

Udar mózgu — możliwości efektywnego monitorowania

Zastosowanie kardiografii impedancyjnej, tonometrii aplanacyjnej oraz spirografii mózgowej

Stroke — a new approach to highly effective monitoring with the usage of the impedance cardiography, applanation tonometry and brain spirometry

Janusz Siebert¹,
Walenty Nyka²,
Bartosz Trzeciak¹,
Piotr Gutknecht¹,
Andrzej Molisz¹,
Małgorzata Świerkocka²,
Beata Siebert³,
Tomasz Wierzbą⁴

¹Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, Katedra Medycyny Rodzinnej
²Katedra Neurologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra Logopedii, Uniwersytetu Gdańskiego
⁴Katedra Fizjologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Leczenie ostrej fazy udaru mózgu napotyka liczne trudności. Śmiertelność wynosi ponad 20%. Istotną rolę odgrywają niewydolność krążenia, zaburzenia oddechowe, zaburzenia rytmu serca, choroby współistniejące, jak nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna. Do klasycznej oceny stanu klinicznego pacjenta należy monitorowanie ciepłoty ciała, częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, a także glikemii i utlenowania krwi. Standardowe postępowanie diagnostyczne może nie być wystarczające do właściwej reakcji terapeutycznej w odpowiedzi na dynamiczne zmiany układu krążenia zachodzące po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

Celem prezentowanej pracy jest wskazanie metod rozszerzających możliwości monitorowania poprzez nieinwazyjne badanie hemodynamiczne z zastosowaniem kardiografii impedancyjnej, analizę ciśnienia centralnego, monitorowanie funkcji oddechowej. Istnieją przesłanki badawcze sugerujące, że zastosowanie dodatkowych technik poprawi efektywność leczenia chorych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 87–107

słowa kluczowe: udar, system monitorowania, kardiografia impedancyjna, tonometria aplanacyjna, spirografia mózgowa

ABSTRACT

Treatment of the patients in the acute phase of stroke meets serious difficulties. The death rate is usually quite high, about 20%. The result of treatment is surely dependable on the coexisting diseases: hypertension, heart insufficiency, breath disturbances, arrhythmias, pulmonary embolism. Assessment of the clinical state of acute stroke patients consists usually of monitoring of: blood pressure, heart rate and rhythm, temperature, and levels of glucose and blood oxygenation. Dynamic changes in functioning

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 15 75, faks: (58) 349 15 76
e-mail: jsiebert@gumed.edu.pl

Rocznie na świecie występuje około 15 000 000 udarów, w tym ponad 1 000 000 udarów w Europie, a 70 000 w Polsce

Wczesna śmiertelność w przypadku udarów niedokrwiennych wynosi około 20%, a w przypadku udarów krwotocznych około 50%

of the vascular system are observed probably not effectively enough for prompt changes of the therapeutical decisions.

The aim of this article is to present a new approach to vast system of monitoring hyperacute stroke patients what would most probably influence the effectiveness and cost-effectiveness of the therapy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 2, 87–107

key words: stroke, monitoring system, impedance cardiography, applanation tonometry, brain spirometry

Udar mózgu (wg *World Health Organization* [WHO]) to nagłe wystąpienie ogniskowych lub globalnych zaburzeń czynności mózgu trwające ponad 24 godziny, spowodowane wyłącznie przez przyczyny naczyniowe, czyli związane z przepływem mózgowym krwi. Spośród wszystkich takich chorych u 80% stwierdzano udar niedokrwienny, u 15% krwotok śródmózgowy, u 5% krwotok podpajęczynówkowy, u mniej niż 1% krwotok śródczaszkowy w wyniku malformacji naczyniowej, a w 0,5–1% przypadków udar żylny.

W wyniku ostrego niedokrwienia mózgu rozwija się kaskada zdarzeń prowadząca do zawału. W czasie 15–90 sekund kolejno pojawiają się:

- niedobór glukozy (energii),
- niedobór tlenu,
- obrzęk mózgu,
- uwalnianie wolnych rodników.

Strefa zawału jest otoczona tak zwaną penumbłą. Można ją określić, stosując kryterium odwracalności procesu niedokrwienia. Obszar penumbry charakteryzuje się obniżeniem przepływu krwi do około 40–35% (40–30 ml/100 g/min), powodując zaburzenia funkcji elektrofizjologicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Dalsze obniżanie przepływu do 30–20 ml/100 g/min wywołuje istotne zaburzenia metabolizmu (energetyczne) OUN, a poniżej 15 ml/100 g/min — zmiany nieodwracalne (martwice mózgu).

Skala problemu jest duża. Rocznie na świecie występuje około 15 000 000 udarów, w tym ponad 1 000 000 udarów w Europie, a 70 000 w Polsce. Udary mózgu są jedną z głównych przyczyn śmiertelności, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. W niektórych krajach Europy (np. Anglia) udało się zmniejszyć zapadalność na udary mózgu, ale nadal stanowią one główną przyczynę trwałego inwalidztwa. Liczba zgonów z powodu udaru stale rośnie [1]. Według *WHO Regional Office for Europe* liczba zgonów na 100 000 rocznie z powodu chorób naczyń mózgowych w Europie przedstawia się różnie w wielu krajach — najniższą stwierdzano w:

- 1) Szwajcarii — 33,63,
 - 2) Francji — 37,99,
 - 3) Islandii — 46,23;
- najwyższą w:
- 1) Rosji — 306,61,
 - 2) Kirgistanie — 272,14,
 - 3) Rumunii — 224,77.

Polska z wynikiem 98,57 znajduje się w środku wyliczenia.

Wczesna śmiertelność w przypadku udarów niedokrwiennych wynosi około 20%, a w przypadku udarów krwotocznych około 50% [2]. W Polsce śmiertelność około-udarowa jest jednak dwukrotnie wyższa [3]. Wczesna śmiertelność w udarach niedokrwiennych jest zwykle spowodowana przez niewydolność krążenia, zaburzenia oddechowate, zaburzenia rytmu serca, choroby współistniejące lub powikłania udaru, na przykład

nadciśnienie tętnicze, zatory płucne, zapalenie płuc, hiperglikemię [4–7].

Następstwa udaru są wielorakie. Koszt leczenia udarów w Europie wynosi ponad 65 mld euro rocznie. Na ten efekt ekonomiczny składają się różne czynniki, w tym długotrwała hospitalizacja blokująca w szpitalach 20% ostrych łóżek oraz 25% łóżek długoterminowych. Udary są główną przyczyną długotrwałej niesprawności u dorosłych. Powodują utrwalony niedowład (50% chorych), zaburzenia koordynacji ruchowej (30%), afazję (30%), dyzartrię (20%), lęk i depresję (> 30%).

Ogólne zasady postępowania w udarze mózgu zakładają: wczesne rozpoznanie objawów, szybki transport do szpitala (Szpitalny Oddział Ratunkowy) oraz hospitalizację na oddziale udarowym.

Ze względu na niską świadomość społeczną istoty udaru mózgu aż 60% pacjentów odracza zgłoszenie się do szpitala, a w okresie terapeutycznym (ok. 2–3 godz.) zgłasza się tylko około 20% pacjentów [8–10]. Opóźnienie w dotarciu pacjentów z udarem niedokrwiennym do szpitala powoduje, że leczenie trombolityczne może być wdrożone tylko u 2–5% z nich.

Zgodnie z obowiązującymi standardami pacjent z udarem mózgu powinien być monitorowany od przyjazdu do szpitala. Klasyczna ocena stanu pacjenta musi się opierać na badaniu internistycznym i neurologicznym oraz uwzględniać monitorowanie: temperatury ciała, pracy serca, ciśnienia tętniczego, a także takie parametry jak poziom glikemii i stopień utlenowania krwi [11].

Niezwykle ważnym elementem oceny pacjenta jest dobrze zebrany, szczegółowy wywiad chorobowy. O wdrożeniu odpowiedniej terapii decydują informacje o przebiegach przez pacjenta chorobach (np. przemieszczający atak niedokrwienny, choroby serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, infekcje i używki) [12].

Neurologiczna ocena pacjenta musi uwzględniać ocenę kliniczną za pomocą standardowych testów (skala *National Institutes of Health Stroke Scale* [NIHSS]) [13].

Ukierunkowana terapia pacjentów z udarem zależy od wyniku badania tomograficznego mózgu. Jeśli wykluczone zostanie podejrzenie krwotoku mózgowego, można wszcząć procedury związane z wykonaniem trombolizy dożylniej (rtPA), którą można wykonać w okresie terapeutycznym do 4,5 godziny od zachorowania [14]. Pacjenci leczeni za pomocą trombolizy są narażeni na ryzyko wtórnego ukrwotoczenia zawału mózgu, dlatego rtPA może być podawany pod warunkiem rygorystycznego zachowania procedury leczenia [15].

Jeśli istnieją ograniczenia i przeciwwskazania uniemożliwiające wykonanie trombolizy dożylniej, a niedrożność dotyczy tętnicy środkowej mózgu, można wykonać trombolizę dotętniczną. Zabieg ten może być wykonany tylko w przygotowanych ośrodkach dysponujących odpowiednią aparaturą i wyszkolonym personelem [16, 17].

Wszyscy pacjenci z udarem mózgu powinni być poddani rehabilitacji już od pierwszej doby choroby. Wczesna rehabilitacja pacjentów po udarze powinna być nakierowana na poprawne ułożenie ciała (profilaktyka powikłań ze strony układu oddechowego i zakrzepowo-zatorowych, zapobieganie przykurczom i odleżynom), a w dalszych dniach na stopniowe przygotowanie do pionizacji ciała [18].

Leczenie pacjenta z udarem mózgu musi uwzględniać prewencję wtórną, którą należy wdrożyć w okresie leczenia szpitalnego, a następnie kontynuowana w warunkach domowych. Skuteczność prewencji zależy w dużej mierze od odpowiedniej edukacji pacjenta. Edukacja ta powinna rozpocząć się w trakcie leczenia w szpitalu, a następnie być kontynuowana w warunkach domowych. Pacjent i jego rodzina powinni otrzymać informacje o formach wsparcia ze strony per-



Wczesna śmiertelność w udarach niedokrwiennych jest zwykle spowodowana przez niewydolność krążenia, zaburzenia oddechowe, zaburzenia rytmu serca, choroby współistniejące lub powikłania udaru



Ogólne zasady postępowania w udarze mózgu zakładają: wczesne rozpoznanie objawów, szybki transport do szpitala (Szpitalny Oddział Ratunkowy) oraz hospitalizację na oddziale udarowym



U zdecydowanej większości (60–100%) pacjentów z udarem mózgu dochodzi do zaburzeń czynności elektrycznej serca

sonelu medycznego, opieki społecznej oraz organizacji pozarządowych [19].

Analizując główne przyczyny śmiertelności wczesnej, zwraca uwagę znaczny udział zaburzeń funkcji układu krążenia. Do tej pory jednym z najczęściej stosowanych elementów monitorowania układu sercowo-naczyniowego była kontrola ciśnienia tętniczego. Wyniki licznych badań wskazywały na trudności w stosowaniu kryterium ciśnienia jako markera wyboru terapii. Wydaje się, że obwodowe ciśnienie tętnicze stanowi pochodną wielu zmian w układzie regulacyjnym i układzie sercowo-naczyniowym. Stąd w ostatnim dużym badaniu randomizowanym nie uzyskano pozytywnego efektu stosowania terapii polegającej na regulacji ciśnienia tętniczego u chorych w ostrej fazie udaru (badanie SCAST).

Oczywiście praca ta nie zmienia zaleceń dotyczących ciśnienia tętniczego w prewencji pierwotnej i wtórnej.

UDAR MÓZGU — POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE

Dominującym obrazem klinicznym udaru mózgu jest rozległe spektrum zaburzeń neurologicznych, o długotrwałym, często utrwalonym przebiegu. W tle, nierzadko w sposób niezauważalny, dochodzi do drastycznych zmian ciśnienia tętniczego i zaburzeń czynności serca. Jakkolwiek zarówno nagły wzrost, jak i znaczny spadek ciśnienia tętniczego są *per se* częstą przyczyną udarów krwotocznych i niedokrwiennych mózgu, to z drugiej strony, w przebiegu udaru mózgu dochodzi do zasadniczego upośledzenia autoregulacyjnych mechanizmów przepływu mózgowego, czego skutkiem jest całkowite uzależnienie perfuzji mózgowej od obwodowego ciśnienia tętniczego [20]. Znaczący wzrost ciśnienia tętniczego jest najczęstszą odpowiedzią o charakterze homeostatycznym, która może utrzymywać się przez wiele dni, przyczyniając się do przeciążenia ciśnieniowego lewej komory serca.

Wieloośrodkowe badania kliniczne ujawniły, że u zdecydowanej większości (60–100%) pacjentów z udarem mózgu dochodzi do zaburzeń czynności elektrycznej serca, których przejawem są nieprawidłowości w zapisie EKG [21–24]. Dimant i Grob zaobserwowali, że u pacjentów po udarze mózgu częstość obniżenia odcinka ST, przedłużonego QT i migotania przedsionków jest 7–10-krotnie większa w porównaniu z dopasowaną wiekowo grupą referencyjną, a ponadto wykazali 2–4-krotnie częstsze występowanie odwróconego załamka T, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego i pobudzeń dodatkowych nadkomorowych i komorowych [22]. Di Pasquale i wsp. na podstawie 24-godzinnych zapisów holterowskich udokumentowali, że u ponad 90% pacjentów, którzy przebyli krwawienie podpajęczynówkowe, występowały incydenty zaburzeń rytmu serca, w szczególności w postaci zespołów pobudzeń dodatkowych komorowych (41%) i nadkomorowych (24%) oraz migotania przedsionków (8%) [21]. Zwiększona skłonność do arytmii i towarzyszące zaburzenia repolaryzacji mają istotne, niekorzystne implikacje rokownicze. Dane z metaanalizy przeprowadzonej w grupie 65 996 pacjentów, obejmującej 39 niezależnych badań klinicznych wskazują, że nagła śmierć sercowa jest drugą, po powikłaniach neurologicznych, przyczyną zgonu po udarze mózgu [25]. W okresie 3 miesięcy od udaru mózgu u co trzeciego pacjenta wystąpiły istotne incydenty sercowe, w tym zawał serca, które u 2–6% doprowadziły do nagłego zgonu, a istotnie zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowych utrzymuje się co najmniej przez 7 lat od udaru [26, 27]. Należy podkreślić, że zwiększone ryzyko krytycznych incydentów sercowych jest w znacznej mierze niezależne od współistniejącej choroby niedokrwiennej serca [28, 29], przy czym zaburzenia rytmu serca występują nieco częściej w udarach krwotocznych (zwłaszcza w krwawieniu podpajęczynówkowym) niż w uda-



Istotnie zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowych utrzymuje się co najmniej przez 7 lat od udaru

rach niedokrwienych [23, 30]. Zapewnienie optymalnej opieki wymaga rozróżnienia, czy zaburzenia sercowo-naczyniowe występujące po udarze mózgu są pochodną współistniejącej niewydolności wieńcowej lub niewydolności krążenia, czy też są konsekwencją ośrodkowej dysregulacji krążenia niezależnej od poprzedzającego czynnika sercowego. W praktyce to rozróżnienie bywa trudne, gdyż u większości pacjentów z udarem mózgu występowały wcześniejsze zaburzenia czynności serca. Niedobór dobrze udokumentowanych prób klinicznych, ukie-
runkowanych na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu konkretnej postaci udaru mózgu, nie pozwolił na wypracowanie powszechnie akceptowanych standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego [25].

Po udarze mózgu zazwyczaj dochodzi do zasadniczego przesterowania ośrodkowej regulacji krążenia, w tym autonomicznej kontroli czynności serca, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krytycznych arytmii [31, 32]. Niezależnie od lokalizacji i rozległości udaru oraz jego typu (niedokrwieny, krwotoczny) u zdecydowanej większości pacjentów dochodzi do zmniejszenia udziału komponentu przywspółczulnego tej regulacji, przy względnym lub najczęściej bezwzględnym wzroście udziału komponentu współczulnego. Wzmocniona aktywność współczulna ze zwiększonym uwalnianiem amin katecholowych przyczyniają się do powstania zaburzeń energetycznych w sercu. Wyrazem uszkodzenia kardiomiocytów w przebiegu udaru jest obserwowane podwyższenie markerowych enzymów uszkodzenia, w tym troponiny T [33, 34], potwierdzone echokardiograficznie cechy niewydolności lewej komory serca [28] oraz podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*) [23]. W obrębie serca powstają rozsiane ogniska martwicy kardiomiocytów, z tendencją do

rozwoju lokalnego włóknienia, co sprzyja zainicjowaniu zaburzeń rytmu serca oraz dalszemu postępującemu uszkodzeniu tkanki mózgowej [35] wskutek redukcji rzutu serca.

■ Poudarowe zmiany częstości akcji serca

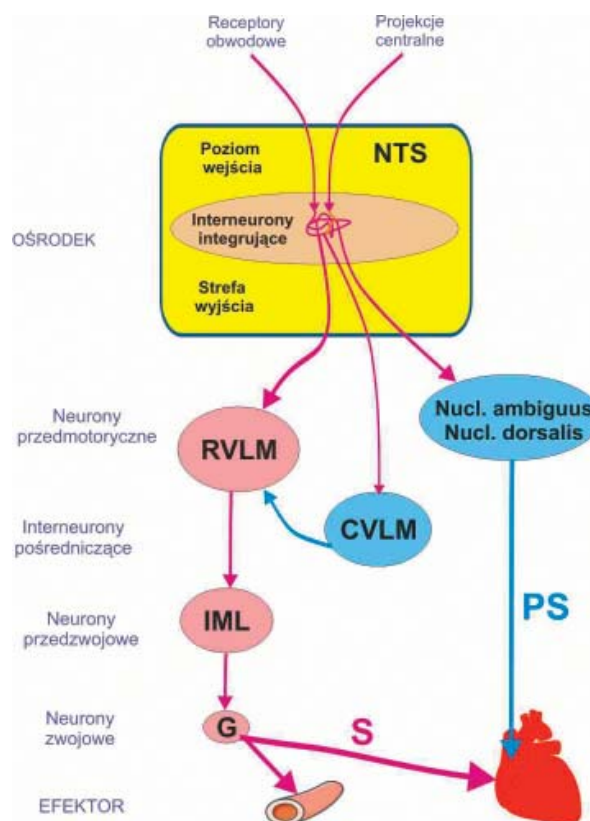
Po udarze mózgu może dochodzić zarówno do przyspieszenia, jak i zwolnienia rytmu serca. Kierunek zmian zależy od lokalizacji i typu udaru (niedokrwieny, krwotoczny) oraz dynamiki wzrostu ciśnienia śródczaszkowego w udarze krwotocznym. Przyspieszenie rytmu serca, ze zwiększoną skłonnością do pobudzeń dodatkowych i tachyarytmii występuje wskutek nadmiernego pobudzenia układu współczulnego [31, 36, 37]. Natomiast do zwolnienia częstości akcji serca, z asystolią włącznie, dochodzi w wyniku względnie selektywnego pobudzenia ośrodkowych struktur sterujących aktywnością dosercowych projekcji nerwu błędnego, zainicjowania odruchu Cushinga oraz obserwowanego rzadziej zahamowania ośrodkowego pobudzenia współczulnego [38–40].

■ Organizacja strukturalna odruchowej kontroli układu krążenia

Powszechnie przyjmuje się, że zaburzenia neurogennej i neurohumoralnej regulacji krążenia wywołane udarem mózgu odgrywają kluczową rolę w występowaniu krytycznych incydentów sercowo-naczyniowych, aczkolwiek znaczenie uszkodzenia poszczególnych elementów ośrodkowego układu regulacyjnego nadal wzbudza wątpliwości. Ośrodkowa regulacja krążenia opiera się na skomplikowanej sieci neuronalnej, obejmującej liczne neurony zlokalizowane w obrębie pnia mózgu: w rdzeniu przedłużonym i moście, w licznych obszarach podkorowych, a także w korze mózgu. Złożona sieć projekcji tych neuronów tworzy interaktywny układ wzajemnych współzależnych powiązań wyznaczających długo-



Po udarze mózgu może dochodzić zarówno do przyspieszenia, jak i zwolnienia rytmu serca. Kierunek zmian zależy od lokalizacji i typu udaru oraz dynamiki wzrostu ciśnienia śródczaszkowego



Rycina 1. Uproszczony model organizacji odruchów układu krążenia; G — zwój współczulny; S — włókna współczulne; PS — włókna przyspółczulne. Wyjaśnienia pozostałych skrótów w tekście. Czerwone strzałki oznaczają wpływy pobudzające, niebieskie — hamujące

**”
Kluczowym ośrodkiem sterującym regulacją układu sercowo-naczyniowego jest rozległe jądro pasma samotnego nerwu błędnego**

falowe i chwilowe wzorce rytmu serca i oporu naczyniowego, powiązane z rytmem oddechowym.

Kluczowym ośrodkiem sterującym regulacją układu sercowo-naczyniowego jest rozległe jądro pasma samotnego nerwu błędnego (NTS, *nucleus tractus solitarius*), które rozpoczyna się w górnej części mostu i przebiega wzdłuż niemal całego rdzenia przedłużonego (ryc. 1). Z punktu widzenia czynnościowego w obrębie NTS można wyróżnić: a) umowną strefę wejścia, do której dochodzą włókna aferentne z receptorów obwodowych: baroreceptorów tętniczych, chemoreceptorów obwodowych i mechanoreceptorów obszaru sercowo-płucnego; b) strefę integracji oraz c) strefę wyjścia. Neurony NTS otrzymują ponadto liczne projekcje z wyższych pięter mózgowia, w tym z wybranych obszarów kory mózgu. Włókna eferentne wychodzące z NTS kierują się do

neuronów współczulnych w jądrze pośrednio-bocznym rdzenia kręgowego (IML, *nucleus intermediolateralis*) oraz do jądra dwuznacznego (*nucleus ambiguus*) i jądra grzbietowego (*nucleus dorsalis*) nerwu błędnego. Stację pośredniczącą toru współczulnego, o charakterze integrującym także projekcje z innych obszarów mózgu, tworzą tak zwane neurony przedmotoryczne, zlokalizowane w przednim dolno-bocznym obszarze rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventral lateral medulla*). Pobudzenie rdzeniowych neuronów współczulnych (IML) powoduje obkurczenie mięśniówki gładkiej naczyń ze wzrostem ciśnienia tętniczego (komponent naczyniowy) oraz zwiększenie kurczliwości i rytmu serca (komponent sercowy). Aktywacja neuronów jądra dwuznacznego i jądra grzbietowego nerwu powoduje pobudzenie dosercowych włókien nerwu błędnego, czego wymiernym efektem jest zwolnienie ryt-

mu serca i zahamowanie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Projekcje do jądra grzbietowego i dwuznacznego wywierają dominujący — hamujący wpływ na serce przy zatrzymaniu ruchów oddechowych oraz podczas hiperkapni.

Przy pobudzeniu baroreceptorów tętniczych spowodowanym wzrostem ciśnienia tętniczego dochodzi do aktywacji połączeń nerwowych pomiędzy NTS i obszarem CVLM (*caudal ventral lateral medulla*), zlokalizowanym w tylnym dolno-bocznym obszarze rdzenia przedłużonego. Neurony CVLM, które w standardowych warunkach wykazują toniczną aktywność proporcjonalną do aktualnego ciśnienia tętniczego, hamują neurony przedmotoryczne RVLM, co ogranicza dosercową i donaczyniową aktywność współczulną. Wzrost ciśnienia tętniczego aktywuje neurony CVLM, co przyczynia się do odruchowej relaksacji obwodowych naczyń tętniczych i do zwolnienia rytmu serca. Towarzyszące pobudzenie dosercowych włókien przywspółczulnych pogłębia efekt kardiodepresyjny.

■ **Odruchowa bradykardia w przebiegu udaru mózgu**

Wzrost ciśnienia śródczaszkowego wywołany wynaczynieniem krwi w obrębie czaszki lub obrzękiem mózgu rozwijającym się w obszarze objętym udarem niedokrwiennym mózgu często prowadzi do opisanego przez Cushinga odruchowego wzrostu ciśnienia tętniczego z towarzyszącą bradykardią oraz ze zwolnieniem lub zatrzymaniem oddechu. Uzasadnienie tej odpowiedzi opiera się na jednej z najstarszych teorii współczesnej fizjologii, hipotezie Monro-Kellie, wypracowanej na przełomie XVIII i XIX wieku przez dwóch szkockich lekarzy: Aleksandra Monro i jego ucznia Georga Kellie. W myśl tej hipotezy na stałą objętość przestrzeni wewnątrzczaszkowej składają się: objętość tkanki mózgowej zajmująca przeciętnie około 80% jamy czaszki, objętość krwi (12%) i płyn mózgowo-rdze-

niowy (8%). Wzrost objętości któregoś z tych składników odbywa się kosztem dwóch pozostałych. Przy wynaczynieniu krwi w obrębie czaszki dochodzi nieuchronnie do ucisku tkanki mózgowej i naczyń krwionośnych przez przyrost objętości krwi. Mechanizmem przeciwdziałającym zapadnięciu lokalnych naczyń tętniczych wskutek ucisku otaczającej tkanki mózgowej jest odruchowy wzrost ciśnienia tętniczego. Wtórny odruchową reakcją na ten wzrost jest zwolnienie rytmu serca, indukowane pobudzeniem baroreceptorów tętniczych. Sposób odpowiedzi sercowo-naczyniowej na wzrost ciśnienia śródczaszkowego zależy od lokalizacji uszkodzenia oraz dynamiki i wielkości wzrostu tego ciśnienia. Przy niepowikłanych wtórnym krwawieniem udarach niedokrwiennych najczęściej nie ma warunków do wywołania odruchu Cushinga. Obserwacje kliniczne wskazują, że odruch Cushinga występuje stosunkowo często przy udarach krwotocznych mózgu związanych ze znaczącym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego o niezbyt dużej dynamice — jest często obserwowany przy stopniowo narastającym krwaku podtwardówkowym oraz w narastającym obrzęku mózgu [29].

■ **Lateralizacja mechanizmów odruchowej kontroli układu krążenia**

Badania eksperymentalne na zwierzętach z wykorzystaniem lezji doświadczalnych, punktowej stymulacji elektrycznej, celowanego podawania środków farmakologicznych [40–42] oraz obserwacje pacjentów po udarze mózgu oraz po zabiegach neurochirurgicznych [30, 37, 43, 44] ujawniły zróżnicowany udział obu półkul mózgu w regulacji rytmu serca oraz w regulacji ciśnienia tętniczego. Prawa półkula mózgu odgrywa najczęściej kluczową rolę w sterowaniu napędem współczulnym, zaś lewa półkula dominuje w kontrolowaniu aktywności dosercowych włókien nerwu błędnego [38]. Dlatego przy udarach lewostronnych wzrasta ryzyko

”
Wzrost ciśnienia śródczaszkowego prowadzi do odruchowego wzrostu ciśnienia tętniczego z towarzyszącą bradykardią oraz ze zwolnieniem lub zatrzymaniem oddechu

hiperaktywacji układu współczulnego i nadmiernego pobudzenia układu krążenia. Udary lewej półkuli mózgu korelują ze zwiększonym ryzykiem krytycznych incydentów sercowych i z większym o 45% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowych [45].

■ **Obszary mózgu, których uszkodzenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krytycznych incydentów sercowo-naczyniowych**

Wyniki licznych badań eksperymentalnych i klinicznych wykazały, że reakcje zachodzące w podstawowych łukach odruchowych regulacji krążenia z udziałem jąder pasma samotnego, dwuznacznego i grzbietowego nerwu błędnego, a także neuronów rdzenia przedłużonego zlokalizowanych w RVLM i CVLM są w istotny sposób modulowane przez projekcje neuronów podwzgórzowych oraz projekcje pobudzające i hamujące z różnych obszarów kory mózgu. Udokumentowano, że uszkodzenie 4 obszarów korowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krytycznego incydentu sercowo-naczyniowego. Są to: kora wyspy (*insula*), kora ciemieniowa, przednia część płata skroniowego i brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa (VMPFC, *ventromedial prefrontal cortex*; ryc. 2).



Rycina 2. Modulacja napędu współczulnego przez okolice kory mózgu, których uszkodzenie w wyniku udaru wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nagłych zgonów sercowych. Czerwone strzałki czerwone oznaczają wpływy pobudzające, niebieskie — hamujące. Uszkodzenie wyszczególnionych obszarów kory mózgu zlokalizowanych w lewej półkuli mózgu wiąże się z większym ryzykiem nadmiernej aktywacji dosercowych włókien współczulnych i nagłych zaburzeń rytmu serca. Wyjaśnienia skrótów w tekście

Kora wyspy integruje zarządzanie pamięcią i emocjami w układzie limbicznym z podkorowymi neuronami sterującymi układem krążenia, a w szczególności komponentem współczulnym tej regulacji. Uważa się, że prawa kora wyspy jest nadrzędnym ośrodkiem napędu współczulnego, podczas gdy lewa odgrywa także znaczącą rolę w generowaniu tonicznej aktywności przywspółczulnej. Bezpośrednio po udarze mózgu obejmującym korę wyspy obserwowano wyraźne zmniejszenie wyznaczników zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*; całkowita moc widma i jego składowe) [37]. Wielomiesięczne obserwacje wskazują na istotnie większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowych (zawał serca, nagły zgon) przy udarze lewostronnym kory wyspy w porównaniu z analogicznymi zmianami prawostronnymi [44, 46, 47], czemu towarzyszą zwiększenie aktywności współczulnej i biochemiczne cechy uszkodzenia serca (troponina T). Z kolei w udarach obejmujących prawą korę wyspy często dochodzi do bradykardii ze spadkiem ciśnienia tętniczego [48].

Dolna część kory ciemieniowej przylegająca do wyspy pełni funkcję buforującą pobudzający wpływ kory wyspy na napęd współczulny. Jej uszkodzenie powoduje odhamowanie kory wyspy. W porównaniu ze stroną kontralateralną udary lewego płata ciemieniowego wiążą się z ponad 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia krytycznych incydentów sercowych [49]. Udar obejmujący lewy płat ciemieniowy powoduje długofalowy wzrost aktywności dosercowych włókien współczulnych. Czynnikiem rokowniczo niekorzystnymi są: stopniowo narastające stężenie noradrenaliny w osoczu, wzrost ciśnienia tętniczego z zanikiem jego nocnego spadku [50, 51], a także zmniejszenie zmienności rytmu serca, z ograniczeniem udziału komponentu przywspółczulnego [46]. Zatem pacjenci w udarem obejmującym lewą wyspę i/lub lewy płat ciemieniowy wymagają szczególnie starannej systematycznej

opieki medycznej i odpowiedniego leczenia prewencyjnego.

W badaniach neurofizjologicznych ujawniono, że przedni płąt skroniowy przyczynia się do zwiększenia udziału komponentu współczulnego w autonomicznej regulacji rytmu serca [48]. Uszkodzenia tego płata, w tym udary mózgu obejmujące przednią część płata skroniowego, wiążą się z redukcją dosercowej aktywności współczulnej i ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa poudarowej tachyarytmii. Znacząco wzrasta natomiast ryzyko wystąpienia głębokiej bradykardii i asystolii, niepoprzedzonych wcześniejszymi objawami prodromalnymi. Prawdopodobieństwo wystąpienia krytycznych zaburzeń rytmu serca wzrasta w przypadku poudarowych napadów padaczkowych [39], które są często związane z dysfunkcją odruchu z baroreceptorów tętniczych i ze wzrostem ciśnienia tętniczego. Podwyższone ciśnienie tętnicze dodatkowo sprzyja odruchowej bradykardii i zwiększa ryzyko nagłego zatrzymania akcji serca [40, 52].

Brzuszo-przyśrodkowa kora przedczołowa w istotnym stopniu wyłumia wpływ bodźców emocjonalnych na odpowiedzi sercowe [53]. Udary obejmujące prawą VMPFC wiążą się ze zwiększonym ryzykiem gwałtownego wzrostu ciśnienia w odpowiedzi na pobudzenie emocjonalne z towarzyszącą tachykardią [49].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE W UDARZE

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Wysokie ciśnienie tętnicze występuje u około 70% chorych w ostrej fazie udaru [54]. Do jego potencjalnych przyczyn należą: obrzęk mózgu, nadmierna aktywacja układu współczulnego, a także mechanizmy kompensacyjne wywołane przez niedokrwioną tkankę mózgową [55, 56]. Postępowanie hipotensyjne jest powszechnie przyjmowane zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu. Oczywista jest również konieczność

monitorowania wartości ciśnienia tętniczego u chorych dotkniętych udarem mózgu. Znaczne kontrowersje budzi jednak postępowanie w fazie ostrej udaru, a zwłaszcza w jego pierwszych godzinach.

W okresie przed- oraz wczesnoszpitalnym postępowanie jest uzależnione od typu udaru oraz wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego [54]. U pacjentów z udarem krwotocznym zalecane jest utrzymywanie ciśnienia tętniczego na poziomie 180/110 mm Hg. U pacjentów z udarem niedokrwiennym ciśnienie powinno być obniżane dopiero, gdy jego wartość przekroczy 220/120 mm Hg (najczęściej stosuje się labetalol lub urapidil *i.v.*). Dążenie do niższych wartości ciśnienia jest wskazane w przypadku współistnienia zawału serca, niewydolności serca, niewydolności nerek oraz rozwarstwienia aorty. W postępowaniu szpitalnym obniżanie ciśnienia tętniczego u pacjentów dotkniętych udarem nie jest zalecane u wszystkich chorych, ponieważ wysokie ciśnienie zapewnia prawidłową perfuzję mózgową w obszarze z upośledzoną na skutek udaru autoregulacją mózgową [57]. Jego nadmierne obniżanie może prowadzić do poszerzenia zawału mózgu. Istnieją rozbieżności w wynikach badań oceniających rokowanie w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego w pierwszej dobie po wystąpieniu udaru. W metaanalizie przeprowadzonej w 2004 roku na podstawie 32 badań klinicznych dowiedziono, że we wszystkich rodzajach udaru wzrost ciśnienia skurczowego, rozkurczowego lub średniego wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu, pogorszenia stanu neurologicznego lub niepełnosprawności [55, 58]. Są doniesienia o korzystnym wpływie podwyższania ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru. Dotyczą one jednak z reguły ściśle określonych grup chorych [59, 60]. Ciśnienie tętnicze obniża się samoistnie w ciągu kilku dni od incydentu mózgowego u 60% pacjentów [57]. Leczenie hipotensyjne należy wdrażać, jeśli ciśnienie tętnicze



Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu

jest wyższe od 185/105 mm Hg w udarze krwotocznym, 180/105 mm Hg w udarze niedokrwiennym w przypadku stosowania leczenia trombolitycznego oraz 220/120 mm Hg w udarze niedokrwiennym bez leczenia trombolitycznego [54, 61, 62]. Zaleca się obniżanie ciśnienia o nie więcej niż 20% [62]. W ostrej fazie udaru stosuje się labetalol, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora angiotensyny II oraz nitraty. Nie zaleca się stosowania szybko działających pochodnych dihydropirydyny — ze względu na szybki spadek ciśnienia, większości α_2 -agonistów i α_1 -antagonistów — ze względu na ryzyko wywołania hipotonii ortostatycznej, a także β -adrenolityków i diuretyków, zarówno tiazydowych, jak i pętlowych — ze względu na dowiedziony niekorzystny bądź obojętny wpływ na rokowanie [55]. W badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors* (ACCESS) w rocznej obserwacji stwierdzono prawie dwukrotne zmniejszenie śmiertelności i częstości występowania incydentów naczyniowych u osób otrzymujących kandesartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pomimo braku istotnych różnic w wysokości ciśnienia tętniczego [63]. Do leków zalecanych przez *European Stroke Initiative* (EUSI) w leczeniu udaru niedokrwiennego i krwotocznego należą: labetalol, urapidil, nitrogliceryna, kaptopril i w niektórych sytuacjach klinicznych nitroprusydek sodu [62].

Jak wspomniano, leczenie hipotensyjne ma ogromne znaczenie w prewencji pierwotnej udaru mózgu. Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym, ale również najłatwiej modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe są traktowane jako niezależne czynniki ryzyka. Obniżenie pierwszego z nich o 10–12 mm Hg zmniejsza zapadalność na udar i śmiertelność z powodu udaru o około 20%, a obniżenie drugiego o 5–7 mm Hg zmniejsza zapadalność na udar o około

40% [54]. Są prowadzone badania oceniające celowość postępowania hipotensyjnego w profilaktyce pierwotnej udaru mózgu. W badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) wykazano, że obniżenie ciśnienia skurczowego u osób po 60. roku życia zmniejsza częstość występowania udarów o 36%, natomiast w badaniu *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) ustalono wskazania do wdrożenia leczenia hipotensyjnego u osób po 75. roku życia z udarem niedokrwiennym w wywiadzie [64]. Wyniki badań z całodobowym pomiarem ciśnienia wykazały, że osoby z nadmiernym nocnym spadkiem ciśnienia (> 20%) są istotnie bardziej narażone na wystąpienie udaru niedokrwiennego, natomiast osoby bez takiego spadku są zagrożone w większym stopniu wystąpieniem udaru krwotocznego [65]. Zaleca się utrzymywanie ciśnienia tętniczego na poziomie poniżej 140/90 mm Hg, a u osób z cukrzycą poniżej 135/80 mm Hg. Stosowane są metody niefarmakologiczne, jak utrzymywanie prawidłowej masy ciała, ograniczenie podaży soli kuchennej, regularny wysiłek fizyczny, unikanie tytoniu i nadmiaru alkoholu, a także leczenie farmakologiczne. W prewencji pierwotnej zalecane są β -adrenolityki, leki moczopędne, antagoniści wapnia oraz inhibitory ACE. Do tej pory przeprowadzono niewiele badań porównujących działanie różnych leków hipotensyjnych. W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint Reduction* (LIFE) wykazano zmniejszenie liczby udarów u osób obciążonych nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory leczonych losartanem w porównaniu z atenololem [66]. W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial* (VALUE) nie udało się potwierdzić hipotezy o przewadze walsartanu nad amlodipiną pod kątem obniżania śmiertelności ogólnej, niewydolności serca oraz incydentów mózgowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-



Leczenie hipotensyjne ma ogromne znaczenie w prewencji pierwotnej udaru

-naczyniowym [55, 67]. W badaniu *JIKEI Heart* zaobserwowano korzyści u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i niewydolnością serca leczonych tradycyjnymi metodami i walsartanem w porównaniu z grupą leczoną samymi metodami tradycyjnymi [68]. Mimo porównywalnego działania hipotensyjnego, grupy różniły się częstością występowania incydentów mózgowo-naczyniowych na korzyść walsartanu. Również w badaniu *Study on Condition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* wykazano mniejszą częstość niezakończonych zgonem udarów mózgu w grupie leczonej kandesartanem w porównaniu z grupą leczoną hydrochlorotiazylem [69]. Wyniki przytoczonych badań sugerują korzystne działanie leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), skutkujące zmniejszeniem częstości występowania incydentów mózgowo-naczyniowych [55].

W prewencji wtórnej potwierdzoną skuteczność mają leki moczopędne oraz inhibitory ACE [54], a w ostatnim czasie największe nadzieje wiąże się z lekami blokującymi receptor angiotensyny II [55]. Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania ponownego udaru u pacjentów otrzymujących indapamid (badanie *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study [PATS]*) [70], perindopril z indapamidem (badanie *PROGRESS*) [64], ramipril (badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE]*) [71]. Stwierdzono, że obniżanie ciśnienia powoduje korzystny efekt w prewencji wtórnej w odniesieniu nie tylko do chorych z nadciśnieniem, ale również do pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Zgodnie z wytycznymi *European Society of Hypertension (ESH)* z 2007 roku w prewencji wtórnej najistotniejsze jest uzyskanie redukcji ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, natomiast mniejsze znaczenie ma rodzaj terapii [72]. Wiele wyników badań wskazuje jednak na dodatkowe korzyści płynące ze stosowania inhibitorów receptora angioten-

syny II. Postuluje się, że korzystny wpływ w zakresie prewencji wtórnej udaru wynika nie tylko z blokady receptora AT₁, ale również z pobudzenia receptora AT₂ przez nadmiar angiotensyny II. W badaniu *Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES)* [73] wykazano przewagę eprosartanu nad nitrendipiną w prewencji wtórnej udaru. Zmniejszenie liczby powtórnych udarów zaobserwowano u pacjentów przyjmujących walsartan (badanie *JIKEI Heart*) [68], a także u pacjentów otrzymujących kandesartan (badanie *SCOPE*) [69].

Odmienne wyniki od cytowanych wcześniej badań przyniosło zakończone, opublikowane w lutym 2011 roku, badanie *The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST)* [74]. Grupę 2029 pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym lub krwotocznym poddano 7-dniowemu leczeniu kandesartanem lub placebo. Pomimo niższych wartości ciśnienia w czasie leczenia w grupie otrzymującej kandesartan, w 6-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono istotnej przewagi kandesartanu nad placebo (oceniano zmniejszenie śmiertelności z powodów naczyniowych, obniżenie częstości zawałów serca i udarów mózgu). W porównaniu z placebo kandesartan zwiększał ryzyko zaburzeń funkcjonalnych ocenianych w skali Rankina. Wyniki *SCAST*, sprzeczne z częścią wyników wcześniejszych badań, sugerują konieczność dalszych analiz, mających na celu ocenę rzeczywistego znaczenia antagonistów receptora angiotensyny II, a także innych leków hipotensyjnych zarówno w leczeniu, jak i w prewencji udarów mózgu.

Wydaje się, że inna technika analizy ciśnienia tętniczego, polegająca na kalkulacji tak zwanego ciśnienia centralnego (w aorcie) z uwzględnieniem wskaźnika wzmocnienia oraz szybkości propagacji fali tętna, może mieć zastosowanie w monitorowaniu chorych z udarem.



Technika analizy ciśnienia tętniczego, polegająca na kalkulacji tak zwanego ciśnienia centralnego (w aorcie) z uwzględnieniem wskaźnika wzmocnienia oraz szybkości propagacji fali tętna, może mieć zastosowanie w monitorowaniu chorych z udarem



Wskaźnik wzmocnienia jest obliczany jako iloraz wzmocnienia amplitudy fali do wartości ciśnienia tętna w aorcie

TONOMETRIA APLANACYJNA

Pojęcie tonometrii aplanacyjnej jest zwykle kojarzone z techniką stosowaną w okulistyce, służącą pomiarowi ciśnienia śródgałkowego. Tą samą nazwą jest jednak również określana metoda umożliwiająca ocenę ciśnienia panującego w aorcie w sposób nieinwazyjny. Istnieje wiele przesłanek wskazujących na istotną przewagę oceny ciśnienia centralnego nad tradycyjnym pomiarem ciśnienia obwodowego.

Ciśnieniem centralnym jest nazywane to panujące w lewej komorze serca oraz w aorcie (ciśnienie w aorcie ma inną wartość niż ciśnienie w lewej komorze, jednak nazwa ta odnosi się do obu tych wartości, w odróżnieniu od ciśnienia obwodowego panującego w tętnicach obwodowych). Punktem wyjścia dla jego oceny na szeroką skalę było badanie *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), będące częścią projektu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Głównym celem badania ASCOT była prospektywna ocena dwóch terapii hipotensyjnych [75, 76]. Jedną z grup pacjentów otrzymywała leczenie oparte na atenololu, drugą na amlodipinie. Celem badania CAFE była ocena wpływu podawanych leków na wysokość ciśnienia panującego w aorcie oraz ciśnienia w tętnicy ramiennej. Wykazano, że mimo podobnego obniżania ciśnienia obwodowego, leki w odmienny sposób wpływały na wysokość ciśnienia centralnego. Ciśnienie w aorcie było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych amlodipiną, w stosunku do grupy leczonej atenolem.

W badaniu CAFE wykorzystano możliwości, jakie daje tonometria aplanacyjna. Ocena parametrów ciśnienia centralnego jest dokonywana na podstawie analizy fali tętna (PWA, *pulse wave analysis*), zwykle z tętnicy ramiennej. Parametry te w rzeczywistości nie są mierzone, a obliczane. Stało się to możliwe dzięki obserwacji ścisłej determinacji wysokości ciśnienia centralnego

przez ciśnienie obwodowe. Do wielkości otrzymywanych z pomiaru techniką tonometrii aplanacyjnej należą typowe wskaźniki ciśnienia, jak ciśnienie skurczowe, rozkurczowe czy ciśnienie tętna w aorcie, a także dwa parametry typowe dla tonometrii aplanacyjnej — wskaźnik wzmocnienia (AI, *augmentation index*) oraz szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*). Pierwszy z nich ilustruje wysokość fali odbicia, odpowiedzialnej za podwyższanie ciśnienia panującego w tętnicach oraz w lewej komorze serca. Fala tętna (wypadkowa) powstaje ze złożenia dwóch fal składowych — fali pierwotnej generowanej przez kurczący się mięsień sercowy oraz fali odbitej. Wskaźnik wzmocnienia jest obliczany jako iloraz wzmocnienia amplitudy fali do wartości ciśnienia tętna w aorcie [77, 78]. Fala pierwotna przemieszcza się wzdłuż naczyń w kierunku obwodowym. Gdy trafia do naczyń oporowych, znaczna jej część się odbija, tworząc falę odbitą, która przemieszcza się wstecznie w kierunku serca. Fala ta nakłada się na falę pierwotną, tworząc falę wypadkową. Jest to zjawisko fizjologiczne, jednak w zależności od jakości tętnic, ma różne znaczenie kliniczne [79]. U młodych, zdrowych osób tętnice są elastyczne, co w istotny sposób kompensuje wysokość pierwotnej fali tętna. Fala ta przemieszcza się powoli wzdłuż naczyń (niska wartość PWV), w związku z czym dociera późno do naczyń oporowych. Fala odbita również dociera późno do aorty i lewej komory, w związku z czym trafia na moment rozkurczu. To korzystna sytuacja, w której podwyższone jest ciśnienie rozkurczowe, ciśnienie tętna ma niewielką wartość, a AI jest ujemny bądź zbliżony do zera. U starszych osób, zwłaszcza z zaawansowaną miażdżycą, tętnice są sztywne, w związku z czym PWV jest znaczna, fala odbita dociera szybko do serca, podwyższając ciśnienie skurczowe. Jest to niekorzystna sytuacja, w której znaczne wartości osiąga ciśnienie tętna centralnego oraz AI.

Technika pomiaru ciśnienia centralnego za pomocą tonometru aplanacyjnego jest bardzo prosta. Na ramię pacjenta zakłada się mankiety podobny do tradycyjnego mankietu do pomiaru ciśnienia. Wprowadzane są dane pacjenta, takie jak wzrost, masa ciała, data urodzenia, płeć oraz ewentualny fakt palenia tytoniu. Dane te są wykorzystywane jako parametry we wzorze do obliczenia ciśnienia centralnego na podstawie analizy fali tętna obwodowego. Wykonanie badania nie powinno stanowić problemu ani dla lekarza, ani dla samego pacjenta, a jego wyniki, jak pokazuje badanie CAFE, wydają się konkurencyjne w stosunku do tradycyjnego pomiaru ciśnienia. Można się spodziewać dalszego upowszechnienia metody zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej (ryc. 3) [77].

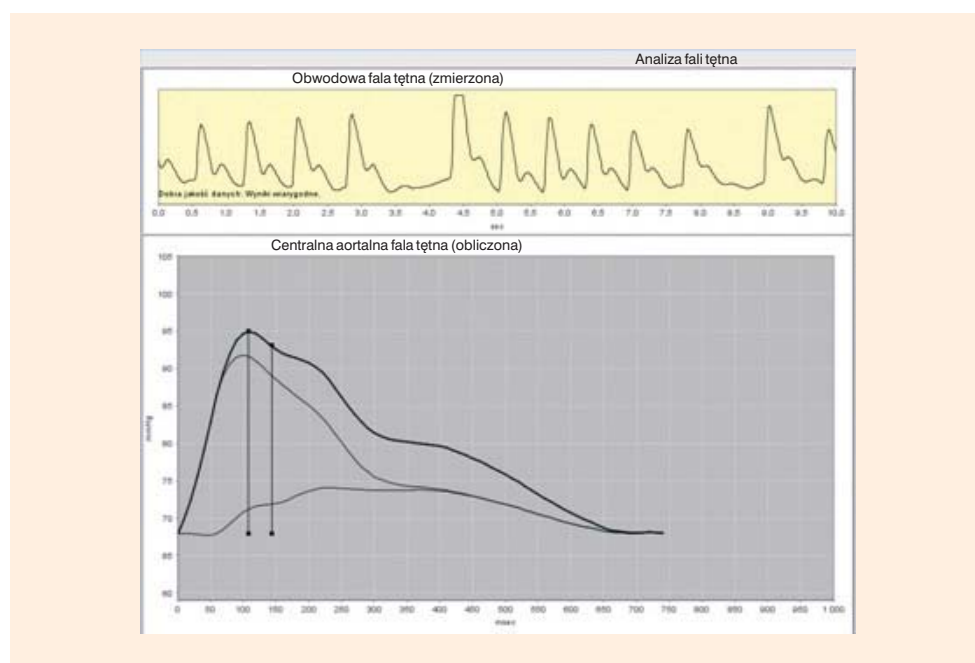
O ile tonometria aplanacyjna dostarcza wielu ciekawych obserwacji, o tyle problem automatycznej analizy zmian hemodynamicznych w obrębie centralnego i obwodowego

układu krążenia nadal pozostaje nierozwiązany. Doświadczenie autorów niniejszej pracy wskazuje, że metoda zastosowana do takiego celu musi być metodą powtarzalną, pozwalającą na pomiary tendencji zmian zachodzących w układzie krążenia, nieinwazyjną, automatyczną lub półautomatyczną oraz o krótkiej krzywej uczenia badającego. Wydaje się, że te wymagania spełnia kardiografia impedancyjna.

KARDIOGRAFIA IMPEDANCYJNA

Postęp medycyny w leczeniu chorób układu krążenia paradoksalnie zwiększa liczbę chorych przewlekłe wymagających terapii precyzyjnie dopasowanej do stanu klinicznego. Istnieje duża potrzeba wdrożenia rozszerzonej, taniej i powtarzalnej metody oceny stanu hemodynamicznego pacjenta z chorobami układu sercowo-naczyniowego w celu lepszej okresowej oceny terapii. Takie cechy ma kardiografia impedancyjna, z powodzeniem stosowana między innymi u pacjentów po implanta-

”
Technika pomiaru ciśnienia centralnego za pomocą tonometru aplanacyjnego jest bardzo prosta



Rycina 3. Analiza fali tętna u 26-letniego mężczyzny (materiał własny otrzymany z aparatu Mobilograph firmy IEM). Wskaźnik wzmocnienia (AI) u tego pacjenta jest ujemny — ciśnienie po interferencji fali odbitej ma wartość mniejszą od ciśnienia generowanego przez lewą komorę. Szybkość fali tętna (PWV) równa 4,1 m/s znajduje się w zakresie wartości prawidłowych (badania własne)



W kardiografii impedancyjnej zmiany oporu elektrycznego (impedancji) klatki piersiowej zachodzące podczas przepływu prądu zmiennego o wysokich częstotliwościach w czasie trwania cyklu serca wykorzystuje się do obliczenia wielu wskaźników hemodynamicznych



Początki kardiografii impedancyjnej datuje się na lata 30. ubiegłego stulecia. Rozwój i wdrożenie techniki przyspieszyło wykorzystanie kardiografii impedancyjnej przez NASA, między innymi w programie kosmicznym APOLLO

cji stymulatorów serca, chorych z niewydolnością serca czy z opornym nadciśnieniem tętniczym [80, 81].

W kardiografii impedancyjnej zmiany oporu elektrycznego (impedancji) klatki piersiowej zachodzące podczas przepływu prądu zmiennego o wysokich częstotliwościach w czasie trwania cyklu serca wykorzystuje się do obliczenia wielu wskaźników hemodynamicznych. Jest to metoda nieinwazyjna, powtarzalna, pozwalająca na obserwację zmian tendencji parametrów hemodynamicznych w układzie krążenia w różnych stanach klinicznych [82, 83].

Początki kardiografii impedancyjnej datuje się na lata 30. ubiegłego stulecia. Rozwój i wdrożenie techniki przyspieszyło wykorzystanie kardiografii impedancyjnej przez NASA, między innymi w programie kosmicznym APOLLO, od lat 60. [84].

Dzięki rozwojowi technologicznemu możliwa była miniaturyzacja sprzętu, a postęp w produkcji procesorów umożliwiający ogromny wzrost mocy obliczeniowej pozwolił na wyliczenie parametrów hemodynamicznych w czasie rzeczywistym podczas badania pacjenta. Informacje, jakie można uzyskać za pomocą kardiografii impedancyjnej, stanowią uzupełnienie innych badań obrazowych, na przykład echokardiografii czy próby wysiłkowej [85]. Kardiografia pozwala zmniejszyć częstość wykonywania badań inwazyjnych (termodylucji) oraz umożliwia ocenę rokowania w progresji niewydolności serca [86–89].

Warto zaznaczyć, że samo przygotowanie pacjenta do badania i jego wykonanie trwa krótko i nie wymaga obecności wyższego personelu medycznego.

Wskaźniki, które można uzyskać za pomocą tej metody, informują o: stanie nawodnienia pacjenta — zawartości płynu w klatce piersiowej (TFC, *thoracic fluid content*); funkcji mięśnia sercowego jako pompy — pracy lewej komory (LCW, *left cardiac work*), objętości wyrzutowej (SV, *stroke vo-*

lume), wskaźnik akceleracji (ACI, *acceleration index*), wskaźnik kurczliwości Heathera (HI, *Heather index*), wskaźnik kurczliwości mięśnia sercowego (LVET, *left ventricular ejection time*); pozwalają ocenić też cechy naczyń tętniczych — systemowy opór naczyniowy (SVR, *systemic vascular resistance*) i całkowitą podatność naczyń (TAC, *total arterial compliance*).

Kardiografia impedancyjna może stać się bardzo cennym narzędziem w diagnostyce i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Jej znaczenie jako metody stosowanej do monitorowania dynamicznych zmian hemodynamiki u chorych z udarem mózgu może być bardzo duże (ryc. 4, 5).

MONITOROWANIE ODDYCHANIA

Zaburzenia oddychania są charakterystyczne dla wielu pacjentów z udarem. W przeprowadzonych badaniach z zastosowaniem monitorowania oddychania z wykorzystaniem zaawansowanych metod matematycznych uzyskano charakterystyczne, powtarzalne obrazy zmian, na przykład w prezentacji Poincare.

Zastosowanie automatycznego monitorowania na oddziałach udarowych pozwoli na różnicowanie zaburzeń charakterystycznych dla różnych lokalizacji ognisk udarowych. Powyższa metoda jest już w trakcie wdrażania do praktyki wspólnie przez naukowców z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytetu Toruńskiego i Politechniki Gdańskiej (praca doktorska) (ryc. 6).

■ Spirografia mózgowa — opis metody

Oddychanie było przedmiotem obserwacji od wielu wieków. Galen, prowadząc badania nad tajemnicami ludzkiego ciała, zauważył, że po przecięciu rdzenia kręgowego ustaje oddychanie, choć serce nadal bije.

W publikacjach medycznych, zarówno tych sprzed wielu lat, jak i bardzo aktualnych, opisywane są różne zaburzenia oddy-



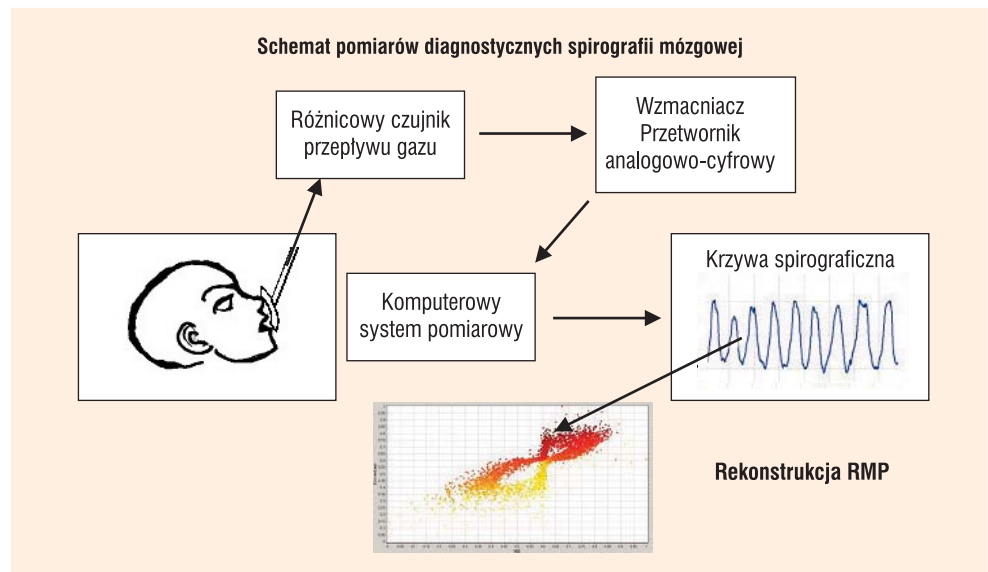
Rycina 4. Krzywe ICG oraz wyliczone parametry hemodynamiczne podczas rytmu zatokowego u pacjenta z frakcją wyrzutową 60% (badania własne). Q — początek depolaryzacji komorowej, B — otwarcie zastawki aortalnej i płucnej, C (dz/dt_{max}) — szczytowy przepływ krwi przez zastawkę aortalną, X — zamknięcie zastawki aortalnej, Y — zamknięcie zastawki płucnej, HR — częstość akcji serca, CO — rzut minutowy serca, CI — wskaźnik sercowy, PEP — okres przedwyrzutowy, MAP — średnie ciśnienie tętnicze, Z_0 — impedancja podstawowa klatki piersiowej. Wyjaśnienia pozostałych skrótów w tekście



Rycina 5. Krzywe ICG oraz wyliczone parametry hemodynamiczne u tego samego pacjenta w trakcie migotania przedsionków (badania własne). Wyjaśnienia skrótów pod ryciną 4 i w tekście

chania. Jako charakterystyczne opisywane są oddech typu Cheyne’a-Stokesa, Kusmaula, Biota. Ten ostatni jest przypisywany uszkodzeniom OUN.

Opis biochemicznych podstaw funkcji oddechowych organizmów stało- i zmiennocieplnych zawdzięczamy Hansowi Wintersteinowi i jego fundamentalnej teorii reak-



Rycina 6. Schemat pomiarów diagnostycznych spirotegrafii mózgowej. RMP — *Return Map Plot*

tywności. Jej ostateczna, IV wersja, ogłoszona w 1955 roku i nadal powszechnie akceptowana, definiuje zależność czynności oddychania od 3 typów procesów kontrolnych:

- 1) kontrola hematogenna — wywierana przez stężenie jonów wodorowych zawartych w cząsteczkach uwodnionego niezdysonowanego dwutlenku węgla, które przechodząc przez barierę krew-mózg, wpływają bezpośrednio na ośrodek oddechowy;
- 2) kontrola drogą chemoreceptorową, gdzie pobudzenie ośrodka oddechowego zależy od stężenia jonów wodorowych stwierdzanego wewnątrzreceptorowo;
- 3) kontrola OUN nad pobudzeniami pierwotnie generowanymi przez ośrodek oddechowy.

Cykl oddechowy składający się z 3 faz: wdechu, powdechowej odpowiadającej wydechowi biernemu oraz wydechu odpowiadającej wydechowi czynnemu, w czasie której dochodzi do skurczu mięśni wydechowych, stanowi podstawę procesów wentylacji i perfuzji utrzymujących prężności O_2 i CO_2 na odpowiednim poziomie, stosownym do zróżnicowanego zapotrzebowania na tlen przez różne narządy.

Tak ściśle dostosowanie wentylacji płucnej do aktualnych potrzeb organizmu jest możliwe dzięki precyzyjnej modulacji oddychania przez złożone mechanizmy nerwowe i chemiczne. Rytm oddechowy, na który składają się częstość, głębokość oddechów oraz okresy przerw między cyklami oddechowymi, jest modulowany w taki sposób, aby utrzymać pCO_2 w granicach 40 mm Hg, wartość ta bowiem zapewnia optymalne wysycenie krwi tlenem.

■ Obserwacje i badania funkcji oddychania

Prowadzenie badań nad zaburzeniami czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego wiąże się ze znacznymi trudnościami, wynikającymi przede wszystkim ze stopnia skomplikowania wzajemnych relacji pomiędzy modulacją oddechu obwodową i ośrodkową, zależną i niezależną od woli.

W celu identyfikacji i oceny funkcjonalnej struktur OUN odpowiedzialnych za fazy oddychania i ich modulację prowadzone są badania na zwierzętach. Zwierzęta są usypiane, przerwana zostaje inervacja nerwu błędnego. Dokonuje się cięć chirurgicznych na różnych poziomach OUN,



Rycina 7. Podstawowa krzywa spirotegraficzna (badania własne)

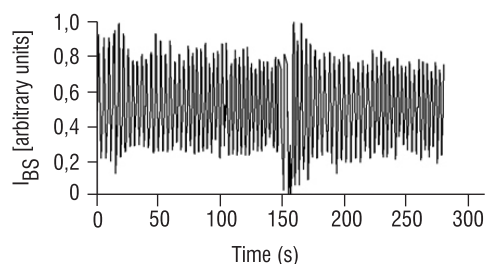
a także w linii środkowej. Identyfikowane struktury nerwowe bywają blokowane farmakologicznie lub przez oziębienie, stymulowane elektrycznie, magnetycznie bądź fizycznie. Badania te różnią się. Regulacja oddychania u zwierzęcia uspionego i nieuspionego przebiega jakościowo inaczej. Nieswoiste efekty odmiennych warunków doświadczalnych utrudniają jednoznaczną ocenę wyników badań, co prowadzi do różnych wniosków. Biorąc pod uwagę znaczne trudności towarzyszące badaniom na zwierzętach laboratoryjnych, można sobie wyobrazić, jak skomplikowany i trudny do oceny jest proces kontroli oddychania u ludzi.

■ Aparatura zastosowana do badań

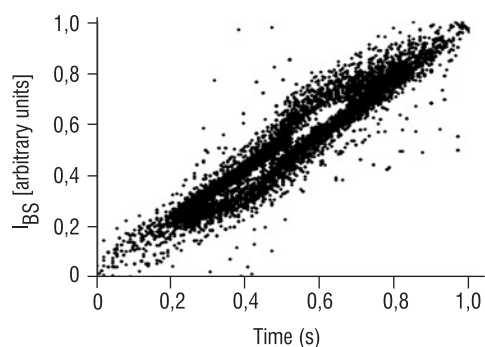
Spirotegraf mózgowy to urządzenie powstałe w wyniku współpracy naukowców z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Politechniki Gdańskiej oraz Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Urządzenie wykreśla na ekranie monitora przebieg czasowy sygnału będącego odzwierciedleniem natężenia objętościowego gazu przepływającego przez rurkę pomiarową, zwaną rurką Venturiego. Na ekranie widać zapis krzywej będącej graficznym przedstawieniem podstawowego

toru oddechowego generowanego i kontrolowanego przez pniowy ośrodek oddechowy i wpływających na niego modulatorów centralnych i obwodowych (ryc. 7).

Zmienność krzywych spirotegraficznych jest analizowana za pomocą metod nieliniowych — rekonstrukcji *Return Map Plot* oraz wymiaru fraktalnego (ryc. 8–10).

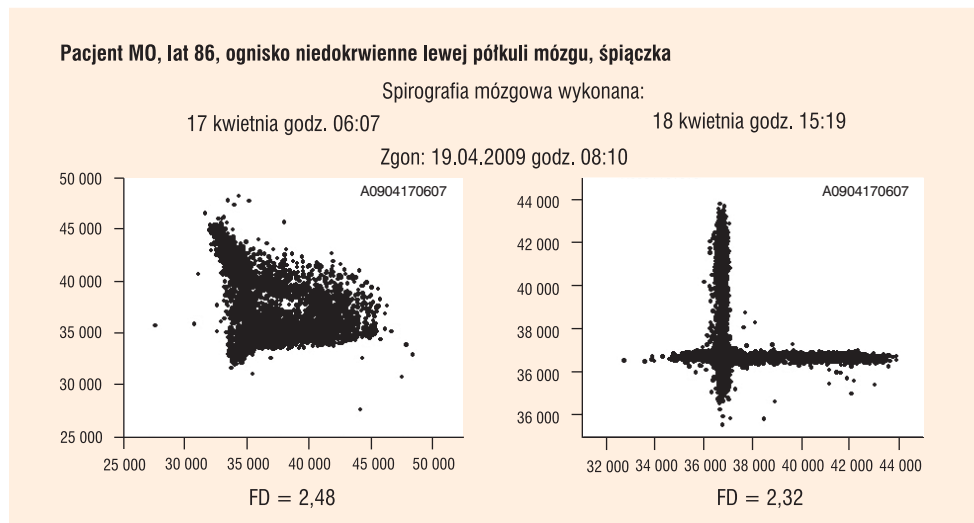


Rycina 8. Zapis czasowy spirotegramu (badania własne)



Rycina 9. Analiza *Return Map Plot* spirotegramu

”
Spirotegraf mózgowy to urządzenie powstałe w wyniku współpracy naukowców z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Politechniki Gdańskiej oraz Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



Rycina 10. Analiza *Return Map Plot* spirogramu chorego o złym rokowaniu. FD — wymiar fraktalny

PODSUMOWANIE

Autorzy niniejszej pracy proponują wdrożenie dodatkowego systemu monitorowania pacjentów z udarem mózgu, opartego na wskaźnikach uzyskanych techniką kardiografii impedancyjnej, tonometrii i spirometrii mózgowej.

Uzyskane wskaźniki opisujące funkcje układu krążenia oraz oddychania pozwalają na precyzyjne prowadzenie terapii. Może to doprowadzić do poprawy rokowania chorych z udarem mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.euro.who.int/hfadab>. Updated 20 July 2005.
2. Hanson S.K., Grotta J.C. Acute stroke. W: Grotta J.C. (red.). Management of the acutely ill neurological patient. Churchill Livingstone, New York 1995.
3. Członkowska A., Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu. *Terapia* 1996; 11: 9–13.
4. Kocan M.J. Cardiovascular effects of acute stroke. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 1999; 14: 6167.
5. Orlandi D., Fanucchi S., Strata G. i wsp. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 102: 317–321.
6. Castillo J., Leira R., Garcia M.M., Serena J., Blanco M., Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–526.
7. Lindsberg P.J., Roine R.O. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 363–364.
8. Handschu R., Poppe R., Rauss J., Neundorfer B., Erbguth F. Emergency calls in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1005–1009.
9. Rossnagel K., Jungehulsing G.J., Nolte C.H. i wsp. Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44: 476–483.
10. Lacy C.R., Suh D.C., Bueno M., Kostis J.B. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E). *Stroke* 2001; 32: 63–69.
11. Morris D.L., Rosamond W.D., Hinn A.R., Gorton R.A. Time delays in accessing stroke care in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 218–223.
12. Nor A.M., Davis J., Sen B. i wsp. The Recognition of stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 727–734.

13. Leigh R., Zaidat O.O., Suri M.F. i wsp. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004; 35: 1903–1907.
14. Lyden P.D. *Thrombolytic therapy for acute stroke*. Wyd. 2. Humana Press, Totowa, NJ 2005.
15. Patel S.C., Levine S.R., Tilley B.C. i wsp.; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–2838.
16. Qureshi A.I., Suri M.F., Nasar A. i wsp. Thrombolysis for ischemic stroke in the United States: data from National Hospital Discharge Survey 1999–2001. *Neurosurgery* 2005; 57: 647–654.
17. Qureshi A.I. New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 50: 1405–1414 (discussion 1414–1415).
18. Dobkin B.M. Strategie rehabilitacji w udarze mózgowym. *Lancet Neurology* 2004; 4: 178.
19. Wright J., Bibby J., Eastham J. i wsp. Multifaceted implementation of stroke prevention guidelines in primary care: cluster-randomised evaluation of clinical and cost effectiveness. *Qual. Saf. Health Care*. 2007; 16: 51–59.
20. Hill M.D., Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. *Lancet* 1998; 352 (supl. 3): S1110–S1114.
21. Di Pasquale G., Pinelli G., Andreoli A., Manini G., Grazi P., Tognetti F. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 596–600.
22. Dimant J., Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977; 8: 448–455.
23. Kopelnik A., Zaroff J.G. Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders. *Crit. Care Clin.* 2006; 22: 733–752.
24. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V., Myllyla V.V. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2150–2154.
25. Touze E., Varenne O., Chatellier G., Peyrard S., Rothwell P.M., Mas J.L. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005; 36: 2748–2755.
26. McMillan T.M., Teasdale G.M. Death rate is increased for at least 7 years after head injury: a prospective study. *Brain* 2007; 130: 2520–2527.
27. Prosser J., MacGregor L., Lees K.R., Diener H.C., Hacke W., Davis S. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2295–2302.
28. Banki N., Kopelnik A., Tung P. i wsp. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2006; 105: 15–20.
29. Amarenco P., Steg P.G. Stroke is a coronary heart disease risk equivalent: implications for future clinical trials in secondary stroke prevention. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1605–1607.
30. Ay H., Koroshetz W.J., Benner T. i wsp. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 2006; 66: 1325–1329.
31. Dutsch M., Burger M., Dorfler C., Schwab S., Hilz M.J. Cardiovascular autonomic function in post-stroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249–2255.
32. La Rovere M.T., Pinna G.D., Hohnloser S.H. i wsp. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072–2077.
33. Chalela J.A., Ezzeddine M.A., Davis L., Warach S. Myocardial injury in acute stroke: a troponin I study. *Neurocrit. Care* 2004; 1: 343–346.
34. Jensen J.K., Atar D., Mickley H. Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 867–870.
35. Marthol H., Intravooth T., Bardutzky J., De Fina P., Schwab S., Hilz M.J. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death. *Clin. Auton. Res.* 2010; 20: 363–369.
36. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin. Auton. Res.* 2006; 16: 6–11.
37. Tokgozoglu S.L., Batur M.K., Topuoglu M.A., Saribas O., Kes S., Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30: 1307–1311.
38. Agrawal A., Timothy J., Cincu R., Agarwal T., Waghmare L.B. Bradycardia in neurosurgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 321–327.
39. Britton J.W., Ghearing G.R., Benarroch E.E., Cascino G.D. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006; 47: 737–744.
40. Locatelli E.R., Varghese J.P., Shuaib A., Potolicchio S.J. Cardiac asystole and bradycardia as a manifestation of left temporal lobe complex partial seizure. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 581–583.
41. Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A., Huikuri H.V., Myllyla V.V. Heart rate dynamics predict poststroke mortality. *Neurology* 2004; 62: 1822–1826.
42. Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 513–519.
43. Colivicchi F., Bassi A., Santini M., Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004; 35: 2094–2098.
44. Rincon F., Dharmoon M., Moon Y. i wsp. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2008; 39: 2425–2431.
45. Algra A., Gates P.C., Fox A.J., Hachinski V., Barnett H.J. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. *Stroke* 2003; 34: 2871–2875.

46. Oppenheimer S.M., Kedem G., Martin W.M. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin. Auton. Res.* 1996; 6: 131–140.
47. Laowattana S., Zeger S.L., Lima J.A., Goodman S.N., Wittstein I.S., Oppenheimer S.M. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology* 2006; 66: 477–483.
48. Oppenheimer S., Hachinski V. Complications of acute stroke. *Lancet* 1992; 339: 721–724.
49. Hilz M.J., Schwab S. Stroke-induced sudden-autonomic death: areas of fatality beyond the insula. *Stroke* 2008; 39: 2421–2422.
50. Sander D., Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994; 25: 1730–1737.
51. Sander D., Winbeck K., Klingelhofer J., Etgen T., Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology* 2001; 57: 833–838.
52. Carvalho K.S., Salanova V., Markand O.N. Cardiac asystole during a temporal lobe seizure. *Seizure* 2004; 13: 595–599.
53. Sacco R.L., Boden-Albala B., Gan R. i wsp. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 259–268.
54. Siebert J., Nyka W.M. Udar mózgu — postępowanie diagnostyczne i terapia w ostrym okresie udaru. *Via Medica, Gdańsk* 2006.
55. Czarnecka D., Kloch-Badelek M. Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu — aktualne dane. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4: 153–161.
56. Okumura K., Ohya Y., Maehara A. i wsp. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1217–1223.
57. Bath P. International Society of Hypertension (ISH). Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.* 2001; 21: 665–672.
58. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M.W. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
59. Wise G., Suttcr R., Burkholder J. The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. *Stroke* 1972; 3: 135–140.
60. Rordorf G., Cramer S.C., Efird J.T. i wsp. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 2133–2138.
61. Adams H., Adams R., Del Zoppo G. i wsp. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916–921.
62. European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee: European Stroke Initiative recommendations for stroke management — update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 311–337.
63. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
64. PROGRESS Management Committee. PROGRESS — Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in July 1996. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 6): S47–S51.
65. Kario K., Pickering T.G., Matsu T. i wsp. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
66. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
67. Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E. i wsp. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial. *J. Hypertens.* 2006; 48: 385–391.
68. Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. i wsp. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439.
69. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
70. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
71. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. on behalf of the HOPE investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomized trial. *Br. Med. J.* 2002; 324: 699–703.
72. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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). *Eur. Heart J.* 2007; 28 (12): 1462–1536.
73. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
74. Sandset E.C., Bath P.M.W., Boysen G. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741–750.
75. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; CAFÉ Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

76. Kolasińska-Malkowska K. Badanie CAFÉ — różny wpływ leków hipotensyjnych na centralne ciśnienie w aorcie oraz występowanie powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 406–410.
77. Pędzich E., Szmigielski C., Gaciong Z. Ciśnienie centralne jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 341–349.
78. Siebert J., Molisz A. Centralne ciśnienie tętnicze — tonometria aplanacyjna. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4: 141–148.
79. Abramczyk P., Dobosiewicz A. Ciśnienie centralne — praktyczny parametr czy nowinka naukowa. *Przewodnik Lekarza* 2008; 6: 53–57.
80. Ferrario C.M., Flack J.M., Strobeck J.E., Smiths G., Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2010; 4: 5–16.
81. Sanidas E.A., Grammatikopoulos K., Anastasiadis G., Papadopoulos D., Daskalaki M., Votteas V. Thoracic fluid content and impedance cardiography: a novel and promising noninvasive method for assessing the hemodynamic effects of diuretics in hypertensive patients. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50: 465–471.
82. Siebert J. (red.). *Kardiografia impedancyjna. Przewodnik dla lekarzy. Wyd. 1. Via Medica, Gdańsk* 2007.
83. Krzesiński P., Gierelak G., Kowal J. Impedance cardiography — a modern tool for monitoring therapy of cardiovascular diseases. *Kardiol. Pol.* 2010; 67: 65–71.
84. Siebert J. Ocena wartości klinicznej badania układu krążenia i płuc za pomocą technik bioimpedancyjnych. *Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku. Bydgoszcz* 2000.
85. Siebert J., Zielińska D., Trzeciak B.G., Bakula S. Zastosowanie kardiografii impedancyjnej w ocenie odpowiedzi hemodynamicznej podczas spirometrycznej próby wysiłkowej u pacjenta z niewydolnością serca — opis przypadku. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 311–313.
86. Sodolski T., Kutarski A. Kardiografia impedancyjna — metoda szybkiej oceny i monitorowania stanu hemodynamicznego. *Folia Cardiol. Excerpta* 2007; 2: 217–229.
87. Springfield C.L., Sebat F., Johnson D. i wsp. Utility of impedance cardiography to determine cardiac vs. noncardiac cause of dyspnea in the emergency department. *Congest Heart Fail.* 2004; 10 (supl. 2): 14–16.
88. Soga Y., Ando K., Arita T. i wsp. Efficacy of assessment based on intrathoracic impedance monitoring in patients with systolic heart failure. *Circ. J.* 2010; 75: 129–134.
89. Malfatto G., Branzi G., Giglio A. i wsp. Transthoracic bioimpedance and brain natriuretic peptide levels accurately indicate additional diastolic dysfunction in patients with chronic advanced systolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12: 928–935.