tętnicznych w udarze niedokrwiennym mózgu.

Celem niniejszej pracy była próba oceny związku wybranych biomarkerów funkcjonalnych naczyń tętnicznych oraz wskaźników centralnego ciśnienia i jego pochodnych z udarem niedokrwiennym mózgu. W analizie związków powyższych parametrów uwzględniono również podział etiologiczny udaru niedokrwiennego, wyodrębniając szczególnie patologie dużych oraz małych naczyń mózgowych. Kolejnym zagadnieniem była ocena relacji zmienności dobowej obwodowego ciśnienia tętniczego z parametrami sztywności naczyń tętnicznych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Oceniono również zależności pomiędzy sztywnością tętnic a znanymi czynnikami ryzyka chorób naczyniowych, subklinicznymi powikłaniami narządowymi oraz przebytymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Udar niedokrwienny mózgu jest częstą, poważną i ściśle uzależnioną od wieku jednostką chorobową. Należy do podstawowych manifestacji chorób sercowo-naczyniowych i po zawale serca stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów w populacji europejskiej [65],[78]. Obie te choroby niejednokrotnie współlistnieją i mają częściowo łączne czynniki ryzyka. Kontrowersje budzi natomiast patofizjologia i jej wspólne elementy w powyższych jednostkach chorobowych.

Jak wiadomo z badań epidemiologicznych, incydenty choroby wieńcowej wiążą się przede wszystkim z patologią miażdżycową, której najbardziej uznanym czynnikiem ryzyka jest nieprawidłowy profil lipidowy osocza [23],[42],[191]. Udar niedokrwienny mózgu jest z kolei jednostką kliniczną o bardziej heterogennej etiologii [2],[66],[78].

Z jednej strony podwyższone ciśnienie tętnicze obecnie uznaje się za najważniejszy pojedynczy modyfikowalny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [79],[117],[123]. Z drugiej strony nawet prawidłowe leczenie NT nie zmniejsza ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych do poziomu obserwowanego u osób bez nadciśnienia [92]. Co więcej, mimo że NT jest niezaprzeczalnie silnym wskaźnikiem ryzyka udaru mózgu, to powikłanie to może wystąpić również w przypadku prawidłowych wartości ciśnienia. Podobnie, około połowa przypadków zawału serca i udaru mózgu dotyczy osób z niskim stężeniem cholesterolu frakcji LDL [189],[202]. Konwencjonalne czynniki ryzyka chorób naczyniowych tłumaczą jedynie 50-60% ryzyka populacyjnego udaru mózgu [13],[60],[250]. Warty podkreślenia jest wreszcie fakt, że odsetek chorych z udarem niedokrwiennym mózgu o nieustalonej etiologii sięga aż 30% [2],[180],[202]. Naturalną konsekwencją powyższych danych jest poszukiwanie innych niż tradycyjne czynników ryzyka w patogenezie schorzeń sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza udaru niedokrwiennego mózgu.

5.1. Biomarkery tętnicze w patofizjologii chorób naczyniowych

W ostatnich 20 latach obserwuje się stały postęp wiedzy na temat znaczenia właściwości strukturalnych i funkcjonalnych ścian naczyń tętniczych, jako jednych z głównych czynników determinujących przepływ krwi w różnych stanach (pato) fizjologicznych [115]. Wskaźniki bezpośrednio opisujące właściwości mechaniczne ścian tętnic, takie jak rozciągliwość, elastyczność i sztywność są nie tylko ściśle powiązane z procesami starzenia naczyń, ale także, jako biomarkery tętnicze, spełniają istotną rolę diagnostyczną w chorobach układu krążenia. Obok parametrów bezpośrednio charakteryzujących sztywność tętnic proksymalnych, takich jak PWV, należą do nich również wskaźniki obrazujące stopień synchronizacji i odbicia fal tętna, takie jak cAIx.

Wymienione biomarkery odzwierciedlają funkcjonalne modyfikacje ściany naczyniowej zachodzące w przebiegu procesów starzenia się i dodatkowo są potęgowane przez niekorzystne oddziaływanie naczyniowych czynników ryzyka na właściwości elastyczne tętnic [59]. Zwiększona sztywność tętnic oraz zaburzenia zjawiska odbicia fal tętna powodują postępujący z wiekiem wzrost ciśnienia tętniczego, nieproporcjonalnie wyższy w krążeniu centralnym, niż obwodowym. W ostatnich latach wskazuje się, że biomarkery charakteryzujące własności funkcjonalne tętnic mogą poprawić prognozowanie dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do modeli opartych na klasycznych wskaźnikach rokowniczych [115]. Co istotne, wartość prognostyczna nowych wskaźników funkcjonalnych tętnic jest niezależna od ich wpływu na ciśnienie tętnicze.

Udowodniono, że zwiększona PWV w aorcie – wskaźnik sztywności tętnic centralnych – jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcyjnym ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno w populacji osób obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi, jak i w populacji ogólnej, włączając osoby starsze [208].

Również podwyższony współczynnik wzmocnienia ciśnienia – miernik fali odbitej, a zarazem pośredni wskaźnik sztywności tętnic – zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [95] oraz śmiertelność ogólną [245] w wielu populacjach, choć nie wszystkich [197].

5.2. Związek sztywności tętnic z udarem mózgu

Na podstawie wyników badań tonometrii aplanacyjnej ocenialiśmy związek własności funkcjonalnych tętnic z udarem niedokrwiennym mózgu, zarówno w ujęciu globalnym, jak i uwzględniając jego poszczególne podtypy etiologiczne.

Wyniki obserwacyjnych badań epidemiologicznych wskazują, że sztywność dużych tętnic, dawniej uważana jedynie za objaw fizjologicznego starzenia się, wyprzedza i jednocześnie prognozuje wystąpienie NT oraz klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych [237],[246].

Wiek jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zarówno udaru mózgu [222], jak i sztywności tętnic [9]. Proces starzenia się prowadzi do zmian strukturalno-czynnościowych ścian tętnic, powodując zmniejszenie ich elastyczności oraz towarzyszące zaburzenia przepływu. Zmiany powodujące zmniejszenie elastyczności tętnic rozpoczynają się już w wieku wczesnodziecięcym [209]. Zjawisko to dotyczy przede wszystkim dużych tętnic typu sprężystego, głównie aorty i jej odgałęzień. Do najwcześniejszych zmian zachodzących na poziomie łożyska głównych naczyń należy upośledzenie rozciągliwości ścian w odcinku wstępującym aorty, którego cechy stwierdza się już u osób 20-letnich w populacji ogólnej [188]. Kolejnymi wykładnikami uszkodzenia ściany tętniczej są pogrubienie IMT oraz zaburzenie funkcji amortyzującej naczyń, widoczne w charakterystycznych zmianach kształtu fali tętna i wielkości jej poszczególnych parametrów, w tym cAIx oraz cPP, a także w zmianach prędkości propagacji fali tętna wzdłuż ścian naczyń tętnicznych.

Stosunkowo niewiele uwagi poświęcono ocenie zaburzeń czynnościowych ścian tętnic w kontekście chorób naczyniowych mózgu. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że wskaźniki funkcjonalne tętnic mają niezależną wartość predykcyjną w przewidywaniu pierwszego udaru mózgu w populacji ogólnej [254], a także udaru mózgu zakończonego zgonem u chorych z samoistnym NT [116].

W badaniach własnych stwierdzono, że parametry czynnościowe tętnic istotnie wyróżniają również chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. W analizie jednoczynnikowej, zarówno aortalna, względnie cfPWV, jak i cAIx były istotnie związane z udarem niedokrwiennym mózgu.

Po uwzględnieniu wpływu wieku, płci, obwodowego ciśnienia tętniczego oraz innych czynników ryzyka, zarówno cfPWV, jak i cAIx okazały się istotnie podwyższone u chorych z udarem mózgu w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Spośród wymienionych parametrów funkcjonalnych tętnic, najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym udaru niedokrwiennego mózgu okazała się cfPWV, której jednostkowy wzrost wiązał się z ponad 2-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, a dla wartości cfPWV przekraczających arbitralną granicę 12 m/s, ryzyko udaru zwiększało się nawet ponad 7-krotnie (tab. 10 oraz tab. 11).

Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami Tuttolomondo i wsp., którzy w populacji śródziemnomorskiej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu stwierdzili podwyższone wskaźniki sztywności tętnic [236]. W grupie 107 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu zarówno cfPWV, jak i cAIx były podwyższone w stosunku do osób z grupy kontrolnej (o 18% i 4%, odpowiednio). Należy jednak zauważyć, że badacze włoscy przy prezentacji wyników uwzględnili jedynie różnice w glikemii oraz lipidemii, pominęli natomiast wpływ różnicy wieku chorych oraz ciśnienia tętniczego. o ile średnia wieku nie różniła się znamienne w badanych podgrupach, o tyle u chorych z udarem SBP (o 7%), MAP (o 6%) i DBP (o 5%) były statystycznie istotnie podwyższone, co mogło mieć znamienny wpływ na prezentowane wyniki.

Ponieważ zarówno wartości cfPWV, jak i cAIx są ściśle związane z chwilowym ciśnieniem tętniczym [115], to wyniki Tuttolomondo i wsp. należy traktować z ostrożnością.

W materiale własnym u chorych z udarem cfPWV była wyższa o 19,5%, a cAIx – o 11,8% w stosunku do osób z grupy kontrolnej i zależności te utrzymały się także po uwzględnieniu wpływu wieku oraz ciśnienia tętniczego, a także innych zmiennych powiązanych ($p < 0,001$ oraz $p = 0,04$, odpowiednio) (tab.10). Nasze badania uzupełniają więc analizę badaczy włoskich i potwierdzają istotne podwyższenie wartości obu wskaźników funkcjonalnych tętnic – cfPWV i cAIx – u chorych z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu.

Należy jednak zauważyć, że zarówno w materiale własnym, jak i w pracy autorów włoskich, związek cAIx z udarem mózgu był znacznie słabszy (skorygowane OR=1,07) w porównaniu do związków cfPWV. Ponadto w naszym materiale zależność między cAIx a udarem niedokrwinnym mózgu w niektórych modelach predykcyjnych wykazywała jedynie trend ($p = 0,08$), na przykład po uwzględnieniu SBP zamiast MAP, choć w pozostałych modelach wieloczynnikowych zależności między cAIx a występowaniem udaru mózgu były istotne statystycznie. Jednakże w przedstawianym przez nas materiale związki cfPWV z udarem były niemal identyczne zarówno przy uwzględnieniu ciśnienia centralnego (OR=2,14), jak i obwodowego (OR=2,17).

Poza tym w materiale własnym cfPWV, w odróżnieniu od cAIx, pozostała parametrem różniącym badane grupy także po standaryzacji względem stosowanych leków profilaktycznych. Co więcej, siła związku cfPWV z udarem mózgu zwiększała się po uwzględnieniu dodatkowych różnic w zakresie stosowanego leczenia profilaktycznego przed włączeniem do badania (OR=2,96). Może to wynikać ze znaczącej różnicy w częstości stosowania przed włączeniem do badania leków przeciwpłytkowych, hipotensyjnych oraz statyn u pacjentów z grupy kontrolnej w stosunku do chorych z udarem mózgu. Chorzy z udarem stosowali leki prewencyjne 2-3-krotnie rzadziej niż pacjenci z grupy kontrolnej (tab.A3). Wykazano, że długotrwałe podawanie leków przeciwnadciśnieniowych [171] oraz statyn [97], może się wiązać z poprawą własności elastycznych dużych tętnic, a ta z kolei – ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia udaru mózgu [254].

Powyższe dane wskazują, że podwyższony cAIx wiąże się z udarem pośrednio, natomiast cfPWV wykazuje bezpośredni związek, niezależny od wpływu wieku, ciśnienia tętniczego, klasycznych czynników ryzyka, a także stosowanego wspólnie leczenia służącego zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

5.2.1. Znaczenie cfPWV w udarze niedokrwinnym mózgu

Powyższe zależności sugerują wyraźnie nadrzędne znaczenie sztywności tętnic w udarze niedokrwinnym mózgu w stosunku do innych parametrów hemodynamicznych, takich jak wartości ciśnienia tętniczego, zarówno centralnego, jak i obwodowego.

Jest to zgodne z obserwacjami, że PWV nie tylko cechuje się mniejszą zmiennością niż parametry ciśnienia tętniczego [130], ale także lepiej odzwierciedla przewlekłe efekty działania czynników uszkodzających naczynia tętnicze, niż poszczególne czynniki ryzyka osobno, wliczając NT [33],[115],[116],[254].

Uzyskane wyniki wskazują na znacznie większą rolę w udarze mózgu PWV, niż cAIx. Obydwa te wskaźniki funkcjonalne tętnic, pomimo wspólnych powiązań, są parametrami o różnym znaczeniu [115]. Wskaźnik wzmocnienia ciśnienia oprócz sztywności tętnic obrazuje także właściwości funkcjonalne lewej komory serca oraz własności geometryczne naczyń obwodowych [7],[262]. Z tego powodu jest on uznawany jedynie za pośredni wskaźnik sztywności tętnic, a jednocześnie dostarcza ważnych informacji na temat odbicia fal tętna [103]. Wykazano jego wartość predykcyjną w stosunku do występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej [245]. W warunkach świeżego niedokrwienia mózgu wskaźnik ten może się jednak wykazywać zbyt dużą zmiennością z uwagi na towarzyszące znaczne zaburzenia napięcia wazomotorycznego [192], co może istotnie ograniczać jego znaczenie w ostrej fazie incydentu mózgowo-naczyniowego.

Szyjno-udowa prędkość fali tętna odzwierciedla natomiast bezpośrednio sztywność wewnętrzną (*intrinsic*) ścian aorty i jest znacznie mniej niż cAIx zależy od czynności serca [7],[262]. Prawdopodobnie dlatego, że sztywność aorty stanowi efekt skumulowanego wpływu wielu czynników, zarówno znanych, jak i jeszcze niepoznanych, na ścianę tętniczą [44], reprezentuje ona przydatny nowy biomarker ryzyka sercowo-naczyniowego. W prezentowanym materiale, poza ścisłym związkiem z wiekiem i wartościami ciśnienia tętniczego, cfPWV istotnie korelowała z glikemią oraz wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej, co jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [170],[214].

Jako parametr o udokumentowanej wartości dodanej w określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, cfPWV została w 2007 roku zaliczona przez ESH/ESC do listy wskaźników subklinicznego uszkodzenia narządowego [134], a zarazem jej pomiar stanowi „złoty standard” w nieinwazyjnej ocenie sztywności układu tętniczego [115].

Hipotezę o kluczowym znaczeniu własności mechanicznych tętnic w funkcjonowaniu układu krążenia wysuwano już w XIX wieku [168]. Dzięki rozwojowi metod nieinwazyjnego pomiaru tych własności w licznych badaniach epidemiologicznych ostatnich dwóch dekad potwierdzono wysoką i niezależną od klasycznych czynników ryzyka wartość predykcyjną sztywności tętnic w rozwoju [25],[33],[57],[113],[116],[139],[143],[218],[219],[230],[254] i prognozowaniu przebiegu chorób sercowo-naczyniowych. W nielicznych przypadkach dane te odnosiły się do udaru mózgu.

Laurent i wsp. obserwując 1715 osób z niepowikłanym samoistnym NT stwierdzili, że zwiększenie cfPWV o 4 m/s zwiększało o 39% ryzyko wystąpienia w ciągu 8 lat udaru mózgu zakończonego zgonem [116]. Willum Hansen i wsp. [254] wykazali natomiast znamienne powiązanie między cfPWV a ryzykiem wystąpienia w populacji ogólnej pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, włączając udar mózgu. Każdy wzrost cfPWV o 3,4 m/s wiązał się ze zwiększeniem o 16-20% ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu niespełna 10-letniej obserwacji. Nie stwierdzano natomiast podobnych zależności w stosunku do ciśnienia obwodowego.

Również w badaniu klinicznym niedawno przeprowadzonym przez Belizna i wsp. [19] wśród 49 chorych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową potwierdzono istotną zależność między zwiększoną sztywnością tętnicy szyjnej wspólnej a występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu.

Wyniki wcześniejszych badań własnych wykazały, że u chorych z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu istnieje również ujemna korelacja między sztywnością aorty a rokowaniem krótko- i długoterminowym, mierzonymi odpowiednio jako poprawa stanu neurologicznego w trakcie hospitalizacji [80] oraz pomyślny stan funkcjonalny uzyskany w ciągu 3 miesięcy od początku objawów udaru [81].

5.2.2. Sztywność tętnic a struktura i funkcja naczyń

Sztywność aorty jest pochodną wielu zmian zachodzących w ścianach naczyń tętniczych, do których, oprócz degeneracji włókien elastycznych i wtórnego wzrostu zawartości włókien kolagenowych, zalicza się między innymi procesy zapalne, włóknienie i wapnienie w obszarze macierzy pozakomórkowej, czy martwicę komórek mięśni gładkich [110],[114]. Wszystkie te zjawiska mogą się toczyć się równolegle w aorcie i innych tętnicach narządowych, na przykład tętnicach wieńcowych [215].

Zwiększona sztywność tętnic u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu może się również wiązać z przebudową ścian tętnic poza- i wewnątrzczaszkowych. Poprzez wzrost PP zjawisko to wywołuje zaburzenia hemodynamiczne przepływu zarówno w tętnicach szyjnych i kręgowych, jak i w krążeniu mózgowym. Upośledzenie własności elastycznych dużych tętnic predysponuje do rozwoju [198],[210] i pęknięcia [49] blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, choć zaawansowanie obu procesów nie wykazuje ścisłej korelacji. Zwłaszcza we wczesnej fazie miażdżycy nie potwierdzono istotnych związków stopnia sztywności tętnic z nasileniem zmian miażdżycowych. Choć raportowano związki sztywności aorty ze zwapniałymi blaszkami w aorcie, to nie notowano takich zależności w przypadku wczesnych zmian miażdżycowych w tętnicach centralnych [46].

Zwiększona sztywność aorty wiąże się z przeniesieniem przepływu pulsacyjnego do poziomu krążenia narządowego. Związane z tym zaburzenia hemodynamiczne są szczególnie akcentowane w mózgu, w którym odbywa się ciągły wysokoobjętościowy i niskooporowy przepływ krwi [147]. Gwałtowne zmiany objętości przepływającej krwi powodują powstanie ognisk uszkodzenia niedokrwiennego, bądź krwotocznego w obrębie miąższu mózgu [168].

W prezentowanym materiale nie odnotowano istotnych różnic sztywności tętnic kończyn górnych, a więc tętnic obwodowych, pomiędzy badanymi grupami. Zgodnie z literaturą, tętnice kończynowe, mające budowę tętnic mięśniowych, mogą nie odzwierciedlać procesów sztywnienia zachodzących w tętnicach centralnych, gdyż stopień sztywności w ich obrębie ulega stosunkowo niewielkim zmianom wraz z postępującym wiekiem i narastającym ciśnieniem tętniczym [21],[32].

Proces sztywnienia naczyń rozpoczyna się i jest najbardziej nasilony w tętnicach centralnych, najsilniej w aorcie wstępującej.

W znacznej mierze wynika to z istotnych różnic stopnia rozciągnięcia ścian tętnicy głównej (ok. 10%) i tętnic obwodowych (2-3%) podczas cyklu serca [21]. Znajduje to potwierdzenie w coraz liczniejszych badaniach, w których stwierdzono silną wartość predykcyjną sztywności aorty i brak podobnych związków ze sztywnością tętnic obwodowych [115],[233].

5.2.3. Sztywność tętnic a tradycyjne czynniki ryzyka naczyniowego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka wystąpienia chorób mózgowo- oraz sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu, zawał serca, niewydolność serca [163],[242],[263]. Jednocześnie znacząco zwiększa ono umieralność [122]. Korzyści z terapii hipotensyjnej u chorych z nadciśnieniem wynikają głównie z obniżenia SBP. Wyjaśniło to większość korzystnych działań terapeutycznych w badaniach klinicznych u chorych z NT [27],[98],[127],[136],[206]. Wiadomo jednak, że leczenie nadciśnienia w większym stopniu zapobiega udarom mózgu niż chorobie niedokrwiennej serca [28].

Powyzsze fakty podkreślają potencjalne znaczenie czynników zwiększających SBP, do których zalicza się PWV i cAIX, zwłaszcza w rozwoju chorób mózgowo-naczyniowych. W świetle wyników ostatnich badań epidemiologicznych obydwie te wskaźniki funkcjonalne tętnic stanowią nowe pozanadciśnieniowe biomarkery ryzyka sercowo-naczyniowego o wartości predykcyjnej niezależnej od NT oraz innych czynników klasycznych, jednakże każdy ma swoistą wartość.

W przedstawianej pracy wiek i wartości ciśnienia tętniczego były najsilniej powiązane ze sztywnością aorty, inne klasyczne czynniki ryzyka naczyniowego – znacznie mniej lub wcale (tab. 6 oraz tab. 8). Co ciekawe, chociaż cfPWV i niektóre inne pośrednie wskaźniki sztywności tętnicy głównej, takie jak cPP i pPP, były istotnie podwyższone również u chorych na cukrzycę (tab. 25 oraz tab. 26), to obecność samej cukrzycy bez NT nie wiązała się ze znamienym upośledzeniem własności elastycznych tętnic u chorych z udarem mózgu (ryc. 9). Wpływ cukrzycy na wysokość parametrów sztywności tętnic w tej grupie chorych był znaczący jedynie w przypadku obecności NT. Dane te przemawiają za istotną rolą NT u chorych na cukrzycę w kształtowaniu sztywności tętnic. Jest to zgodne z wynikami badań epidemiologicznych, które wykazały, że ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę jest u większości pacjentów związane ze współistniejącym NT [259].

Podobne wnioski wysunęli niedawno Cecelja i wsp. na podstawie metaanalizy 65 badań dotyczących czynników determinujących sztywność aorty [43]. W świetle wyników tej pracy, wiek i NT są niezaprzeczalnie najbardziej związane z upośledzeniem własności elastycznych tętnic ośrodkowych, natomiast inne klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego znacznie słabiej lub w ogóle nie wiążą się bezpośrednio z nasileniem tego procesu [43].

Co istotne, wszystkie uznane czynniki ryzyka warunkowały zaledwie około 50% zmienności sztywności aorty, sugerując znaczny udział nowych, dotąd niezidentyfikowanych, czynników w patogenezie tego procesu.

Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu podłużnym. Benetos i wsp.[20] stwierdzili, że predyktorami wzrostu PWV w obserwacji 6-letniej były wyłącznie wartości ciśnienia tętniczego, zarówno u osób, u których były one prawidłowe, jak i u osób z NT, natomiast ani wyjściowy BMI, ani glikemia, czy stężenie cholesterolu, względnie trójglicerydów nie były istotnie związane z tym procesem.

Wykazywany w większości badań brak istotnego związku PWV z innymi niż wysokość ciśnienia tętniczego klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy sugeruje, że sztywność aorty, przynajmniej w fazie początkowej, nie jest skutkiem procesu miażdżycowego, a patologii naczyniowej o innym charakterze, w której zasadniczą rolę odgrywa ciśnienie tętnicze [43]. Zdaniem Pickeringa sztywność i miażdżycza tętnic to odrębne procesy patofizjologiczne [181].

Wiadomo, że sztywność tętnic zależy od mechanicznego rozciągania ściany tętniczej, a więc również od chwilowego ciśnienia tętniczego panującego w trakcie jej pomiaru [115]. Rozciągnięcie ściany przynosi naprężenie z podatnych włókien elastynowych na sztywniejsze komponenty ściany tętniczej (m.in. na włókna kolagenowe). Sztywność tętnic może być następstwem NT. Możliwe, że nadciśnienie prowadzi do zmian strukturalnych w ścianie tętniczej, na przykład poprzez przyspieszenie fizjologicznych procesów starzenia się, takich jak pęknięcie włókien elastynowych oraz zwiększanie się liczby i zmiany jakościowe włókien kolagenowych wraz z tworzeniem się wiązań krzyżowych pomiędzy nimi wytwarzanych przez produkty późnej glikacji białek [101],[162].

Z jednej strony, za zmianami strukturalnymi przemawia fakt, że u chorych z NT szybki i znaczny spadek ciśnienia nie obniża podwyższonej wartości PWV [227]. Z drugiej strony, w badaniach, w których porównywano osoby z NT i z normotonią nie wykazano różnic w PWV, jeżeli wartości ciśnienia tętniczego podczas pomiaru sztywności aorty w obu grupach zostały zrównane [140]. Wg Liao i wsp. [124] sztywność tętnic warunkowała rozwój NT u chorych z normotonią, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia. Istnieją ponadto nowe doniesienia o rozwoju zespołu przedwczesnego starzenia się naczyń (EVA, *Early Vascular Ageing*) u młodych chorych z NT, u których stwierdza się znacznie podwyższoną PWV w aorcie [159]. Przytoczone dane wskazują, że relacje pomiędzy ciśnieniem tętniczym a sztywnością mogą być dwukierunkowe [63],[73]. Zwiększona sztywność tętnic wiąże się jednak głównie ze zwiększeniem pulsacyjnej składowej ciśnienia tętniczego [207].

Wykazana w materiale własnym znamienna, choć niezbyt silna, korelacja między cfPWV a częstością rytmu serca, obecna jedynie w grupie chorych z udarem mózgu, może świadczyć o istotnej roli zwiększonej aktywności układu współczulnego w redukcji podatności naczyń tętniczych u chorych z ostrym epizodem mózgowo-naczyniowym. Ostatnio Świerblewska i wsp. wykazali istotny związek sztywności tętnic określonej na podstawie cfPWV z aktywnością współczulną [231]. Relacje te były niezależne od wieku, ciśnienia tętniczego oraz funkcji skurczowej serca.

5.2.4. Sztywności tętnic a etiologia udaru

Badania ostatnich lat spowodowały ogromne zainteresowanie znaczeniem sztywności tętnic w etiopatogenezie schorzeń układu krążenia. Zwiększoną sztywność tętnic wykazano w chorobach zajmujących duże naczynia, takich jak choroba wieńcowa [6],[33], miażdżycy tętnicy szyjnej [265] oraz tętnic wewnątrzmoźgowych [61], jak również w chorobach małych naczyń, takich jak choroby tętnic siatkówki [50], przewlekła choroba nerek z upośledzeniem przesączania kłębuszkowego [86] oraz choroba małych naczyń mózgu [105].

Jak wspomniano we wstępie, dane na temat zależności między cfPWV a chorobami naczyniowymi mózgu u chorych z udarem są bardzo nieliczne, a wyniki badań wydają się sprzeczne, chociaż różnice mogą wynikać przede wszystkim z odmienności rasowych badanych pacjentów. W materiale dotyczącym osób rasy żółtej prezentowanym przez De Silva i wsp. [61] cfPWV była wyższa u chorych z udarami związanymi z miażdżycą dużych tętnic (LAA, *large artery atherosclerosis*) w porównaniu z udarami o innej etiologii. Co ciekawe, związki sztywności aorty z miażdżycą tętnic mózgowych były istotnie silniejsze w populacji osób z prawidłowym ciśnieniem w porównaniu z osobami z NT, co – jak zauważyli autorzy – można wytłumaczyć faktem, że sztywność tętnic jest czynnikiem wyprzedzającym naturalny wzrost ciśnienia tętniczego i czynnikiem ryzyka rozwoju NT [63],[124],[154]. Tuttolomondo i wsp. [236] z kolei w badaniu pacjentów populacji europejskiej sugerują, że najwyższe wartości cfPWV były związane z udarami w przebiegu choroby małych naczyń mózgowych (SV, *small vessel*). Należy jednak zgłosić zastrzeżenia metodologiczne co do sposobu prezentacji wyników autorów włoskich, co podkreślili Manzano i wsp. [137]. W ich opinii praca włoska nie dowodzi istnienia różnic cfPWV pomiędzy poszczególnymi podtypami udarów, gdyż jej autorzy nie wykonali odpowiednich analiz tego parametru dotyczących porównań międzygrupowych. Sądząc na podstawie niewielkich różnic wartości cfPWV pomiędzy chorymi z udarem o etiologii SV ($12,04 \pm 1,54$ m/s) a chorymi z udarem na tle LAA ($11,98 \pm 2,45$ m/s) oraz znaczących różnic wieku i ciśnienia tętniczego pomiędzy obiema grupami, można z dużym prawdopodobieństwem przypuszczać, że wartości cfPWV faktycznie nie różniły się znacząco pomiędzy chorymi z udarem o odmiennej etiologii. Prezentowane przez Tuttolomondo i wsp. dane nie stanowią zatem dostatecznego dowodu do potwierdzenia hipotezy o największej sztywności aorty wśród chorych rasy kaukaskiej z udarem niedokrwiennym mózgu w przebiegu choroby małych naczyń.

W materiale własnym chorzy z udarem o etiologii miażdżycowej charakteryzowali się podwyższoną wartością cfPWV w stosunku do chorych z innymi podtypami udaru ($p=0,03$), jednak zależność ta nie pozostała istotna już po uwzględnieniu wieku jako zmiennej powiązanej ($p=0,26$). Uzyskane wyniki zdają się pozostawać w zgodzie z wynikami autorów włoskich, po uwzględnieniu wymienionych uwag metodologicznych. Natomiast z porównania własnych danych z danymi pacjentów rasy żółtej wynika, że wśród przyczyn patogenetycznych udaru mózgu w obu populacjach najbardziej prawdopodobnym powodem różnic w przedstawianych wynikach wydają się odrębności rasowe i związane z nimi odmienne rozpowszechnienie miażdżycy dużych naczyń we-

wnątrczaszkowych. Wśród chorych z udarem mózgu miażdżycy dużych tętnic mózgowych jest znacznie szerzej rozpowszechniona u osób rasy żółtej, a zwłaszcza w populacjach chińskiej i południowoazjatyckiej [62],[257], z których wywodziły się badane osoby, niż u osób rasy kaukaskiej [258]. W naszym materiale miażdżycy dotyczyła przede wszystkim tętnic zewnątrzczaszkowych.

Podsumowując, u osób rasy żółtej sztywność aorty może odgrywać znaczącą rolę patogenetyczną u chorych z miażdżycą wewnątrzczaszkową, zaś związek sztywności aorty z patogenezą ostrych incydentów w obszarze mikro- i makrokrążenia mózgowego w populacji osób rasy kaukaskiej pozostaje otwarty.

Analiza uzyskanych w niniejszej pracy wyników wykazała natomiast istotne i niezależne od wpływu zmiennych determinujących różnice w wysokości cAIx pomiędzy różnymi podtypami etiologicznymi udaru (tab. 13). U chorych z udarem na tle miażdżycowym stwierdzono wyższe wartości wskaźnika wzmocnienia ciśnienia centralnego w stosunku do chorych z udarem o etiologii niemiażdżycowej ($p=0,02$) oraz w stosunku do chorych z udarem sercowopochodnym ($p=0,02$). Nie stwierdzano natomiast istotnych różnic między podtypami udaru w zakresie innych parametrów hemodynamicznych, takich jak na przykład wysokości centralnego oraz obwodowego ciśnienia tętniczego.

Podwyższony cAIx w grupie chorych z udarem na tle miażdżycy dużych tętnic wydaje się związany przede wszystkim z istotnie częstszą obecnością stenoz w tętnicach zewnątrzczaszkowych w tym typie udaru w porównaniu z pozostałymi podtypami etiologicznymi. Wykazano, że obecność stenoz w dużych i średnich tętnicach, do jakich zaliczają się tętnice szyjne oraz kręgowy, kształtuje miejsca odbicia fal tętna [157]. Może to istotnie zwiększać wskaźnik wzmocnienia ciśnienia centralnego.

5.3. Ocena profilu i zmienności ciśnienia tętniczego obwodowego

Chociaż powikłania NT w znacznej mierze wynikają z podwyższenia średnich wartości ciśnienia, to w ostatnich latach podkreśla się także rolę innych parametrów, takich jak zakres i szybkość zmian ciśnienia w określonych przedziałach czasowych [133],[200]. Ciśnienie tętnicze wykazuje stałe spontaniczne wahania, zarówno okresowe [216],[235], jak i niecykliczne [200].

Do najbardziej popularnych parametrów charakteryzujących zmienność ciśnienia należą wskaźniki jego krótkookresowej zmienności, opisujące wahania ciśnienia w ciągu cyklu dobowego. Jest coraz większa liczba dowodów wskazujących na ich znaczenie diagnostyczne oraz prognostyczne w chorobach układu krążenia [104],[108],[176],[212].

5.3.1. Zmiany profilu dobowego ciśnienia w udarze mózgu

Niniejsza analiza wykazała, zgodnie z wcześniejszymi wynikami [152],[211], że u chorych w 7. dobie od początku objawów udaru zmienność ciśnienia tętniczego jest istotnie obniżona w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Powyższe zależności mogły wynikać z efektu zniwelowania różnic pomiędzy wartościami ciśnień w godzinach dziennych i nocnych u chorych z udarem i znacznie częstszego występowania w tej grupie zaburzeń profilu dobowego ciśnienia w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (tab. 14). Podwyższone w pierwszym tygodniu od początku objawów udaru wartości ciśnienia tętniczego, z zaburzeniami jego dobowej rytmiki, były raportowane w kilku wcześniejszych pracach [93],[100],[102].

Również w naszym materiale u przeważającej liczby chorych z udarem zarówno SBP, jak i DBP wykazywało w godzinach nocnych mniejszy od fizjologicznego spadek w stosunku do wartości dziennych – czyli reakcję typu *non-dipper* (nocny spadek SBP do 10%), a nierzadko przekraczało nawet średnie wartości ciśnienia z okresu czuwania – tj. reakcję typu *reverse-dipper* (nocny wzrost BP) (tab. 15 oraz tab. 16). Sumarycznie mogło to wpłynąć na obserwowane zmniejszenie parametrów zmienności ciśnienia tętniczego, zwłaszcza takich, jak CV. Należy jednak podkreślić, że również wielkości SD dla SBP i MAP wykazywały istotne obniżenie u chorych z udarem w stosunku do osób z grupy kontrolnej, zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i po uwzględnieniu czynników determinujących.

Zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu może odzwierciedlać nieprawidłową aktywność współczulną [142], zaburzenia kontroli baroreceptorów [193], jak również wynikać z wpływu czynników wewnętrznych, neuroendokrynych [68] i środowiskowych [132]. Istnieje prawdopodobieństwo, że bardziej ustabilizowany poziom ciśnienia tętniczego to swoisty mechanizm obronny zabezpieczający przed poszerzeniem strefy niedokrwienia mózgu, w której przepływ krwi w warunkach ostrego niedokrwienia jest związany jedynie biernie z ciśnieniem systemowym. Zbyt duże wahania ciśnienia tętniczego w okresie zaburzonej autoregulacji przepływu mózgowego mogłyby się wiązać z istotnymi zaburzeniami przepływu w obszarze tkanek zagrożonych niedokrwieniem i zwiększonym ryzykiem transformacji w martwicę [96], [183].

5.3.2. Związki sztywności tętnic ze zmiennością ciśnienia tętniczego

Wyniki naszych badań wskazują ponadto na istotne zależności pomiędzy sztywnością aorty, określoną za pomocą cfPWV, oraz wskaźnikami zmienności krótkookresowej ciśnienia tętniczego u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu.

Analiza związku zmienności ciśnienia ze stopniem sztywności tętnic w badanej przez nas grupie chorych dowiodła, że stopień zmienności ciśnienia tętniczego u chorych po udarze mózgu zwiększał się wraz ze wzrostem sztywności aorty. Nie obserwowano takiej zależności u osób z grupy kontrolnej.

Powyższe obserwacje mogą wskazywać na istotną rolę sztywności tętnic w rozwoju zaburzeń okołodobowej zmienności ciśnienia tętniczego u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu.

Zarówno sztywność tętnic, jak i zmienność ciśnienia tętniczego wykazują dodatnią korelację zarówno z wiekiem, jak i z wartościami ciśnienia [91],[115]. Jednak związek zmienności ciśnienia ze sztywnością aorty w naszym materiale nie zależał od wpływu obu tych czynników. Co ciekawe i istotne, sztywność aorty korelowała również z częstością rytmu serca (HR, *heart rate*), jednak wyłącznie u chorych z udarem mózgu (tab. 22). Chorzy ci cechowali się ponadto zwiększoną częstością rytmu serca w porównaniu z grupą kontrolną. Powyższe dane mogą przemawiać za pobudzeniem aktywności układu współczulnego, jako wspólnym podłożem stwierdzanych zależności między wskaźnikami uszkodzenia funkcjonalnego naczyń tętnicznych oraz miernikami zmienności ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym incydemem mózgowo-naczyniowym. Jak wiadomo, większa częstość rytmu jest dobrym, choć mało swoistym, wskaźnikiem aktywności układu współczulnego [172].

Nie można wykluczyć istnienia podobnych zależności między sztywnością aorty i zmiennością ciśnienia tętniczego w grupie osób bez ostrego stanu chorobowego. Jak bowiem donoszą Schillaci i wsp. [213], u chorych z NT stwierdza się umiarkowanie silną zależność pomiędzy sztywnością aorty oraz zmiennością SBP. Wyniki badań własnych sugerują jednak znacznie silniejsze analogiczne zależności w przypadku obecności świeżego incydemu niedokrwinnego mózgu. Zarówno wskaźniki dobowej, jak i nocnej zmienności ciśnienia niezależnie korelowały ze sztywnością aorty, co istotnie wyróżniało chorych z udarem na tle osób z grupy kontrolnej. Warto ponadto zauważyć, że najsilniejszy związek zmienności ciśnienia tętniczego z cfPWV u chorych z udarem zanotowano dla okresu nocnego. Podobnie większa częstość rytmu ogólnie, ale najwyraźniej nocna, sprzyjała większej cfPWV. Uzyskane dane są zgodne z literaturą. Jak donoszą Hansen i wsp. [88], nocne ciśnienie jest lepszym wskaźnikiem stanu zagrożenia udarem niż dzienne, a ponadto nocne ciśnienie tętnicze jest bardziej reprezentatywne u danej osoby w porównaniu z bardziej zależnym od wpływów zewnętrznych ciśnieniem dziennym [181].

Sztywność aorty może zwiększać zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego zaburzając tłumienie fluktuacji ciśnienia generowanych przez zmiany objętości wyrzutowej lewej komory serca. Sztywniejsze tętnice wywołują powstanie fali ciśnieniowej o zwiększonej amplitudzie. Wskutek zwiększenia sztywności tętnic wzrasta też prędkość propagacji fal tętna. W rezultacie dochodzi więc do wcześniejszego wzmocnienia ciśnienia w aorcie, którego szczyt w tych warunkach przypada już w skurczowej fazie cyklu serca, zamiast w rozkurczowej, co ostatecznie wywołuje wzrost ciśnienia centralnego [115].

Wiadomo również, że w wieku średnim i starszym – tak jak w naszym badaniu, w którym średni wiek chorych z udarem mózgu wynosił 62 lata – SBP ulega większym zmianom w obrębie tętnic centralnych, niż obwodowych, chociaż zmiany te można wykryć również na tętnicy obwodowej [51].

5.4. Ocena powikłań narządowych

Spośród wielu czynników, NT – zwłaszcza niewłaściwie leczone – prowadzi do rozwoju zmian strukturalnych i funkcjonalnych w tkankach i narządach.

Wystąpienie klinicznie jawnych powikłań sercowo-naczyniowych jest często poprzedzone rozwojem subklinicznych zmian narządowych, polegających na potencjalnie odwracalnych zmianach strukturalnych i funkcjonalnych w różnych tkankach i narządach [119]. Zmiany o typie leukoarajozy, a więc rozlane symetryczne zmiany niedokrwienne w istocie białej mózgu na tle choroby małych naczyń mózgowych, są uważane za objawy wczesnych powikłań NT [220]. W tej grupie chorych wczesnym zmianom naczyniowym w krążeniu mózgowym mogą towarzyszyć podobne zaburzenia w obrębie innych narządów, takich jak serce, nerki, tętnice szyjne, siatkówka.

W prezentowanym materiale ocenialiśmy obecność subklinicznych uszkodzeń narządowych, takich jak: przerost LK serca, miażdżyca tętnicy szyjnej, upośledzenie funkcji nerek i leukoarajoza. W badanej przez nas grupie chorych z udarem niedokrwinnym mózgu cfPWV, jako jedyny z badanych parametrów funkcjonalnych tętnic, była istotnie podwyższona w przypadku obecności każdego z ocenianych powikłań narządowych w stosunku do chorych, u których analogiczne powikłania nie występowały. Nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do pozostałych parametrów tętnicznych, tj. cAIx, centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego.

Wyniki naszych badań wskazują na dominującą rolę sztywności tętnic w determinowaniu rozwoju powikłań narządowych NT u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu. Obserwacje te są zgodne z niektórymi doniesieniami. Jak podają Matsui i wsp. [138] procesy leżące u podłoża rozwoju i progresji zmian narządowych mogą być wzmacniane między innymi przez zwiększoną sztywność ścian naczyń tętnicznych [112],[138]. Podwyższona sztywność tętnic, jako wczesny marker ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowi zresztą także subkliniczny objaw uszkodzenia naczyń tętnicznych u osób z NT. W 2007 roku została ona dołączona przez ESH/ESC do listy powikłań narządowych, jako pośredni punkt końcowy (*intermediate end-point*) chorób tętnic, który należy uwzględnić w szacowaniu globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [134].

Rozwój zmian narządowych jest w największym stopniu związany z procesami zwyrodnieniowymi mikrokrażenia w przebiegu starzenia się organizmu oraz współistnienia czynników ryzyka naczyniowego, między innymi wysokiego ciśnienia tętniczego [84]. Te same czynniki są również głównymi predyktorami sztywności dużych tętnic, której najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem jest cfPWV. Uzyskane wyniki własne wskazują, że u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu cfPWV jest bardziej uniwersalnym wskaźnikiem subklinicznych uszkodzeń narządowych, niż wartości centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego.

Wzrost cAIx oraz ciśnienia tętniczego, to pośrednie wskaźniki ryzyka uszkodzenia ściany naczyniowej, gdyż zależą one zarówno od własności elastycznych ściany tętniczej, jak i od tonusu mięśniowego i stosunków geometrycznych w obrębie małych tętnic narządowych oraz objętości wyrzutowej i częstości rytmu serca [115].

Ponadto należy pamiętać, że zmiany narządowe, uznawane za typowe dla NT, mogą wyprzedzać jego rozwój i występować również u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Jak jednak wskazują zalecenia [134], dodanie wskaźników uszkodzenia narządowego może pomóc we wczesnej identyfikacji osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Chociaż w materiale własnym u chorych z udarem mózgu zwiększona sztywność tętnic wiązała się z z obecnością zmian narządowych w tętnicy szyjnej, mózgu, sercu i nerkach, to w w analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że cfPWV wykazywała niezależny związek jedynie z obecnością leukoarajozy. Nie stwierdzono podobnych zależności między cfPWV a innymi badanymi wykładnikami powikłań narządowych, poza mózgiem. Zmiany o typie leukoarajozy występowały u 40% chorych z udarem (tab. 27) i wykazywały najsilniejszą korelację z wiekiem oraz ze stopniem sztywności aorty, a w mniejszym stopniu – także z wysokością cAIx, obecnością NT, cukrzycy oraz przebyłym udarem mózgu.

Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Wiek jest najbardziej uznanym i prawdopodobnie jednym z najważniejszych czynników ryzyka leukoarajozy [70],[174],[175] nazywanej z tego względu również chorobą istoty białej związaną z wiekiem (*age-related white matter disease*).

W wielu przypadkach podawano również ścisłe związki z obecnością leukoarajozy NT [175],[228], cukrzycy [29] oraz przebitego udaru mózgu [34]. Wyniki niedawno opublikowanego systematycznego przeglądu literatury potwierdziły niezależne znaczenie jedynie wieku i NT w rozwoju leukoarajozy [221]. Starszy wiek i NT to zatem główne czynniki ryzyka leukoencefalopatii na tle mikroangiopatii mózgowej, widocznej w obrazowaniu CT jako rozlane zmiany hipodensyjne wokół układu komorowego, a w MRI – jako hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgu (*WML, white matter lesions*) [175]. Pacjentów z NT cechuje zarówno większe rozpowszechnienie tych zmian, jak i ich rozległość w stosunku do osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [220].

Starszy wiek i NT, to jednocześnie, jak wielokrotnie wcześniej zaznaczano, najbardziej istotne czynniki ryzyka sztywności dużych tętnic. Może to częściowo tłumaczyć dane uzyskane w niniejszej pracy. Co istotne jednak, w prezentowanej pracy związek sztywności aorty z obecnością leukoarajozy u chorych z udarem mózgu był, po pierwsze, równie silny jak jej związek z wiekiem, po drugie – niezależny od niego. Wskazuje to na znaczny udział sztywności dużych tętnic w rozwoju mikroangiopatii mózgowej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

Podobne zależności wykazały wyniki niedawno przeprowadzonych badań u chorych z NT, u których sztywność aorty okazała się czynnikiem ryzyka leukoarajozy, niezależnym od wieku i ciśnienia tętniczego, choć nie tak silnym jak pulsacyjny przepływ w tętnicy środkowej mózgu [248]. Przeniesienie energii przepływu pulsacyjnego z tętnic centralnych do poziomu tętnic narządowych w mózgu zdaje się tłumaczyć ową zależność. Zwiększona pulsacyjność przepływu krwi w naczyniach mózgowych [17],[248] może prowadzić do uszkodzenia mikrokrążenia oraz wiązać się ze spadkiem ciśnienia perfuzyjnego w głębokich strukturach mózgu [232].

Mózg jest narządem szczególnie narażonym na powstanie zmian w przebiegu podwyższonego ciśnienia tętniczego. W aktualnych zaleceniach towarzystw naukowych wskazuje się wprawdzie na kluczowe zajęcie serca oraz nerek u chorych z NT, jednak w świetle niedawnych wyników badań Henskensa i wsp. subkliniczne uszkodzenia mikronaczyniowe mózgu, uwidoczniane w badaniu MRI, występują częściej niż zajęcie serca czy nerek w tej grupie chorych [89]. Co więcej, w grupie pacjentów bez zmian narządowych w sercu i nerkach, zmiany w mózgowiu występowały aż u 35% z nich.

Podobnie Mancina i wsp. w grupie 192 pacjentów bez objawów jawnej choroby sercowo-naczyniowej, obciążonych nieleczonym NT, stwierdzili większą częstość uszkodzeń w mózgowiu (44%) niż zmian w sercu i nerkach (21% i 26%, odpowiednio), oraz potwierdzili częste występowanie izolowanego zajęcia mózgowia u chorych z NT [136]. Zajęcie mózgowia wydaje się zatem stanowić jedno z wcześniejszych, a zarazem powszechnych powikłań NT, które jest z kolei związane ze zwiększoną sztywnością tętnic.

5.5. Sztywność tętnic a udar nawrotowy

Chorzy w grupie z nawrotowym udarem byli starsi i niższe były u nich wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego niż u pozostałych chorych z udarem (tab. 36). u chorych z ponownym udarem częściej stwierdzano miażdżycowe tło choroby w porównaniu z resztą populacji. Grupy nie różniły się natomiast pod względem częstości występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również wartościami ciśnienia tętniczego, rejestrowanego w pozycji leżącej w warunkach standardowych.

Spośród wszystkich rejestrowanych danych hemodynamicznych jedynie cfPWV była wyższa u chorych z nawrotowym udarem i jej wartości przekraczające 12 m/s zwiększały ponad 3-krotnie ryzyko ponownego udaru w analizie jednoczynnikowej. Zależność ta pozostała istotna również po uwzględnieniu wieku i SBP, chociaż po skorygowaniu etiologii udaru, ewentualnie wielkości przesączania kłębuszkowego, obserwowano jedynie tendencję do występowania cfPWV >12 m/s u chorych z kolejnym udarem, co mogło wynikać z ograniczonej liczebności grupy badanej.

Dane na temat związku sztywności tętnic z nawrotowymi incydentami sercowo-naczyniowymi nie są zbyt liczne i opierają się głównie na jej pośrednich wskaźnikach. Mitchell i wsp. [148] wykazali niezależną wartość pPP, pośredniego wskaźnika sztywności tętnic, w predykcji powtórnego zawału serca u chorych ze świeżym zawałem serca oraz dysfunkcją lewej komory serca. Również Benjo i wsp. [24] dowiedli istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru mózgu u chorych poddawanych operacji kardiologicznej, u których pPP przekraczało wartość 72 mmHg. Mimo, że wzrost pPP jest pośrednio związany ze sztywnością tętnic proksymalnych, to jego związki ze sztywnością aorty nie są zbyt silne, zwłaszcza u osób poniżej 60. roku życia [155].

W prezentowanym przez nas materiale, wśród chorych ze świeżym udarem niedokrwiennym mózgu cfPWV dyskryminowała nie tylko chorych z przebyłym udarem mózgu, ale również chorych z przebyłym zawałem serca (tab. 32). Wartość cfPWV

w drugiej z wymienionych grup była wyższa niż u chorych bez wywiadu kardiologicznego, także po uwzględnieniu wpływu wieku i płci. Innymi słowy, u chorych z udarem i z przebyłym udarem lub zawałem serca, a więc doznających drugiego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CVE, *cardiovascular event*), cfPWV była wyższa niż u pozostałych chorych, u których udar był pierwszą manifestacją CVE. Co warto podkreślić, podobnych zależności nie obserwowano w stosunku do innych parametrów hemodynamicznych, takich jak cAIx, czy ciśnienie centralne i obwodowe.

Dane te potwierdzają doniesienia, wskazujące na niedostateczną zgodność wskaźników sztywności tętnic z wysokością ciśnienia tętniczego. Kontrola ciśnienia tętniczego mierzonego tradycyjną nie odzwierciedla w sposób dostateczny rzeczywistych wartości ciśnienia panującego w aorcie. Największe rozbieżności w obu pomiarach stwierdza się u osób młodych, u których wartości SBP oraz pPP pozostają stałe lub mogą się nawet obniżać [155], podczas gdy centralne SBP i cPP systematycznie rosną. Typowemu wzrostowi SBP o 20-40% pomiędzy 20. a 80. rż. towarzyszy 2-krotne zwiększenie pPP i 3-4-krotne zwiększenie cPP [169]. W tym samym przedziale czasowym odnotowuje się ponad 3-krotny wzrost PWV w aorcie wstępującej [188].

Jest kilka potencjalnych wyjaśnień związku między podwyższoną cfPWV i nawrotowymi ostrymi incydentami mózgowo-naczyniowymi. Zwiększona sztywność tętnic wiąże się z uznanymi czynnikami ryzyka powtórnego udaru mózgu, z których do najistotniejszych zalicza się wiek [76], NT [129],[194] i choroby serca, w tym przebyty zawał serca [76]. Sztywność tętnic może być składową związku pomiędzy tymi czynnikami ryzyka a progresją choroby naczyniowej mózgu. Niekorzystny efekt czynników ryzyka może zatem częściowo wynikać z ich wpływu na sztywność tętnic.

Niekorzystne efekty hemodynamiczne związane z narastającą z wiekiem sztywnością tętnic nie są zatem dostatecznie reprezentowane przez wartości obwodowego ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u ludzi w młodym i średnim wieku [168].

Osoby z udarem niedokrwiennym mózgu należą do kategorii bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [55],[136]. Wykazano, że przebycie incydentu mózgowo-naczyniowego wiąże się z 10-12-procentowym ryzykiem wystąpienia kolejnego incydentu naczyniowego w ciągu pierwszego roku [204]. Dotyczy to zwłaszcza osób obciążonych skumulowanymi tradycyjnymi czynnikami ryzyka oraz intensywnymi zmianami narządowymi, włączając miażdżycowe i pozamiażdżycowe zmiany naczyniowe, takie jak sztywność naczyń tętniczych. Ta ostatnia, jako wypadkowa starzenia się i działania wszystkich zmian patologicznych zachodzących w ciągu życia osobniczego [159], a także główna determinanta wzrostu komponenty pulsacyjnej ciśnienia w krążeniu centralnym [115],[155], może znacznie silniej wiązać się z progresją zmian naczyniowych niż wskaźniki ciśnienia obwodowego.

Co ciekawe, inne parametry hemodynamiczne nie różniły chorych z nawrotowym i pierwszym udarem, jak też, ujmując to bardziej ogólnie, chorych z pierwszym i ponownym CVE. Dane te można tłumaczyć faktem, że szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie pojedynczych parametrów, takich jak wysokość ciśnienia tętniczego, można skutecznie poprawić, uwzględniając dodatkowe informacje na temat właściwości elastycznych ścian tętnic, dostarczanych przez cfPWV [112],[246].

Wyniki naszych badań sugerują, że podobne zależności mogą się odnosić do chorych z nawrotowym udarem mózgu.

Szczególne znaczenie w identyfikacji osób bardzo narażonych na powikłania naczyniowe może mieć wczesne wykrycie dysfunkcji tętniczej, dokonane już na etapie hospitalizacji na oddziale udarowym. Poznanie czynników sprzyjających rozwojowi sztywności tętnic i występowania powikłań naczyniowych może otworzyć nowe perspektywy dla profilaktyki i terapii udaru.

Podsumowując, wykazaliśmy, że upośledzenie funkcji dużych naczyń tętniczych związane z ich sztywnieniem jest silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu. Natomiast u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu zwiększona sztywność dużych tętnic powinna być traktowana jako objaw ostrzegawczy 1) uszkodzeń narządowych, jak również 2) zaawansowania chorób naczyniowych, który może predysponować do wystąpienia kolejnego udaru. Hipoteza ta wymaga jednak dalszych badań.

6. WNIOSKI

1. W ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu wskaźniki sztywności tętnic są istotnie podwyższone, niezależnie od wysokości obwodowego ciśnienia tętniczego i wpływu innych klasycznych czynników hemodynamicznych. Parametrem sztywności tętniczej najsilniej wyróżniającym chorych z udarem niedokrwiennym mózgu jest szyjno-udowa prędkość fali tętna (cfPWV) – bezpośredni wskaźnik sztywności aorty.
2. Spośród różnych podtypów etiologicznych udaru niedokrwiennego mózgu najwyższe wartości wskaźnika wzmocnienia centralnego ciśnienia (cAIx) – pośredniego wskaźnika sztywności dużych tętnic – wykazano w udarze na tle miażdżycowym. Zależność ta potwierdziła się po uwzględnieniu wpływu wieku i czynników towarzyszących. W odniesieniu do cfPWV nie dowiedziono niezależnych różnic pomiędzy podtypami udaru mózgu.
3. W ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu występuje obniżenie krótkookresowej zmienności dobowej ciśnienia tętniczego, utrzymujące się niezależnie od wpływu średnich wartości ciśnienia tętniczego i innych czynników hemodynamicznych.
4. U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu sztywność aorty wiąże się istotnie i niezależnie z krótkookresową zmiennością dobową ciśnienia tętniczego. Takiego związku nie stwierdzono u osób z grupy kontrolnej.
5. Spośród parametrów sztywności tętnic cfPWV jest bardziej uniwersalnym wskaźnikiem subklinicznych uszkodzeń narządowych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu niż cAIx, cPP, czy pPP. Ponadto cfPWV, jako jedyny z badanych parametrów, jest niezależnym predyktorem wystąpienia leukoarajozji u chorych z udarem. Poza mózgiem nie stwierdzono podobnych zależności w odniesieniu do powikłań naczyniowych w innych badanych narządach.
6. Sztywność aorty może odgrywać istotną rolę w progresji choroby naczyniowej mózgu u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu, ale wymaga to dalszych badań.

7. PIŚMIENICTWO

1. Abbott R.D., Curb J.D., Rodriguez B.L., Masaki K.H., Popper J.S., Ross G.W., Petrovitch H. Age-related changes in risk factor effects on the incidence of thromboembolic and hemorrhagic stroke. *J Clin Epidemiol* 2003 56(5), 479-486.
2. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 24(1), 35-41.
3. Agabiti-Rosei E., Mancia G., O'Rourke M.F., Roman M.J., Safar M.E., Smulyan H., Wang J.G., Wilkinson I.B., Williams B., Vlachopoulos C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007 50(1), 154-160.
4. Aho K., Harmsen P., Hatano S., Marquardsen J., Smirnov V.E., Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980 58(1), 113-130.
5. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T., Wakita H., Budka H. Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients. *Stroke* 1997 28(7), 1423-1429.
6. Alarhabi A.Y., Mohamed M.S., Ibrahim S., Hun T.M., Musa K.I., Yusof Z. Pulse wave velocity as a marker of severity of coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009 11(1), 17-21.
7. Albaladejo P., Copie X., Boutouyrie P., Laloux B., Déclère A.D., Smulyan H., Bénétos A. Heart rate arterial stiffness and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001 38(4), 949-952.
8. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., Laurent P., Pannier B., Brisac A.M., Target R., Levy B.I. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995 26(3), 485-490.
9. Aso K., Miyata M., Kubo T., Hashiguchi H., Fukudome M., Fukushige E., Koriyama N., Nakazaki M., Minagoe S., Tei C. Brachial-ankle pulse wave velocity is useful for evaluation of complications in type 2 diabetic patients. *Hypertens Res* 2003 26(10), 807-813.
10. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q., Luo Y.F., Huang Z.D., Xing L.F., O'Rourke M.F. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985 71(2), 202-210.
11. Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P., Cockcroft J.R., McEniery C.M., Protogerou A.D., Roman M.J., Safar M.E., Segers P., Smulyan H. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009 54(2), 375-383.
12. Ayala D.E., Moya A., Crespo J.J., Castineira C., Dominguez-Sardina M., Gomara S., Sineiro E., Mojon A., Fontao M.J., Hermida R.C., Hygia Project I. Circadian Pattern of Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Chronobiology International* 2013 30(1-2), 99-115.
13. Baird A.E. Genetics and genomics of stroke: novel approaches. *J Am Coll Cardiol* 2010 56(4), 245-253.

14. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991 337(8756), 1521-1526.
15. Barbieri A., Bursi F., Mantovani F., Valenti C., Quaglia M., Berti E., Marino M., Modena M.G. Prognostic impact of left ventricular mass severity according to the classification proposed by the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011 24(12), 1383-1391.
16. Baron J.B. Etienne-Jules Marey. *Acta Belg Med Phys* 1983 6(4), 187-197.
17. Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 2002 44(9), 740-748.
18. Baumbach G., Heistad D. Mechanisms involved in the genesis of cerebral vascular damage in hypertension. In: *Handbook of hypertension*. Hansson L., Birkenhager W. (ed.) Amsterdam: Elsevier 1997, 18, 249-268.
19. Belizna C., Loufrani L., Ghali A., Lahary A., Primard E., Louvel J.P., Henrion D., Lévesque H., Ifrah N. Arterial stiffness and stroke in sickle cell disease. *Stroke* 2012 43(4), 1129-1130.
20. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M., Temmar M., Labat C., Bean K., Thomas F., Pannier B., Asmar R., Zureik M., Safar M., Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002 105(10), 1202-1207.
21. Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P., Boutouyrie P.H., Safar M.E. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993 13(1), 90-97.
22. Benetos A., Salvi P., Lacolley P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *Journal of hypertension* 2011 29(4), 646-652.
23. Benjamin M.M., Roberts W.C. Facts and principles learned at the 39th Annual Williamsburg Conference on Heart Disease. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 2013 26(2), 124-136.
24. Benjo A., Thompson R.E., Fine D., Hogue C.W., Alejo D., Kaw A., Gerstenblith G., Shah A., Berkowitz D.E., Nyhan D. Pulse pressure is an age-independent predictor of stroke development after cardiac surgery. *Hypertension* 2007 50(4), 630-635.
25. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999 99(18), 2434-2439.
26. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X., Gasowski J., Thijs L., Liu L., Wang J.G., Fagard R.H., Safar M.E. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000 160(8), 1085-1089.
27. Black H.R. The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 2004 18 (Suppl 2), S3-7.
28. Boggia J., Li Y., Thijs L., Hansen T.W., Kikuya M., Björklund-Bodegård K., Richart T., Ohkubo T., Kuznetsova T., Torp-Pedersen C., Lind L., Ibsen H., Imai Y., Wang J., Sandoya E., O'Brien E., Staessen J.A., Prognostic accuracy of day

- versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007 370(9594), 1219-1229.
29. Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K., Nagai A., Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008 39(5), 1607-1609.
 30. Bortolotto L.A., Hanon O., Franconi G., Boutouyrie P., Legrain S., Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension* 1999 34(4 Pt 2), 889-892.
 31. Bos D., van der Rijk M.J., Geeraedts T.E., Hofman A., Krestin G.P., Wittman J.C., van der Lugt A., Ikram M.A., Vernooij M.W. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke* 2012 43(7), 1878-1884.
 32. Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A., Girerd X.J., Hoeks A.P., Safar M.E. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992 10(6), S87-91.
 33. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A., Lacolley P., Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002 39(1), 10-15.
 34. Breteler M.M., van Swieten J.C., Bots M.L., Grobbee D.E., Claus J.J., van den Hout J.H., van Harskamp F., Tanghe H.L., de Jong P.T., van Gijn J. Cerebral white matter lesions vascular risk factors and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994 44(7), 1246-1252.
 35. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P., Marler J.R., Barsan W.G., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989 20(7), 864-870.
 36. Bulpitt C.J., Cameron J.D., Rajkumar C., Armstrong S., Connor M., Joshi J., Lyons D., Muioli O., Nihoyannopoulos P. The effect of age on vascular compliance in man: which are the appropriate measures? *J Hum Hypertens* 1999 13(11), 753-758.
 37. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994 25(2), 333-337.
 38. Błażejewska-Hyżorek B., Czernuszenko A., Członkowska A., Drozdowski W., Gąsecki D., Kaźmierski R., Kobayashi A., Kozera G., Kozubski W., Krawczyk M., Kwolek A., Niewada M., Nowacki P., Opala G., Opara J., Roźniecki J., Sarzyńska-Długosz I., Seniów J., Skowrońska M., Słowik A., Sobolewski P., Staszewski J., Szczepańska-Szerej A., Wiszniewska M. Wytoczne postępowania w udarach mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2012 46, (Suppl 1), S1-114.
 39. Calvet D., Boutouyrie P., Touze E., Laloux B., Mas J.L., Laurent S. Increased stiffness of the carotid wall material in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Stroke* 2004 35(9), 2078-2082.
 40. Cameron J.D., Dart A.M. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994 266(2 Pt 2), H693-701.
 41. Cameron J.S., Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int* 1996 49(5), 1488-1506.
 42. Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *The American journal of medicine* 1984 76(2A), 4-12.
 43. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009 54(6), 1328-1336.

44. Cecelja M., Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease* 2012 1, 1-10.
45. Cecelja M., Chowienczyk P. Arterial stiffening: Causes and Consequences. *Artery Research* 2013 7 22-27.
46. Cecelja M., Hussain T., Greil G., Botnar R., Preston R., Moayyeri A., Spector T.D., Chowienczyk P. Multimodality Imaging of Subclinical Aortic Atherosclerosis Relation of Aortic Stiffness to Calcification and Plaque in Female Twins. *Hypertension* 2013 61(3), 609-614.
47. Chalmers J., Todd A., Chapman N., Beilin L., Davis S., Donnan G., Frommer M., Huxley R., Lenfant C., MacMahon S., Mancia G., Mendis S., Whitworth J., Zanchetti A. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003 21(4), 651-663.
48. Chen C.H., Nevo E., Fetis B., Pak P.H., Yin F.C., Maughan W.L., Kass D.A. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997 95(7), 1827-1836.
49. Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D., Fishbein M.C., Lee R.T. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993 87(4), 1179-1187.
50. Cheung N., Sharrett A.R., Klein R., Criqui M.H., Islam F.M., Macura K.J., Cotch M.F., Klein B.E., Wong T.Y. Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2007 50(4), 617-622.
51. Choi C.U., Kim E.J., Kim S.H., Shin S.Y., Choi U.J., Kim J.W., Lim H.E., Rha S.W., Park C.G., Seo H.S., Oh D.J. Differing effects of aging on central and peripheral blood pressures and pulse wave velocity: a direct intraarterial study. *J Hypertens* 2010 28(6), 1252-1260.
52. Christensen K.L., Mulvany M.J. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001 38(1), 1-12.
53. Cohn J.N. Arterial stiffness vascular disease and risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006 113(5), 601-603.
54. Collins R., Peto R., MacMahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J.O., Hennekens C.H. Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part 2 Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 335(8693), 827-838.
55. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M., group S.p. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 24(11), 987-1003.
56. Cruickshank J.K., Rezailashkajani M., Goudot G. Arterial stiffness fatness and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? *Hypertension* 2009 53(4), 602-604.
57. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002 106(16), 2085-2090.

58. Cuffe R.L., Howard S.C., Algra A., Warlow C.P., Rothwell P.M. Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2006 37(11), 2776-2783.
59. Cwynar M., Wojciechowska W., Kawecka-Jaszcz K., Grodzicki T. Mechanisms of large artery remodeling. *Przegl Lek* 2002 59 (Suppl 3), 1-8.
60. Davis P.H., Dambrosia J.M., Schoenberg B.S., Schoenberg D.G., Pritchard D.A., Lilienfeld A.M., Whisnant J.P. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester Minnesota. *Ann Neurol* 1987 22(3), 319-327.
61. De Silva D.A., Woon F.P., Gan H.Y., Chen C.P., Chang H.M., Koh T.H., Kingwell B.A., Cameron J.D., Wong M.C. Arterial stiffness is associated with intracranial large artery disease among ethnic Chinese and South Asian ischemic stroke patients. *J Hypertens* 2009 27(7), 1453-1458.
62. De Silva D.A., Woon F.P., Lee M.P., Chen C.P., Chang H.M., Wong M.C. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke* 2007 38(9), 2592-2594.
63. Dernellis J., Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005 45(3), 426-431.
64. Devereux R.B., Pickering T.G. Relationship between the level pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991 9(8), S34-38.
65. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009 38(1), 4-5.
66. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet* 2008 371(9624), 1612-1623.
67. Ezzati M., Hoorn S.V., Rodgers A., Lopez A.D., Mathers C.D., Murray C.J. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003 362(9380), 271-280.
68. Fassbender K., Schmidt R., Mössner R., Daffertshofer M., Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state extent of brain damage and clinical outcome. *Stroke* 1994 25(6), 1105-1108.
69. Feigin V.L. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet neurology* 2007 6(2), 94-97.
70. Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F., Brayne C., Lewis C.E., Barber R., Kalaria R.N., Forster G., Esteves F., Wharton S.B., Shaw P.J., O'Brien J.T., Ince P.G. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006 37(6), 1391-1398.
71. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982 32(8), 871-876.
72. Flack J.M., Neaton J., Grimm R., Shih J., Cutler J., Ensrud K., MacMahon S. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995 92(9), 2437-2445.
73. Franklin S.S. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? *Hypertension* 2005 45(3), 349-351.

74. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D., Larson M.G., Weber M.A., Kannel W.B., Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997 96(1), 308-315.
75. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., Wong N.D., Leip E.P., Kannel W.B., Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001 103(9), 1245-1249.
76. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., Bush R.L., Fagan S.C., Halperin J.L., Johnston S.C., Katzan I., Kernan W.N., Mitchell P.H., Ovbiagele B., Palesch Y.Y., Sacco R.L., Schwamm L.H., Wassertheil-Smoller S., Turan T.N., Wentworth D., American Heart Association Stroke Council Council on Clinical Cardiology and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 42(1), 227-276.
77. Gallagher D., Adji A., O'Rourke M.F. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens* 2004 17(11 Pt 1), 1059-1067.
78. Gąsecki D., Kozera G., Świerkocka M., Nyka W. Aktualności w leczeniu ostrej fazy udaru niedokrwiennego mózgu. *Choroby Serca i Naczyń* 2006 3(4), 181-185.
79. Gąsecki D., Kwarciany M., Rojek A., Narkiewicz K., Nyka W. Ostra reakcja hipertensyjna w udarze niedokrwiennym mózgu. *Choroby Serca i Naczyń* 2010 7(3), 126-130.
80. Gąsecki D., Rojek A., Kwarciany M., Kowalczyk K., Boutouyrie P., Nyka W., Laurent S., Narkiewicz K. Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2012 225(2), 348-352.
81. Gąsecki D., Rojek A., Kwarciany M., Kubach M., Boutouyrie P., Nyka W., Laurent S., Narkiewicz K. Aortic Stiffness Predicts Functional Outcome in Patients After Ischemic Stroke. *Stroke* 2012 43(2), 543-544.
82. Giles T.D. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2006 24(2), S11-16.
83. Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J., Pandey D.K. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008 39(8), 2396-2399.
84. Grueter B.E., Schulz U.G. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J* 2012 88(1036), 79-87.
85. Gryglewska B., Grodzicki T., Gąsowski J., Piejko A., Kocemba J. Sztywność naczyń a wahania ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999 3 221-227.
86. Guérin A.P., Pannier B., Métivier F., Marchais S.J., London G.M. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 17(6), 635-641.
87. Hachinski V.C., Potter P., Merskey H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci* 1986 13(Suppl 4), 533-534.
88. Hansen T.W., Li Y., Boggia J., Thijs L., Richart T., Staessen J.A. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011 57(1), 3-10.
89. Henskens L.H., van Oostenbrugge R.J., Kroon A.A., Hofman P.A., Lodder J., de Leeuw P.W. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009 27(4), 846-853.

90. Heuschmann P.U., Di Carlo A., Bejot Y., Rastenyte D., Ryglewicz D., Sarti C., Torrent M., Wolfe C.D.A. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke a journal of cerebral circulation* 2009 40(5), 1557-1563.
91. Imai Y., Aihara A., Ohkubo T., Nagai K., Tsuji I., Minami N., Satoh H., Hisamichi S. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama Japan. *Am J Hypertens* 1997 10(11), 1281-1289.
92. Ivanovic B., Cumming M.E., Pinkham C.A. Relationships between treated hypertension and subsequent mortality in an insured population. *J Insur Med* 2004 36(1), 16-26.
93. Jain S., Namboodri K.K., Kumari S., Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurol* 2004 4 1.
94. Jankowski P., Bilo G., Kawecka-Jaszcz K. The pulsatile component of blood pressure: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Blood Press* 2007 16(4), 238-245.
95. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Brzozowska-Kiszka M., Styczkiewicz K., Loster M., Kloch-Badełek M., Wiliński J., Curyło A.M., Dudek D. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008 51(4), 848-855.
96. Jordan J.D., Powers W.J. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 2012 25(9), 946-950.
97. Kanaki A.I., Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Kanavos K., Tziolas I.M., Zebekakis P.E., Lasaridis A.N. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2013 26(5), 608-616.
98. Kannel W.B., Gordon T., Schwartz M.J. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971 27(4), 335-346.
99. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H., Imiya M., Matsuo M., Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996 27(1), 130-135.
100. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., Hoshide S., Hoshide Y., Morinari M., Murata M., Kuroda T., Schwartz J.E., Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003 107(10), 1401-1406.
101. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M., Capriotti A.R., Scuteri A., deGroot R.C., Lakatta E.G. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001 104(13), 1464-1470.
102. Kaźmierczak M Brambor E Posadzy-Małaaczyńska A A T. Diurnal blood pressure variations in patients with hypertension and stroke or transient ischemic attack. *Arterial Hypertension* 2004 8(4), 245-253.
103. Kelly R., Hayward C., Avolio A., O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989 80(6), 1652-1659.
104. Kikuya M., Hozawa A., Ohokubo T., Tsuji I., Michimata M., Matsubara M., Ota M., Nagai K., Araki T., Satoh H., Ito S., Hisamichi S., Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000 36(5), 901-906.

105. Kim C.K., Lee S.H., Kim B.J., Ryu W.S., Yoon B.W. Age-independent association of pulse pressure with cerebral white matter lesions in asymptomatic elderly individuals. *J Hypertens* 2011 29(2), 325-329.
106. Kim J.T., Yoo S.H., Kwon J.H., Kwon S.U., Kim J.S. Subtyping of ischemic stroke based on vascular imaging: analysis of 1167 acute consecutive patients. *J Clin Neurol* 2006 2(4), 225-230.
107. Kjeldsen S.E., Julius S., Hedner T., Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001 10(4), 190-192.
108. Kotsis V., Stabouli S., Karafillis I., Papakatsika S., Rizos Z., Miyakis S., Gouloupoulou S., Parati G., Nilsson P. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis* 2011 219(1), 194-199.
109. Kwarcianny M., Gąsecki D., Nyka W. Leki przeciwpłytkowe w profilaktyce i leczeniu udaru niedokrwiennego mózgu. *Choroby Serca i Naczyń* 2012 9(1), 33-39.
110. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003 107(1), 139-146.
111. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P., Rubal B.J., Reuderink P., Murgo J.P. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985 72(6), 1257-1269.
112. Laurent S., Alivon M., Beaussier H., Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med* 2012 44 (Suppl 1), S93-97.
113. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001 37(5), 1236-1241.
114. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005 45(6), 1050-1055.
115. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006 27(21), 2588-2605.
116. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A.-I., Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke a journal of cerebral circulation* 2003 34(5), 1203-1206.
117. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004 35(3), 776-785.
118. Lawes C.M.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008 371(9623), 1513-1518.
119. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi A., Falqui V., Conti N., Tomolillo C., Deferrari G., Pontremoli R. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2006 48(3), 397-403.
120. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new

- prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999 130(6), 461-470.
121. Levy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J., Agostini D., Vicaud E., Safar M.E., Struijker-Boudier H.A. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension obesity and diabetes mellitus. *Circulation* 2008 118(9), 968-976.
 122. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Collaboration P.S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 360(9349), 1903-1913.
 123. Li C., Engström G., Hedblad B., Berglund G., Janzon L. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke a journal of cerebral circulation* 2005 36(4), 725-730.
 124. Liao D., Arnett D.K., Tyroler H.A., Riley W.A., Chambless L.E., Szklo M., Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999 34(2), 201-206.
 125. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998 16(12 Pt 1), 1823-1829.
 126. Liu W., Liu R., Sun W., Peng Q., Zhang W., Xu E., Cheng Y., Ding M., Li Y., Hong Z., Wu J., Zeng J., Yao C., Huang Y., Group C.S. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke* 2012 43(11), 2916-2922.
 127. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., Investigators R.P. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004 43(1), 92-99.
 128. London G.M., Blacher J., Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J., Safar M.E. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001 38(3), 434-438.
 129. MacMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A., Stamler J. Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part 1 Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 335(8692), 765-774.
 130. Magometschnigg D. Arteriell wall-stiffness: a new important cardiovascular risk factor. *Wien Med Wochenschr* 2008 158(13-14), 373-378.
 131. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965 14, 61-65.
 132. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012 60(2), 512-517.
 133. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Corrao G., Trevano F.Q., Grassi G., Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007 49(6), 1265-1270.
 134. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Boudier H.A., Zanchetti A., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C.,

- Hellems I., Kristensen S.D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J.L., Erdine S., Kiowski W., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Lindholm L.H., Viigimaa M., Adamopoulos S., Bertomeu V., Clement D., Farsang C., Gaita D., Lip G., Mallion J.M., Manolis A.J., Nilsson P.M., O'Brien E., Ponikowski P., Redon J., Ruschitzka F., Tamargo J., van Zwieten P., Waerber B., Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 25(6), 1105-1187.
135. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993 21(4), 510-524.
136. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J., Cifkova R., Clément D., Coca A., Dominiczak A., Erdine S., Fagard R., Farsang C., Grassi G., Haller H., Heagerty A., Kjeldsen S.E., Kiowski W., Mallion J.M., Manolis A., Narkiewicz K., Nilsson P., Olsen M.H., Rahn K.H., Redon J., Rodicio J., Ruilope L., Schmieder R.E., Struijker-Boudier H.A., Van Zwieten P.A., Viigimaa M., Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009 18(6), 308-347.
137. Manzano J.J., Omar E., Wong M.C., De Silva D.A. Arterial stiffness and ischemic stroke subtypes. *Atherosclerosis* 2011 217(1), 72-73.
138. Matsui Y., Ishikawa J., Shibasaki S., Shimada K., Kario K. Association between home arterial stiffness index and target organ damage in hypertension: comparison with pulse wave velocity and augmentation index. *Atherosclerosis* 2011 219(2), 637-642.
139. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A., Asmar R., Reneman R.S., Hoeks A.P., Breteler M.M., Witteman J.C. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006 113(5), 657-663.
140. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Avolio A.P. Age hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007 34(7), 665-671.
141. McEniery C.M., Yasmin McDonnell B., Munnelly M., Wallace S.M., Rowe C.V., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B., Investigators A.-C.C.T. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008 51(6), 1476-1482.
142. McLaren A., Kerr S., Allan L., Steen I.N., Ballard C., Allen J., Murray A., Kenny R.A. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke* 2005 36(5), 1026-1030.
143. Meaume S., Benetos A., Henry O.F., Rudnichi A., Safar M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 21(12), 2046-2050.
144. Messerli F.H., Williams B., Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007 370(9587), 591-603.
145. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., Asayama K., Obara T., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Satoh H., Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006 47(2), 149-154.

146. Miljkovic D., Perret-Guillaume C., Alla F., Salvi P., Erpelding M.L., Benetos A. Correlation between peripheral blood pressure and pulse-wave velocity values in the institutionalized elderly persons 80 years of age and older: the PARTAGE study. *Am J Hypertens* 2013 26(2), 163-173.
147. Mitchell G.F. Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk. *Artery Res* 2009 3(2), 56-64.
148. Mitchell G.F., Moyé L.A., Braunwald E., Rouleau J.L., Bernstein V., Geltman E.M., Flaker G.C., Pfeffer M.A. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997 96(12), 4254-4260.
149. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J., Larson M.G., Keyes M.J., Vita J.A., Vasan R.S., Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004 43(6), 1239-1245.
150. Molander L., Lövheim H., Norman T., Nordström P., Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008 56(10), 1853-1859.
151. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., Belohlavek M., Cardim N.M., Derumeaux G., Galderisi M., Marwick T., Nagueh S.F., Sengupta P.P., Sicari R., Smiseth O.A., Smulevitz B., Takeuchi M., Thomas J.D., Vannan M., Voigt J.U., Zamorano J.L. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011 24(3), 277-313.
152. Morfís L., Schwartz R.S., Poulos R., Howes L.G. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke* 1997 28(7), 1401-1405.
153. Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C., Niessen L., Tomijima N., Rodgers A., Lawes C.M., Evans D.B. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003 361(9359), 717-725.
154. Najjar S.S., Scuteri A., Shetty V., Wright J.G., Muller D.C., Fleg J.L., Spurgeon H.P., Ferrucci L., Lakatta E.G. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008 51(14), 1377-1383.
155. Nichols W., O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical experimental and clinical principles 5th edition. Hodder Arnold: London 2005.
156. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005 18(1 Pt 2), 3S-10S.
157. Nichols W.W., O'Rourke M.F. Aortic pulse wave velocity reflection site distance and augmentation index. *Hypertension* 2009 53(1), e9 author reply e10.
158. Niewada M., Sarzyńska-Długosz I., Skowrońska M., Kamiński B., Kobayashi A., Członkowska A. Pharmacotherapy prior to and in acute ischaemic stroke. The use of pharmacotherapy and drugs associated outcomes in real-world practice - findings from the Polish Hospital Stroke Registry. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2013 in press.

159. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension* 2009 54(1), 3-10.
160. O'Brien E., Mee F., Atkins N., O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens* 1991 9(6), 573-574.
161. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988 2(8607), 397.
162. O'Callaghan C.J., Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF-beta(1). *Hypertension* 2000 36(3), 319-324.
163. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S.L., Rao-Melacini P., Rangarajan S., Islam S., Pais P., McQueen M.J., Mondo C., Damasceno A., Lopez-Jaramillo P., Hankey G.J., Dans A.L., Yusuf K., Truelsen T., Diener H.C., Sacco R.L., Ryglewicz D., Czlonkowska A., Weimar C., Wang X., Yusuf S., investigators I. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010 376(9735), 112-123.
164. O'Rourke M. Arterial function and health disease. Edinburgh: Churchill Livingstone 1982.
165. O'Rourke M.F. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens Arterial Hypertens* 2002 20(10), 1901-1915.
166. O'Rourke M.F. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev* 1982 62(2), 570-623.
167. O'Rourke M.F. Frederick Akbar Mahomed. *Hypertension* 1992 19(2), 212-217.
168. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007 12(4), 329-341.
169. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007 50(1), 1-13.
170. Ohnishi H., Saitoh S., Takagi S., Ohata J., Isobe T., Kikuchi Y., Takeuchi H., Shimamoto K. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2003 26(2), 437-440.
171. Ong K.T., Delorme S., Pannier B., Safar M.E., Benetos A., Laurent S., Boutouyrie P.. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011 29(6), 1034-1042.
172. Palatini P., Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997 15(1), 3-17.
173. Pannier B.M., Avolio A.P., Hoeks A., Mancia G., Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002 15(8), 743-753.
174. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke* 2008 39(5), 1401-1403.
175. Pantoni L., Garcia J.H. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997 28(3), 652-659.
176. Parati G., Pomidossi G., Albini F., Malaspina D., Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987 5(1), 93-98.

177. Pauca A.L., Wallenhaupt S.L., Kon N.D., Tucker W.Y. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992 102(4), 1193-1198.
178. Pellisser J., Poncet M. Binswanger's encephalopathy. *Handbook of Clinical Neurology* 1989 10, 221-233.
179. Persu A., De Plaen J.F. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension. *Acta Cardiol* 2004 59(4), 369-381.
180. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999 30(12), 2513-2516.
181. Pickering G. Arteriosclerosis and atherosclerosis. The need for clear thinking. *Am J Med* 1963 34 7-18.
182. Pierdomenico S.D. Blood pressure variability and cardiovascular outcome in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2007 20(2), 162-163.
183. Powers W.J. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993 43(3 Pt 1), 461-467.
184. Pringle E., Phillips C., Thijs L., Davidson C., Staessen J.A., de Leeuw P.W., Jaaskivi M., Nachev C., Parati G., O'Brien E.T., Tuomilehto J., Webster J., Bulpitt C.J., Fagard R.H., investigators S.-E. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003 21(12), 2251-2257.
185. Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K. Arterial compliance in arterial hypertension. From pathophysiology to clinical relevance. *Arterial Hypertension* 2002 6(1), 61-73.
186. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957 2(5), 200-215.
187. Redekop G.J. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci* 2008 35(2), 146-152.
188. Redheuil A., Yu W.C., Wu C.O., Mousseaux E., de Cesare A., Yan R., Kachenoura N., Bluemke D., Lima J.A. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* 2010 55(2), 319-326.
189. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 347(20), 1557-1565.
190. Riley W.A., Freedman D.S., Higgs N.A., Barnes R.W., Zinkgraf S.A., Berenson G.S. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. *Bogalusa Heart Study. Arteriosclerosis* 1986 6(4), 378-386.
191. Roberts W.C. The cause of atherosclerosis. *Nutr Clin Pract* 2008 23(5), 464-467.
192. Robinson T., Potter J. Cardiopulmonary and arterial baroreflex-mediated control of forearm vasomotor tone is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997 28(12), 2357-2362.
193. Robinson T.G., James M., Youde J., Panerai R., Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997 28(9), 1671-1676.
194. Rodgers A., MacMahon S., Gamble G., Slattery J., Sandercock P., Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996 313(7050), 147.
195. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern

- S.M., Heit J.A., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Soliman E.Z., Sorlie P.D., Sotoodehnia N., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012 125(1), e2-e220.
196. Rojek A., Gąsecki D., Szyndler A., Nyka W., Narkiewicz K. Szywność naczyń tętniczych jako czynnik ryzyka udaru niedokrwionego mózgu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010 14(6), 474-479.
197. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Okin P.M., Lee E.T., Wang W., Umans J.G., Calhoun D., Howard B.V. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009 54(18), 1730-1734.
198. Roman M.J., Saba P.S., Pini R., Spitzer M., Pickering T.G., Rosen S., Alderman M.H., Devereux R.B. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992 86(6), 1909-1918.
199. Rossi P., Mandelli C., Manganaro D., Zecca B., Maestroni A., Monzani V., Torgano G. A spontaneous decrease of blood pressure occurs in acute ischemic stroke with favourable neurological course. *Open Neurol J* 2011 5 48-54.
200. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010 375(9718), 938-948.
201. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F., Howard S.C., Silver L.E., Bull L.M., Gutnikov S.A., Edwards P., Mant D., Sackley C.M., Farmer A., Sandercock P.A., Dennis M.S., Warlow C.P., Bamford J.M., Anslow P., Study O.V. Change in stroke incidence mortality case-fatality severity and risk factors in Oxfordshire UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004 363(9425), 1925-1933.
202. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P., Tatemichi T.K., Hier D.B., Price T.R., Wolf P.A. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989 25(4), 382-390.
203. Sacco R.L., Kargman D.E., Gu Q., Zamanillo M.C. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995 26(1), 14-20.
204. Sacco R.L., Wolf P.A., Kannel W.B., McNamara P.M. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982 13(3), 290-295.
205. Safar M.E., Blacher J., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Guyonvarc'h P.M., London G.M. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002 39(3), 735-738.
206. Safar M.E., Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)*, 2009 116(4), 273-282.
207. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2003 107(22), 2864-2869.
208. Safar M.E., Nilsson P.M. Pulsatile hemodynamics and cardiovascular risk factors in very old patients: background sex aspects and implications. *Journal of hypertension* 2013 31(5), 848-857.
209. Sakuragi S., Abhayaratna K., Gravenmaker K.J., O'Reilly C., Sriksalanukul W., Budge M.M., Telford R.D., Abhayaratna W.P. Influence of adiposity and physical

- activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study. *Hypertension* 2009 53(4), 611-616.
210. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991 229(3), 225-231.
211. Sander D., Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994 25(9), 1730-1737.
212. Sander D., Kukla C., Klingelhöfer J., Winbeck K., Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000 102(13), 1536-1541.
213. Schillaci G., Bilo G., Pucci G., Laurent S., Macquin-Mavier I., Boutouyrie P., Battista F., Settimi L., Desamericq G., Dolbeau G., Faini A., Salvi P., Mannarino E., Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012 60(2), 369-377.
214. Schillaci G., Pirro M., Mannarino M.R., Pucci G., Savarese G., Franklin S.S., Mannarino E. Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension* 2006 48(4), 616-621.
215. Schwartzkopff B., Motz W., Frenzel H., Vogt M., Knauer S., Strauer B.E. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993 88(3), 993-1003.
216. Sega R., Cesana G., Bombelli M., Grassi G., Stella M.L., Zanchetti A., Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998 16(11), 1585-1592.
217. Seshadri S., Beiser A., Kelly-Hayes M., Kase C.S., Au R., Kannel W.B., Wolf P.A. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke a journal of cerebral circulation* 2006 37(2), 345-350.
218. Shoji T., Emoto M., Shinohara K., Kakiya R., Tsujimoto Y., Kishimoto H., Ishimura E., Tabata T., Nishizawa Y. Diabetes mellitus aortic stiffness and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 12(10), 2117-2124.
219. Shokawa T., Imazu M., Yamamoto H., Toyofuku M., Tasaki N., Okimoto T., Yamane K., Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005 69(3), 259-264.
220. Sierra C., López-Soto A., Coca A. Connecting cerebral white matter lesions and hypertensive target organ damage. *J Aging Res* 2011 438978, 1-7.
221. Simoni M., Mehta Z., Rothwell P. Validity of CT versus MR brain imaging in studies of risk factors for Leukoaraiosis: a systematic review. *Cerebrovascular Diseases* 2010 29 (Suppl 2), 300.
222. Simons L.A., McCallum J., Friedlander Y., Simons J. Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly. *Stroke* 1998 29(7), 1341-1346.
223. Staessen J., Bulpitt C.J., O'Brien E., Cox J., Fagard R., Stanton A., Thijs L., Van Hulle S., Vyncke G., Amery A. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992 5(6 Pt 1), 386-392.
224. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., Thijs L., Den Hond E., Boissel J.P., Coope J., Ekblom T., Gueyffier F., Liu L., Kerlikowske K., Pocock S., Fagard R.H. Risks

- of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 355(9207), 865-872.
225. Statistics N.O.o.V. HIST290A. Deaths for Selected Causes by 10-Year Age Groups Race and Sex: Death Registration States 1900-32 and United States 1933-98. <http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality/hist290a.htm>. Accessed April 28, 2013.
 226. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T., Zhang Y.L., Beck G.J., Froissart M., Hamm L.L., Lewis J.B., Mauer M., Navis G.J., Steffes M.W., Eggers P.W., Coresh J., Levey A.S. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010 56(3), 486-495.
 227. Stewart A.D., Jiang B., Millasseau S.C., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension* 2006 48(3), 404-410.
 228. Streifler J.Y., Eliasziw M., Benavente O.R., Hachinski V.C., Fox A.J., Barnett H.J. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol* 1995 52(1), 21-24.
 229. Struijker Boudier H.A., Cohuet G.M., Baumann M., Safar M.E. The heart macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003 21(3), S19-23.
 230. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M., Havlik R., Lakatta E.G., Spurgeon H., Kritchevsky S., Pahor M., Bauer D., Newman A., Study H.A. Elevated aortic pulse wave velocity a marker of arterial stiffness predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005 111(25), 3384-3390.
 231. Swierblewska E., Hering D., Kara T., Kunicka K., Kruszewski P., Bieniaszewski L., Boutouyrie P., Somers V.K., Narkiewicz K. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens* 2010 28(5), 979-984.
 232. Tarumi T., Shah F., Tanaka H., Haley A.P. Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *Am J Hypertens* 2011 24(10), 1108-1113.
 233. Tillin T., Chambers J., Malik I., Coady E., Byrd S., Mayet J., Wright A.R., Kooner J., Shore A., Thom S., Chaturvedi N., Hughes A. Measurement of pulse wave velocity: site matters. *J Hypertens* 2007 25(2), 383-389.
 234. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Kownator S., Prati P., Rundek T., Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vicaut E., Woo K.S., Zannad F., Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004 t.E.S.C. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004 18(4), 346-349.
 235. Trial ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 288(23), 2981-2997.
 236. Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D., Serio A., D'Aguanno G., Pinto A., Licata G. Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: relationship with stroke subtype. *Atherosclerosis* 2010 211(1), 187-194.

237. Vaitkevicius P.V., Fleg J.L., Engel J.H., O'Connor F.C., Wright J.G., Lakatta L.E., Yin F.C., Lakatta E.G. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993 88(4 Pt 1), 1456-1462.
238. van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., Fagard R.H., Hoeks A.P., Boudier H.A., van Bortel L.M. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000 35(2), 637-642.
239. van Swieten J.C., Hijdra A., Koudstaal P.J., van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 53(12), 1080-1083.
240. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., Schouten H.J., van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 19(5), 604-607.
241. van Varik B.J., Rennenberg R.J., Reutelingsperger C.P., Kroon A.A., de Leeuw P.W., Schurgers L.J. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet* 2012 3, 290.
242. Vasan R.S., Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996 156(16), 1789-1796.
243. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007 20(2), 154-161.
244. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009 72(4), 368-374.
245. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M.F., Safar M.E., Baou K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010 31(15), 1865-1871.
246. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 55(13), 1318-1327.
247. Webb A.J., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 375(9718), 906-915.
248. Webb A.J.S., Simoni M., Mazzucco S., Kuker W., Schulz U., Rothwell P.M. Increased Cerebral Arterial Pulsatility in Patients With Leukoaraiosis Arterial Stiffness Enhances Transmission of Aortic Pulsatility. *Stroke* 2012 43(10), 263-270.
249. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F., Kvas E., Lassnig E., Lamm G., Stark N., Rammer M., Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005 26(24), 2657-2663.
250. Whisnant J.P. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997 28(9), 1840-1844.
251. Whitworth J.A. World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003 21(11), 1983-1992.
252. Widecka K Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J., Adameczak M., M C., Czarnecka D., Dzida G., Filipiak K., Gaciong Z., Gąsowski J., Gluszek J.,

- Gryglewska B., Januszewicz A., Kawecka-Jaszcz K., Manitius J., Posadzy-Mańczyńska A., Tomasik T., Windak A., Wożakowska-Kapłon B., Zdrojewski T. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011 15(4), 211-235.
253. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., Cockcroft J.R., Newby D.E., Webb D.J. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000 525 (Pt 1), 263-270.
254. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006 113(5), 664-670.
255. Wojciechowska W., Stolarz-Skrzypek K., Olszanecka A., Loster M., Cwynar M., Grodzicki T., Staessen J., Kawecka-Jaszcz K. Blood pressure and arterial stiffness indices in 5-years follow up. *Arterial Hypertension* 2010 14(6), 443-450.
256. Wolfe C.D. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000 56(2), 275-286.
257. Wong K.S., Huang Y.N., Gao S., Lam W.W., Chan Y.L., Kay R. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* 1998 50(3), 812-813.
258. Wong L.K. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006 1(3), 158-159.
259. Wong N.D., Lopez V.A., L'Italien G., Chen R., Kline S.E., Franklin S.S. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med* 2007 167(22), 2431-2436.
260. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
261. [www. www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org).
262. Yasmin Brown M.J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 1999 92(10), 595-600.
263. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L., Investigators I.S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 364(9438), 937-952.
264. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M., Neiss A., Mancia G., Dal Palù C., Hansson L., Magnani B., Rahn K.H., Reid J., Rodicio J., Safar M., Eckes L., Ravinetto R. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998 16(7), 949-961.
265. Zureik M., Temmar M., Adamopoulos C., Bureau J.M., Courbon D., Thomas F., Bean K., Touboul P.J., Ducimetière P., Benetos A. Carotid plaques but not common carotid intima-media thickness are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002 20(1), 85-93.

8. STRESZCZENIE

Udar niedokrwienny mózgu jest jednym z najcięższych powikłań podwyższonego ciśnienia tętniczego. Częstość udaru zwiększa się z wiekiem. Jedną z podstawowych zmian w układzie krążenia związanych ze starzeniem się tego układu jest zmniejszenie elastyczności ścian naczyń tętniczych, a także zwiększenie zmienności ciśnienia tętniczego. Duża sztywność tętnic to bezpośredni wskaźnik ich przedwczesnego starzenia się. Powoduje ona zwiększenie pulsacyjności przepływu krwi w wyniku wzrostu ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna. Wzrost ten jest nieproporcjonalnie większy w krążeniu centralnym niż w obwodowym, co można zarejestrować techniką tonometrii aplanacyjnej.

Zarówno zwiększona prędkość fali tętna w odcinku szyjno-udowym (**cfPWV** – *carotid-femoral pulse wave velocity*) – bezpośredni wskaźnik sztywności tętnic, jak i podwyższony współczynnik wzmocnienia ciśnienia centralnego (**CAIx** – *central augmentation index*) – miernik fali odbitej oraz pośredni wskaźnik sztywności tętnic, zwiększają ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz ich powikłań. Ponadto wskaźniki te cechują się większą czułością w wykrywaniu zagrożenia chorobami sercowo-naczyniowymi niż tradycyjne czynniki ryzyka.

Szczególnie wrażliwe na wahania ciśnienia tętniczego są naczynia mózgowe charakteryzujące się przepływem niskooporowym. Przy zwiększonej sztywności aorty ściany tętnic mózgowych są narażone na działanie wysokiego ośrodkowego ciśnienia tętna i dużą zmienność przepływu, co może predysponować do wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych.

Celami niniejszej pracy były:

1. Ocena parametrów sztywności ścian tętnic oraz centralnego ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu oraz w grupie kontrolnej.
2. Porównanie parametrów sztywności ścian tętnic oraz centralnego ciśnienia tętniczego w etiologicznych podgrupach udaru niedokrwiennego mózgu.
3. Ocena 24-godzinne go profilu obwodowego ciśnienia tętniczego ze szczególnym uwzględnieniem wskaźników krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem w porównaniu z grupą kontrolną.
4. Określenie związków pomiędzy parametrami sztywności tętnic i wskaźnikami zmienności obwodowego ciśnienia tętniczego u chorych z ostrym udarem oraz w grupie kontrolnej.
5. Ocena związków parametrów sztywności tętnic, centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego z czynnikami ryzyka udaru oraz wskaźnikami powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (leukoarajoza, obecność blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej, przerost lewej komory serca, zmniejszone przesączenie kłębuszkowe) u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.
6. Ocena parametrów sztywności tętnic oraz centralnego i obwodowego ciśnienia u chorych z pierwszym udarem niedokrwiennym w porównaniu do chorych z kolejnym udarem niedokrwiennym mózgu.

Grupę badaną stanowiło 140 chorych, w tym 44 kobiety, z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu w wieku od 26 do 87 lat, średnio 62 (± 12) lat, przyjętych do Kliniki Neurologii Dorosłych GUMed w latach 2008-2012. Grupa kontrolna natomiast składała się z 72 pacjentów, w tym z 27 kobiet, Regionalnego Centrum Nadciśnienia Tętniczego przy Katedrze Nadciśnienia Tętniczego GUMed w wieku od 27 do 84 lat, średnio w wieku 61 (± 12) lat. Wszystkich chorych w pierwszym tygodniu od wystąpienia objawów udaru poddano nieinwazyjnej ocenie parametrów sztywności tętnic centralnych i obwodowych oraz ciśnienia centralnego i obwodowego metodą tonometrii aplanacyjnej przy użyciu aparatu Sphygmocor (AtCor Medical Pty. Ltd., Australia). Analizowano bezpośrednie (cfPWV) i pośrednie (cAIx, centralne i obwodowe ciśnienie tętna (cPP i pPP)) wskaźniki sztywności naczyń tętniczych. Oceniono również stopień zaawansowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo w podgrupie 72 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu i zachowaną sprawnością ruchową oraz u 68 osób z grupy kontrolnej wykonano badanie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego za pomocą urządzeń Spacelab 90207 (Redmond, WA, Stany Zjednoczone) w celu określenia parametrów jego krótkookresowej zmienności.

Badania u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu wykazały istotnie wyższe wartości cfPWV oraz cAIx w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wartości ciśnienia centralnego między grupami nie różniły się. Podwyższona prędkość fali tętna w aorcie i zwiększony współczynnik wzmocnienia ciśnienia centralnego pozostawały w związku z udarem mózgu, także po uwzględnieniu wpływu wieku, ciśnienia tętniczego i innych czynników towarzyszących.

Stwierdzono istotne i niezależne od czynników determinujących różnice w wysokości cAIx między różnymi podtypami etiologicznymi udaru. u chorych z udarem na tle miażdżycowym stwierdzono wyższe wartości cAIx niż u chorych z udarem o etiologii niemiażdżycowej oraz w stosunku do chorych z udarem sercowopochodnym. Chorzy z udarem o etiologii miażdżycowej charakteryzowali się również podwyższoną cfPWV w stosunku do chorych z innymi podtypami udaru, jednak zależność ta nie pozostała istotna po uwzględnieniu zmiennych powiązanych.

U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu wyższe były nocne skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz mniejsza była nocna zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego niż u osób z grupy kontrolnej. W analizie regresji logistycznej mniejsza zmienność ciśnienia tętniczego występowała częściej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, niezależnie od wieku, płci, częstości tętna i średniego skurczowego ciśnienia tętniczego w zapisie 24-godzinnym.

U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu sztywność tętnic była istotnie związana z krótkookresową zmiennością dobową skurczowego ciśnienia tętniczego, również po uwzględnieniu zmiennych powiązanych. Takiego związku nie stwierdzono u chorych z grupy kontrolnej. Co interesujące, u chorych z udarem większa sztywność aorty wiązała się z większą krótkookresową zmiennością ciśnienia tętniczego, niezależnie od wieku chorych, częstości tętna i średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu doby. Takiej zależności nie obserwowano w grupie kontrolnej.

W analizie jednoczynnikowej cfPWV, jako jedyny z badanych parametrów, była istotnie podwyższona w przypadku obecności każdego z ocenianych powikłań narządowych (obecność leukoarajozы, blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, przerostu mięśnia serca, zmniejszonego przesączania kłębuszkowego) w stosunku do chorych, u których nie występowały analogiczne powikłania. Nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do cAIx, centralnego i obwodowego ciśnienia tętniczego, a także wskaźników zmienności ciśnienia tętniczego. W analizie wieloczynnikowej cfPWV wykazywała niezależny związek jedynie z obecnością leukoarajozы.

U chorych z nawrotowym udarem aorta była istotnie mniej podatna niż u chorych z pierwszym udarem, niezależnie od wieku i wartości ciśnienia tętniczego.

Uzyskane wyniki pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. W ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu wskaźniki sztywności tętnic są istotnie podwyższone. Parametrem sztywności tętniczej najsilniej wyróżniającym chorych z udarem niedokrwiennym mózgu jest cfPWV – bezpośredni wskaźnik sztywności aorty.

2. Spośród różnych podtypów etiologicznych udaru niedokrwiennego mózgu najwyższe wartości cAIx, pośredniego wskaźnika sztywności dużych tętnic, wykazano w udarze na tle miażdżycowym. W odniesieniu do cfPWV nie dowiedziono niezależnych różnic pomiędzy podtypami udaru mózgu.

3. W ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu występuje obniżenie krótkookresowej zmienności dobowej ciśnienia tętniczego, utrzymujące się niezależnie od wpływu średnich wartości ciśnienia tętniczego i innych czynników hemodynamicznych.

4. U chorych z udarem niedokrwiennym mózgu sztywność aorty wiąże się istotnie i niezależnie z krótkookresową zmiennością dobową ciśnienia tętniczego. Takiego związku nie stwierdzono u osób z grupy kontrolnej.

5. Spośród parametrów sztywności tętnic cfPWV jest bardziej uniwersalnym wskaźnikiem subklinicznych uszkodzeń narządowych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu niż cAIx, cPP czy pPP. Ponadto cfPWV, jako jedyny z badanych parametrów, pozostaje niezależnym predyktorem wystąpienia leukoarajozы u chorych z udarem. Poza mózgiem nie stwierdzono podobnych zależności w odniesieniu do powikłań naczyniowych w innych badanych narządach.

6. Sztywność aorty może odgrywać istotną rolę w progresji choroby naczyniowej mózgu u chorych po udarze niedokrwiennym mózgu, ale wymaga to dalszych badań.

9. SUMMARY

Ischemic stroke is one of the most severe complications of high blood pressure. The risk of stroke increases with age. One of basic changes that take place in the aging circulatory system is a decrease of elasticity of arterial walls and a reduction of blood pressure variability. High arterial stiffness is a direct indicator of early arterial aging and results in increased systolic and pulse pressure which in turn cause increased blood flow pulsation. This increment is disproportionably higher in central compared to peripheral circulation and can be registered with applanation tonometry.

A direct indicator of arterial stiffness - increased carotid-femoral pulse wave velocity (**cfPWV**), together with increased central augmentation index (**CAIx**), which is a measure of the reflected wave, as well as the indirect arterial stiffness indicator, increase the risk of cardiovascular events and their complications. These measures are more sensitive in detecting the threat of cardiovascular disease in comparison with traditional risk factors.

The cerebral vessels, characterized by low resistance blood flow, are particularly sensitive to blood pressure oscillations. Increased aortic stiffness exposes walls of the cerebral arteries to high central pulse pressure and flow alternations, which can predispose to cerebrovascular incidents.

The aims of the study were as follows:

1. Assessment of arterial stiffness and central blood pressure parameters in acute ischemic stroke patients and in control subjects.
2. Comparison of arterial stiffness and central blood pressure parameters between etiological acute ischemic stroke subgroups.
3. Assessment of 24-hour peripheral blood pressure profile, with special acknowledgement of parameters of short-term blood pressure variability, in the acute stroke patients compared with the control group.
4. Assessment of correlations between arterial stiffness parameters and peripheral pressure variability indicators in the acute stroke patients and in the control group.
5. Assessment of correlations between arterial stiffness, central and peripheral blood pressure parameters and stroke risk factors and indicators of subclinical organ complications of hypertension (leukoaraiosis, carotid atherosclerotic plaques, left ventricular hypertrophy, reduced glomerular filtration) in the ischemic stroke patients.
6. Comparison of arterial stiffness parameters and central and peripheral blood pressure between patients with first and subsequent ischemic stroke.

The study included 140 patients with acute ischemic stroke (44 women, 26 to 87 years old, mean age 62 (± 12) years) admitted to the Department of Neurology, Medical University of Gdańsk, in years 2008-2012. Control group included 72 patients (27 women, 27 to 84 years old, mean age 61 (± 12) years) of the Regional Hypertension Center, Medical University of Gdańsk. Within the first week after the stroke onset all patients had a noninvasive tonometric evaluation of the peripheral and central arterial stiffness and central and peripheral blood pressure with use of Sphygmocor device (AtCor Medical Pty. Ltd., Australia). Direct (cfPWV) and indirect (cAIx, central and peripheral pulse pressure (cPP and pPP, respectively)) arterial stiffness indicators were assessed. The severity of hypertension organ complications were also assessed. Additionally, 72 acute stroke patients with preserved motor function and 68 control subjects had a 24-h blood pressure monitoring with use of Spacelab 90207 device (Redmond, WA, USA) in order to assess the parameters of the blood pressure short-term variability.

Ischemic stroke patients had significantly higher carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and central augmentation index (cAIx) in comparison with the control subjects. Central blood pressure did not differ between the groups. Increased pulse wave velocity and central augmentation index retained their independent correlation with the cerebral stroke after adjustment for age, blood pressure and other coexisting factors. Significant and independent differences in cAIx measures were found between etiological stroke subtypes. Patients with atherothrombotic stroke had higher cAIx in comparison with patients of non-atherothrombotic and cardioembolic etiology. Patients with atherothrombotic stroke also had increased cfPWV in comparison to patients with other stroke subtypes, however, this correlation was not significant after adjustment for other bound variables.

Ischemic stroke patients had higher nighttime systolic and diastolic blood pressure and a decreased nocturnal blood pressure variability in comparison with the control group. In multiple logistic regression analysis, decreased variability of blood pressure was more common in ischemic cerebral stroke patients, independently of age, gender, pulse rate and mean systolic blood pressure in 24-h monitoring. In the ischemic cerebral stroke patients arterial stiffness was independently correlated with the short-term variability of systolic blood pressure. This correlation was not found in the control group. Interestingly, in stroke patients increased arterial stiffness correlated with increased short-term blood pressure variability, independently of age, pulse rate and mean blood pressure in the 24-h monitoring. This correlation was not found in the control group.

In univariate analysis, cfPWV was the only parameter significantly increased in patients with each of the assessed organ complications (leukoaraiosis, carotid atherosclerotic plaques, left ventricular hypertrophy, reduced glomerular filtration) in comparison to patients without these complications. This correlation was not found in case of cAIx, central and peripheral blood pressure. In multivariate analysis cfPWV correlated independently only with leukoaraiosis. Patients with subsequent stroke had significantly reduced aortic compliance in comparison with first stroke patients, also after adjustment for age and blood pressure.

On the basis of the results the following conclusions can be drawn:

1. In the acute phase of ischemic stroke indices of arterial stiffness are significantly increased. The strongest arterial stiffness parameter in the ischemic stroke patients is the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) – the direct indicator of aortic stiffness.
2. The highest central augmentation index (cAIx), the indirect indicator of large artery stiffness, was found in atherothrombotic stroke. There were no differences between the etiological stroke subtypes in case of cfPWV.
3. In the acute phase of ischemic stroke the reduction of short-term blood pressure variability was observed. The reduction was independent of the mean blood pressure and other hemodynamic factors.
4. In the ischemic stroke patients arterial stiffness was significantly and independently correlated with short-term blood pressure variability. This correlation was not found in the control group.
5. cfPWV was the best indicator of the subclinical organ damage in patients with ischemic stroke, in comparison with cAIx, cPP or pPP. Additionally, cfPWV was the only independent predictor of the leukoaraiosis in the stroke patients.
6. Aortic stiffness may have a significant impact on cerebrovascular disease progression in the ischemic stroke patients. However, further studies are needed to confirm this relation.