

Klinika Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego
Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Anna Piątek

MÓZGOWY PRZEPŁYW KRWI OCENIONY
ULTRASONOGRAFICZNIE I OBRAZOWANIE METODĄ
REZONANSU MAGNETYCZNEGO, A STAN KLINICZNY
PACJENTÓW Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. med. Radosław Kaźmierski, prof. UM

Poznań 2014

PODZIĘKOWANIA

Do powstania i ostatecznego kształtu przedłożonej pracy przyczyniło się wiele osób, którym w tym miejscu chciałabym podziękować.

Przede wszystkim składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi Profesorowi Radosławowi Kaźmierskiemu za możliwość realizacji pracy, za opiekę naukową oraz wszelkie kreatywne wskazówki i pomoc merytoryczną.

Doktorowi Mikołajowi Pawlakowi za opanowanie, poświęcony czas, wzbogacające merytorycznie, aczkolwiek niejednokrotnie burzliwe rozmowy dotyczące pracy.

Kolegom i Koleżankom z pracy za wyrozumiałość i dodawanie otuchy.

Wszystkim Pracownikom Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego.

Osobne podziękowania, za okazaną pomoc i życzliwość w czasie rekrutacji chorych do badań, kieruję do Pracowników Pracowni Diagnostyki Obrazowej SP ZOZ MSW, a w szczególności lek. med. Doroty Gulczyńskiej oraz lek. med. Ewy Koteckiej-Sowińskiej.

Przyjaciołom za życzliwość i wsparcie duchowe.

Dziękuję także moim Rodzicom i Bratu, za wiarę w powodzenie i bezgraniczną cierpliwość.

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE

- A** – powierzchnia (ang. *Area*)
- ACA** – tętnica przednia mózgu (ang. *Anterior Cerebral Artery*)
- ADC** – współczynnik efektywnej dyfuzji (ang. *Apparent Diffusion Coefficient*)
- AHA** – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Serca (ang. *American Heart Association*)
- angio-MR** – sekwencja MRI, angiografia MRI
- angio-TK** – angiografia tomografii komputerowej
- Anterior Circulation Infarct*)
- ASA** – Amerykańskie Towarzystwo Udarowe (ang. *American Stroke Association*)
- A-S-C-O** – klasyfikacja udarów mózgu: zmiany miażdżycowe – choroba małych naczyń – przyczyny sercowopochodne – inne (ang. *Atherosclerosis – Small vessel disease – Cardiac source – Other causes*)
- ASL** – znakowanie spinów wodorów cząsteczek wody krwinek krwi tętniczej (ang. *Arterial Spin Labeling*)
- BA** – tętnica podstawna (ang. *Basilar Artery*)
- BFV** – objętość przepływającej krwi (ang. *Blood Flow Volume*)
- CBF** – mózgowy przepływ krwi (ang. *Cerebral Blood Flow*)
- CBV** – objętość przepływającej krwi (ang. *Cerebral Blood Volume*),
- CCA** – tętnica szyjna wspólna (ang. *Common Carotid Artery*)
- Circulation Infarct*)
- CRP** – białko C reaktywne (ang. *C Reactive Protein*)
- CS** – udar dokonany (ang. *Completed Stroke*)
- d** – średnica (ang. *diameter*)
- D** – wymiar (ang. *Dimension*)
- DSA** – cyfrowa subtrakcyjna angiografia (ang. *Digital Subtraction Angiography*)
- DTPA** – trójamina dietylenu kwasu pięciooctowego (ang. *Diethylene Triamine Pentaacetic Acid*)
- DWI** – badanie dyfuzyjne (ang. *Diffusion Weighted Imaging*)
- ECA** – tętnica szyjna zewnętrzna (ang. *External Carotid Artery*)
- EDV** – prędkość końcowo-rozkurczowa (ang. *End Diastolic Velocity*)
- EEG** – elektroencefalografia
- eGRF** – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*)
- EKG** – elektrokardiografia
- EMA** – Europejska Agencja Medyczna (ang. *European Medicine Agency*)
- ESO** – Europejska Organizacja Udarowa (ang. *European Stroke Organization*),
- f** – częstotliwość (ang. *frequency*)
- FLAIR** – sekwencja MRI, wygaszenia płynu – odzysku inwersji (ang. *Fluid Attenuated Inversion-Recovery*)
- FSE** – szybka sekwencja spin-echo (ang. *Fast Spin-Echo*),
- FV** – objętość przepływu (ang. *Flow Volume*)
- FV_{LCCA}** – przepływ przez tętnicę szyjną wspólną lewą (ang. *Flow Volume Left Common Carotid Artery*)
- FV_{LICA}** – przepływ przez tętnicę szyjną wewnętrzną lewą (ang. *Flow Volume Left Internal Carotid Artery*)
- FV_{LVERT}** – przepływ przez tętnicę kręgową lewą (ang. *Flow Volume Left Vertebral Artery*)
- FV_{RCCA}** – przepływ przez tętnicę szyjną wspólną prawą (ang. *Flow Volume Left Common Carotid Artery*)

FV_{RICA} – przepływ przez tętnicę szyjną wewnętrzną prawą (ang. *Flow Volume Right Internal Carotid Artery*)
FV_{RVERT} – przepływ przez tętnicę kręgową prawą (ang. *Flow Volume Right Vertebral Artery*)
GBF – przepływ globalny (ang. *Global Blood Flow*)
GCS – skala śpiączki Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*)
Gd-DTPA – rodzaj kontrastu gadolinowego (ang. *gadopentetate dimeglumine*)
GHz – gigaherc
HDL – lipoproteina dużej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein*)
Hz – herc (ang. *hertz*)
ICA – tętnica szyjna wewnętrzną (ang. *Internal Carotid Artery*)
Infarct
INR – międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*)
kHz – kiloherc
KIM – kompleks intima-media
LACI – zespół kliniczny zawału lakunarnego (ang. *Lacunar Infarction*)
LCCA – lewa tętnica szyjna wspólna (ang. *Left Common Carotid Artery*)
LDL – lipoproteina małej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*)
LICA – lewa tętnica szyjna wewnętrzną (ang. *Left Internal Carotid Artery*)
LMCA – lewa tętnica środkowa mózgu (ang. *Left Middle Cerebral Artery*)
m – metr (ang. *metre*)
MCA – tętnica środkowa mózgu (ang. *Middle Cerebral Artery*)
MDRD – równanie na podstawie badania Modyfikacji diety w chorobie nerek (ang. *Modification of Diet in Renal Disease Study equation*)
MHz – megaherc
MRI – tomografia rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*)
MTT – średni czas przejścia (ang. *Mean Transit Time*)
n – liczba (ang. *number*)
NIHSS – skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*)
NSF – uogólnione włóknienie tkanek pochodzenia nerkowego (ang. *Nephrogenic Systemic Fibrosis*)
OB – odczyn Biernackiego
OCSP – klasyfikacja udarów mózgu, Projekt Udarowy Wspólnoty Oxfordshire (ang. *Oxfordshire Community Stroke Project Classification*)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PACI – zespół kliniczny zawału w części przedniego kręgu unaczynienia (ang. *Partial*)
PCA – tętnica tylna mózgu (ang. *Posterior Cerebral Artery*)
PET – pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *Positron Emission Tomography*)
PI – indeks pulsacyjności (ang. *Pulsatility Index*)
PMA – program do analizowania niezgodności perfuzji (ang. *Perfusion Mismatch Analyzer*)
PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy
POCI – zespół kliniczny zawału w tylnym kręgu unaczynienia (ang. *Posterior Circulation*)
PS – udar postępujący (ang. *Progressive Stroke*)
PSV – prędkość maksymalna przepływu (ang. *Peak Systolic Velocity*)
PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PWI – badanie perfuzyjne (ang. *Perfusion Weighted Imaging*)
rCBFV – względna mózgowa objętość przepływającej krwi (ang. *relative Cerebral Blood Flow Volume*)
RCCA – prawa tętnica szyjna wspólna (ang. *Right Common Carotid Artery*)
RI – wskaźnik oporowy (ang. *Resistance Index*)

RICA – prawa tętnica szyjna wewnętrzna (ang. *Right Internal Carotid Artery*)
RIND – udar mózgu z przemijającymi objawami neurologicznymi (ang. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit*)
RMCA – prawa tętnica środkowa mózgu (ang. *Right Middle Cerebral Artery*)
rtPA – rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu, alteplaza (ang. *recombinant*)
S – droga
s – sekunda (ang. *second*)
SD – odchylenie standardowe
SNR – stosunek sygnału do szumu (ang. *Signal-to-Noise Ratio*)
SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*).
Stroke Scale)
SWI – sekwencja MRI, sekwencja podatności magnetycznej (ang. *Susceptibility Weighted Imaging*)
T – czas (ang. *Time*)
T2* – sekwencja MRI umożliwiająca uwidocznienie, m.in. zmian krwotocznych
TACI – zespół kliniczny zawału w całym przednim kręgu unaczynienia (ang. *Total Anterior*)
TAMx – przepływ zależny od czasu maksymalnego (ang. *Time Averaged Maximum Velocity*)
TAV – przepływ zależny od czasu (ang. *Time Averaged Velocity*)
TCCD – obrazowanie przezczaszkowe dopplerowskie z kodowaniem kolorem (ang. *Transcranial Color Coded Duplex*)
TCCS – przezczaszkowa ultrasonografia dupleks z kodowaniem przepływu kolorem (ang. *Transcranial Color-Coded Sonography*)
TCD – badanie przezczaszkowe dopplerowskie (ang. *Transcranial Doppler*)
TIA – przemijające niedokrwienie mózgu (ang. *Transient Ischaemic Attack*)
tissue Plasminogen Activator)
TK – tomografia komputerowa
TOAST – klasyfikacja udarów mózgu (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)
TTP – czas osiągnięcia szczytu krzywej amplitudy (ang. *Time To Peak*),
USG – ultrasonografia
v – prędkość (ang. *velocity*)
VA – tętnica kręgową (ang. *Vertebral Artery*)

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE	3
1. WSTĘP	8
1.1. Co to jest udar mózgu? – definicja choroby	10
1.2. Podział udarów mózgu	11
1.2.1. Ze względu na rodzaj uszkodzenia	11
1.2.2. Podział udarów niedokrwiennych mózgu	12
1.2.2.1. według TOAST	12
1.2.2.2. według A-S-C-O	12
1.2.2.3. według OCSP	13
1.2.2.4. ze względu na czas trwania objawów	13
1.3. Epidemiologia	14
1.4. Czynniki ryzyka	15
1.5. Diagnostyka udarów mózgu	15
1.5.1. Pojęcie strefy półcienia	16
1.5.2. Możliwości obrazowania zawału mózgu i zaburzeń przepływu mózgowego przy pomocy rezonansu magnetycznego	18
1.5.3. Badanie niedokrwienia mózgu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego oraz niezgodność DWI/PWI (DWI/PWI <i>mismatch</i>)	23
1.5.4. Zastosowanie badań ultrasonograficznych w diagnostyce udaru mózgu	24
1.5.5. Inne badania dodatkowe w udarze mózgu	29
1.6. Leczenie udarów mózgu	29
2. ZAŁOŻENIA PRACY	31
3. CEL PRACY	33
4. MATERIAŁ I METODY	34
4.1. Materiał kliniczny i metody badawcze	34
4.1.1. Osoby badane	34
4.1.2. Metody badawcze	38
4.1.2.1. Stan kliniczny	38
4.1.2.2. Badanie rezonansu magnetycznego w opisywanym badaniu klinicznym	39
4.1.2.3. Metodyka badania ultrasonograficznego tętnic	43
4.1.2.3.1. Pomiary średnicy naczyń	45
4.1.2.3.2. Pomiary prędkości przepływów	46
5. ANALIZA STATYSTYCZNA	48
6. WYNIKI BADAŃ	49
6.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna	49
6.2. Opis wyników badań	49
6.2.1. Stan kliniczny chorych	49
6.2.2. Zależność między objętościami przepływów domózgowych w USG a stanem klinicznym	52
6.2.3. Zależność między objętościami przepływów w USG a	

objętością obszarów niedokrwiennych w DWI i PWI	58
6.2.3.1. Badanie dyfuzyjne (DWI), a objętości przepływów w badaniu ultrasonograficznym	58
6.2.3.2. Badanie perfuzyjne (PWI), a wielkość przepływu w badaniu ultrasonograficznym	59
6.2.4. Zależność między objętością obszarów niedokrwiennych w badaniu rezonansu magnetycznego, a stanem klinicznym	61
6.2.4.1. Badanie dyfuzyjne (DWI), a stan kliniczny	61
6.2.4.2. Badanie perfuzyjne (PWI), a stan kliniczny	63
6.2.5. Zależność między wartościami średnimi mapy TTP perfuzji rezonansu magnetycznego (PWI-MRI) obszarów niedokrwiennych mózgu, a stanem klinicznym chorych	66
6.2.6. Zmiany miażdżycowe	69
6.2.7. Zmiany oporu naczyniowego pomiędzy poszczególnymi pomiarami w dniu wystąpienia udaru (doba 0) oraz w 3. i 7. dobie po wystąpieniu udaru	74
6.2.7.1. Dla tętnic zewnątrzczaszkowych (szyjnych wspólnych i szyjnych wewnętrznych)	74
6.2.7.2. Dla tętnic środkowych mózgu	79
7. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ	81
7.1. Badanie ultrasonograficzne	81
7.1.1. Zależność między objętościami przepływów w USG a stanem klinicznym	81
7.1.2. Zmniejszenie objętości przepływającej krwi	86
7.1.3. Podsumowanie – objętości przepływów a stan kliniczny w całej grupie chorych	88
7.1.4. Uszkodzenie prawej i lewej półkuli mózgu	89
7.2. Badanie ultrasonograficzne a objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu MRI	91
7.2.1. Objętość przepływów w badaniu USG, a sekwencja dyfuzyjna	91
7.2.2. Objętość przepływów w badaniu USG, a sekwencja perfuzyjna	93
7.3. Badanie rezonansu magnetycznego a stan kliniczny chorych	95
7.3.1. Badanie DWI i PWI a stan kliniczny chorych	95
7.3.2. Wartości średnie mapy TTP a stan kliniczny chorych	99
7.4. Zmiany miażdżycowe	100
7.5. Chorzy leczeni i nieleczeni trombolitycznie	102
8. OGRANICZENIA PRACY	104
9. WNIOSKI	105
PIŚMIENNICTWO	106
STRESZCZENIE	122
SUMMARY	124
ANEKS	126

MÓZGOWY PRZEPIY W KRWI OCENIONY ULTRASONOGRAFICZNIE I OBRAZOWANIE METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO, A STAN KLINICZNY PACJENTÓW Z UDAREM NIEDOKRWIENNYM MÓZGU.

1. WSTEP:

Udar mózgu, dawniej zwany apopleksją (z greckiego *ἀποπληξία* = paraliż, angielski *stroke* = uderzenie, cios), jest chorobą, której objawy znane są od czasów antycznych. Pierwsze opisy pojawiły się około 2700 lat temu w Mezopotamii i Persji. Dokładniejsze dane pochodzą sprzed 2400 lat. Zostały zebrane przez Hipokratesa, który opisał je jako nagłą utratę przytomności oraz porażenie. Między XIV a XIX wiekiem określenie apopleksja używano do nagłej śmierci poprzedzonej utratą przytomności, szczególnie jeśli śmierć następowała w ciągu kilku minut. Z uwagi na brak znajomości anatomii i fizjologii, etiologia i patofizjologia podobnie, jak leczenie stanowiły zagadkę. Uciekano się do pielęgnacji i żywienia [1]. Dopiero w 1664 Anglik Thomas Willis (1621- 1675) opublikował swoje monumentalne dzieło na temat krążenia mózgowego, pt. *Cerebri Anatome* [2] i jako pierwszy spostrzegł, że uszkodzenie w okolicy torebki wewnętrznej mózgu wiąże się z niedowładem połowicznym [1]. Kilka lat wcześniej, w 1658, Johann Jacob Wepfer, szwajcarski patolog i farmakolog [3] zidentyfikował przyczynę udaru niedokrwienego oraz krwotocznego, wskazując na uszkodzenie naczynia mózgowego. Od tej chwili udar mózgu jest znany jako choroba naczyniowa mózgu. W XIX w. ogromną rolę w zrozumieniu patofizjologii tej choroby odegrał Rudolf Virchow zwany „ojcem współczesnej patologii”. Opisał on mechanizm zatorowo-zakrzepowy jako najistotniejszą przyczynę udarów niedokrwienych mózgu. Wyszczególnił również główne czynniki doprowadzające do zaburzeń krzepliwości, nazywane obecnie triadą Virchowa. Scharakteryzował także najważniejsze malformacje wewnątrzczaszkowe.

W ostatnich kilkudziesięciu latach dokonano odkryć dotyczących udaru mózgu, które pozwoliły bliżej poznać patofizjologię tej choroby. Dzięki temu usprawniono zarówno jej diagnostykę jak i leczenie. Od połowy XX w. wzrosło zainteresowanie chorobą z racji coraz większej świadomości na temat znaczenia zmian miażdżycowych tętnic zewnątrzczaszkowych. Zauważono, że mogą one powodować istotne hemodynamiczne zwężenia oraz niedrożność naczyń i w ten sposób przyczyniać się do ogniskowego niedokrwienia obszaru mózgu, zaopatrywanego przez daną tętnicę [4].

Poza tym rozwinęła się wiedza na temat czynników ryzyka udarów mózgu oraz możliwości profilaktyki pierwotnej zachorowania, poprzez ich modyfikację. Farmakologiczne leczenie powszechnych chorób przyczyniających się do zwiększenia ryzyka zachorowania na udar mózgu, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, migotanie przedsionków, istotnych wad serca, a także zmiana stylu życia – rezygnacja z palenia tytoniu, umiarkowane spożywanie alkoholu, odpowiednio dostosowana dawka wysiłku fizycznego, leczenie otyłości oraz nadwagi, przyczyniają się do zminimalizowania ryzyka zachorowania na udar mózgu [5].

Z drugiej strony leczenie udarów także poszerzyło się o nowe metody. Na początku lat 90. XX wieku, dzięki badaniom klinicznym i farmaceutycznym, do leczenia udarów niedokrwiennych mózgu zaczęto stosować leki trombolityczne. Obecnie zatwierdzoną metodą terapeutyczną jest dożylnie leczenie trombolityczne za pomocą rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu [6]. Ponadto, w uzasadnionych przypadkach stosuje się trombolizę dotętniczną [7] – leczenie *in situ* [8], formę mieszaną trombolizy dożylniej i dotętnicznej oraz mechaniczne udrażnianie naczynia, z wykorzystaniem technik radiologii interwencyjnej [7]. Ważnym elementem usprawnienia pacjenta po zachorowaniu na udar mózgu jest wtórna profilaktyka udaru mózgu [9, 10] oraz rehabilitacja.

Należy również zwrócić uwagę na rozwój metod diagnostycznych wykorzystywanych w przypadku pacjenta chorującego na udar mózgu. Na szczególne zainteresowanie zasługują tomografia komputerowa (TK), zastosowana po raz pierwszy w 1973r. (wynalazcy tomografii komputerowej Godfrey H. Hounsfield i Allan M. Cormack otrzymali Nagrodę Nobla w roku 1979) [11] oraz tomografia rezonansu magnetycznego (MRI), która do praktyki klinicznej weszła na początku lat 80 XX wieku [11]. Podstawy działania rezonansu magnetycznego zostały odkryte w latach 40 XX w. i były początkowo wykorzystywane w analizie chemicznej [11]. W 1952r. „za rozwinięcie nowych metod w obszarze precyzyjnych magnetycznych metod jądrowych i za odkrycia dokonane przy ich zastosowaniu” Felix Bloch i Edward Mills Purcell otrzymali nagrodę Nobla [12]. Pierwszy aparat rezonansu magnetycznego powstał w 1972r. i był dziełem Raymonda Damadiana [13]. Natomiast Paul Lauterbur i Sir Peter Mansfield jako pierwsi rozwinęli metodę szybkiego generowania obrazów rezonansu magnetycznego w wizualizacji 2 i 3 wymiarowej. Pionierski obraz rezonansu magnetycznego organizmu ludzkiego został dokonany w 1974r., a był nim przekrój poprzeczny przedramienia. Obrazowanie całego ciała metodą MRI zostało zapoczątkowane w 1977r. [14]. Za swoje

dokonania, Paul Lauterbur i Peter Mansfield zostali wyróżnieni Nagrodą Nobla w dziedzinie Fizjologii i Medycyny w 2003r. Warto dodać, że nieuwzględnienie odkryć R. Damadiana w tej dziedzinie przez Komitet Noblowski wzbudziło protesty w świecie nauki [15]. Te dwie metody obrazowania znacznie ułatwiły diagnostykę wielu chorób, w tym udarów mózgu [16, 17]. Badania obrazowe głowy mogą również służyć ocenie przebiegu udaru mózgu, jak i prognozowaniu odległych w czasie następstw zachorowania [17].

Drugą z istotnych metod diagnostyki uzupełniającej udarów mózgu jest ultrasonografia (USG). Dzięki wykorzystaniu zasady fizyki, zaobserwowanej i opisanej przez Christiana A. Dopplera w 1842r. i nazwanej od jego imienia zjawiskiem dopplera, możliwa jest ocena spektrum krwi płynącej w naczyniach. Jednak dopiero w XX wieku, w latach 70. skonstruowano aparaty stosujące zjawisko dopplera w ocenie klinicznej. Ukazywały one jedynie spektrum przepływu, nie generowały obrazu naczynia. Z tego względu nazywano je „ślepych dopplerem”. Mimo tego ograniczenia, w rękach sprawnego i doświadczonego diagnosty, stanowiło narzędzie umożliwiające szacowanie stopnia zwężenia naczyń czy wykrywanie ich niedrożności. W latach 80. XX w. odkryto, że zastosowanie prezentacji B-mode umożliwia uwidocznienie światła naczynia, jak i otaczających go tkanek. Połączenie tych dwóch metod pozwala ukazać widmo przepływu z wybranego i uwidocznionego odcinka naczynia w czasie rzeczywistym [18]. Kolejnym krokiem pogłębiania diagnostyki zaburzeń przepływu było stworzenie w 1981r. przez Rune Aaslid’a aparatu do obrazowania naczyń wewnątrzczaszkowych, które wykorzystywały zjawisko dopplera (TCD – *transcranial doppler*, badanie przezczaszkowe dopplerowskie). Następnie, w latach 90. XX wieku rozwinęła się metoda obrazowania przezczaszkowego dopplerowskiego z kodowaniem kolorem (TCCD – *transcranial color coded duplex*), która do dziś jest stosowana do diagnostyki zaburzeń przepływu przez naczynia wewnątrzczaszkowe.

1.1. Co to jest udar mózgu? – definicja choroby.

W 1988 roku Światowa Organizacja Zdrowia podała definicję udaru mózgu, która obowiązuje do dziś. Zgodnie z nią udar mózgu, to:

“szybko postępujące ogniskowe (lub globalne) objawy zaburzenia funkcjonowania mózgu, trwające co najmniej 24 godziny lub doprowadzające do zgonu, nie dające się inaczej wytłumaczyć niż uszkodzeniem pochodzenia naczyniowego” [19].

Istotna jest informacja, że udarem niedokrwiennym mózgu nazywa się także incydent naczyniowy, którego objawy ustępują przed upływem 24 godzin, dzięki skutecznemu leczeniu trombolitycznemu.

1.2. Podział udarów mózgu

Udar mózgu jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego o zróżnicowanej patofizjologii oraz etiologii. W związku z tym można wyróżnić kilka podziałów tego schorzenia. Klasyfikacje stosowane do podziałów udaru mózgu na węższe podgrupy pozwalają na wdrożenie odpowiedniego leczenia, profilaktyki wtórnej oraz dostarczają informacji pomocnych przy prognozowaniu przebiegu choroby oraz szacowaniu ryzyka ewentualnego ponownego zachorowania.

Do najważniejszych należy zaliczyć podział:

1.2.1. Ze względu na rodzaj uszkodzenia [20]

- 1) udar niedokrwienny (ok. 85-87%)
- 2) udar krwotoczny (ok. 13 – 16%) [21, 22, 23]
 - a) krwotok śródmózgowy (ok. 10%)
 - b) krwawienie podpajęczynówkowe (ok. 5%).

Częściej występującym, bo w ok. 85-87% jest udar niedokrwienny [21, 24, 23]. Bezpośrednią przyczynę stanowi zamknięcie tętnicy przedmózgowej lub mózgowej zapewniającej unaczynienie określonego obszaru ośrodkowego układu nerwowego. Udar krwotoczny stanowi około 13-16% [21, 22, 23] udarów mózgu, w tym 10% to krwotoki śródmózgowe, a ok. 3-5% krwawienia podpajęczynówkowe. Większy odsetek udarów krwotocznych – do 25%, występuje u chorych pochodzenia azjatyckiego [20]. Udar krwotoczny powstaje w wyniku wynaczynienia się krwi do ośrodkowego układu nerwowego [25], przy przerwaniu naczynia tętniczego lub żylnego mózgu. Doprowadza to do gromadzenia się krwi w miększu ośrodkowego układu nerwowego, inaczej do krwaka śródmózgowego, lub w przestrzeni podpajęczynówkowej, czyli do krwawienia podpajęczynówkowego [26].

1.2.2. Podział udarów niedokrwiennych mózgu

1.2.2.1. wg TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) [27, 28, 29] dzieli udary ze względu na przyczynę

- a. zatorowość serc pochodna – procentowy podział udarów mózgu zależy od źródła i wynosi – 26% – 30%,
- b. z dużych naczyń szyjnych i śródczaszkowych (zakrzepowo-zatorowy) – 16% - 20%
- c. lakunarny, zamknięcie drobnych naczyń – 16% - 20%
- d. udar o innej etiologii – 2%-4 %
- e. udar o etiologii nieustalonej – 30%-36%.

Klasyfikacja ta stworzona przez Adamsa i wsp., stosowana w praktyce klinicznej od 1993r, należy do jednego z systemów kategoryzacji udarów niedokrwiennych mózgu. Przyporządkowanie do odpowiedniej grupy następuje na podstawie etiologii udaru, co daje informację na temat najbardziej prawdopodobnej przyczyny zachorowania i ułatwia wdrożenie adekwatnej profilaktyki wtórnej. Wadą klasyfikacji TOAST jest jej mała specyficzność i czułość w identyfikowaniu przyczyny udaru mózgu. Przekłada się to na duże rozbieżności w danych klinicznych wskazujących na określoną etiologię udaru niedokrwiennego a także na dość dużą grupę chorych z niezidentyfikowaną przyczyną zachorowania. Jej zastosowanie w praktyce klinicznej jest coraz mniejsze, z uwagi na znaczny rozwój badań dodatkowych, ułatwiających precyzyjną diagnostykę udaru mózgu i jego przyczyn.

Nowszą, bardziej rozbudowaną klasyfikacją jest

1.2.2.2. A-S-C-O [30, 31]

- a. A dla zmian miażdżycowych (*atherosclerosis*) (16,7% - dla pacjentów wysokiego ryzyka [31])
- b. S dla choroby małych naczyń (*small vessel disease*) (15,3% - dla pacjentów wysokiego ryzyka [31])
- c. C dla przyczyn sercowopochodnych (*cardiac source*) (15,3% - dla pacjentów wysokiego ryzyka [31])
- d. O dla innych (*other causes*) (8% - dla pacjentów wysokiego ryzyka [31]).

Klasyfikacja A-S-C-O została zaproponowana przez Pierre Amarencu i wsp. w 2009r. Zasadą jej zastosowania jest uwzględnienie zarówno etiologii udaru niedokrwiennego mózgu, jak i chorób współtowarzyszących. Ocenia się wszystkie cztery wymienione grupy etiologiczne i w zależności od prawdopodobieństwa rozpoznania przyczyny udaru niedokrwiennego mózgu, przyznaje się odpowiednią liczbę punktów. Takie narzędzie sprzyja usystematyzowaniu diagnostyki chorób, które mogą wpływać na przebieg udaru niedokrwiennego mózgu oraz na dalsze leczenie i profilaktykę wtórną. Klasyfikacja ta pozwoliła na zmniejszenie grupy chorych, u których przyczyna zachorowania pozostawała nieznana przy zastosowaniu klasyfikacji TOAST [31].

1.2.2.3. Typ udaru wg OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project Classification*) [32, 33]

- a. TACI – *total anterior circulation infarct* (17%) – udar obejmujący całe przednie krążenie mózgowe
- b. PACI – *partial anterior circulation infarct* (34%) – udar obejmujący część przedniego krążenia mózgowego
- c. POCI – *posterior circulation infarct* (24%) – udar obejmujący tylne krążenie mózgowe
- d. LACS – *lacunar syndrome* (25%) – udar lakunarny.

Klasyfikacja OCSP została przedstawiona w 1991r. przez Bamforda i wsp. po przeprowadzeniu badania klinicznego z jej zastosowaniem na 543 pacjentach. Jest to skala kliniczna oparta na objawach prezentowanych przez pacjentów w przebiegu udaru mózgu. Na jej podstawie można prognozować przebieg choroby, ryzyko niepomyślnego zakończenia choroby oraz ponownego zachorowania.

1.2.2.4. Podział ze względu na czas trwania objawów [23]:

- 1) TIA – *transient ischemic attack* – przemijające niedokrwienie mózgu – objawy niedokrwienia mózgu ustępują w przeciągu 24 godzin
- 2) RIND – *reversible ischemic neurologic deficit* – objawy niedokrwienia mózgu ustępują całkowicie
- 3) CS - *completed stroke* - udar dokonany, w przypadku którego objawy utrwalają się

- 4) Niektóre podziały wyróżniają dodatkowo tzw. PS - *progressive stroke* – udar postępujący.

1.3. **Epidemiologia**

Udar mózgu to choroba najczęściej doprowadzająca do niepełnosprawności w krajach rozwiniętych ekonomicznie i stanowiąca drugą przyczynę ośpienia oraz czwartą w kolejności przyczynę zgonów [34, 35]. Szacuje się, że w USA co 4 minuty następuje zgon z powodu udaru mózgu [20]. Umieralność po miesiącu od zachorowania wynosi od 10-15%, przy czym większa jest w przypadku udaru krwotocznego (33-45%) niż niedokrwienego (8-12%). Koszty leczenia udaru mózgu i jego następstw określa się w przybliżeniu na 73,7 mld dolarów w USA [36], a w Europie na 64,1 mld euro [37]. Po 6 miesiącach od zachorowania ok. 35% chorych cierpi na zespół depresyjny, 30% wymaga częściowej pomocy przy codziennej aktywności, a 26% jest zależna od drugiej osoby w podstawowych czynnościach życiowych [35]. Badania epidemiologiczne wykazują, że zachorowanie na udar mózgu wzrasta z wiekiem. Powyżej 55 roku życia na każde kolejne 10 lat ryzyko zachorowania się podwaja [20]. Również w krajach rozwijających się udar mózgu stanowi coraz istotniejszy problem społeczno – ekonomiczny. Dane statystyczne z rozwijających się regionów świata są mniej obszerne, jednak wnioski z badań klinicznych jednoznacznie wskazują na rosnące zagrożenie ze strony udaru mózgu [38, 39, 40, 41]. Zasięg występowania chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego obejmuje cały świat, ponadto powoduje istotne następstwa zdrowotne. Z tego względu udar mózgu należy do jednostek chorobowych znacznie utrudniających prawidłowe funkcjonowanie chorych, pracę zawodową i powrót do obowiązków społecznych oraz obciążających finansowo wszystkie grupy społeczne niezależnie od poziomu rozwoju cywilizacyjnego [21, 35].

Studia nad epidemiologią udarów mózgu stanowią istotną gałąź w badaniach klinicznych, gdyż dostarczają informacji na temat zachorowalności oraz zapadalności na tą jednostkę chorobową. Jednocześnie tworzą podstawę do badań nad patofizjologią, diagnostyką, leczeniem i zapobieganiem udarom mózgu. Dzięki coraz dokładniejszym informacjom na temat udaru mózgu i wykorzystaniu ich do postępowania w przypadku zachorowania, wnioski wyciągane z badań klinicznych przyczyniają się do zmniejszenia śmiertelności oraz poziomu niepełnosprawności osób, które zachorowały na udar mózgu. Odpowiednio zinterpretowane

wyniki badań nad epidemiologią mają także na celu ograniczenie kosztów finansowych wynikających z leczenia i niezbędnej opieki socjalnej i pielęgnacyjnej [20, 42, 43].

Z tego względu próby udoskonalenia diagnostyki, leczenia i zapobiegania udarom mózgu mają istotne znaczenie w usprawnieniu przywrócenia chorych do pozycji społecznej sprzed zachorowania lub do umożliwienia im samodzielnego funkcjonowania w społeczeństwie.

1.4. Czynniki ryzyka

Niedawno przeprowadzone badania o międzynarodowym zasięgu (INTERSTROKE), obejmujące 3000 chorych z 22 państw, wykazały, że najistotniejszymi czynnikami ryzyka udaru mózgu są nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przyczyny sercowopochodne, nikotynizm, otyłość brzuszna, hiperlipidemia, siedzący tryb życia, nadmierne spożycie alkoholu, nieodpowiednia dieta, stres psychosocjalny i depresja [44].

Czynniki ryzyka dzielimy na modyfikowalne i niemodyfikowalne, w zależności od możliwości terapeutycznych.

1.5. Diagnostyka udarów mózgu

Diagnostyka udarów mózgu (a precyzyjnie rzecz ujmując mózgowia, ponieważ udar może dotyczyć półkul mózgu, pnia mózgu ale także mózdzku) opiera się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjenta oraz badaniach dodatkowych: pracownianych, w tym obrazowych [45, 46, 47, 48] oraz badaniach laboratoryjnych [49]. O ile za pomocą dwóch pierwszych metod diagnostyki wysuwa się podejrzenie rozpoznania udaru mózgu, o tyle badania dodatkowe, a w szczególności badania obrazowe mózgowia należą do podstawowych metod diagnostyki potwierdzającej wstępne rozpoznanie. Pozwalają one na rozpoznanie krwawienia śródczaszkowego, umożliwiają kwalifikację do leczenia trombolitycznego [50, 51, 52, 53] (dożylnego lub dotętniczego) lub mechanicznego usunięcia zatoru (trombektomia), stanowią pomocnicze narzędzie rokownicze oraz są wsparciem w postawieniu rozpoznania różnicowego.

Z badań obrazujących ośrodkowy układ nerwowy wykorzystywanych w pilnej diagnostyce radiologicznej można wyróżnić TK głowy [16, 54] oraz MRI głowy [16, 54]. Pierwsze z nich,

jest badaniem najczęściej stosowanym w ostrej fazie zachorowania. Szeroko dostępne w wielu szpitalach, stosunkowo mało kosztowne, do wykonania którego nie ma bezwzględnych przeciwwskazań. Istnieją przeciwwskazania względne, do których zalicza się ciężę, wcześniejsze narażenie na duże dawki promieniowania rentgenowskiego. Wykonanie badania zajmuje niewiele czasu (około 3-5 minut), z tego względu jest łatwiejsze do stosowania u pacjentów niespokojnych oraz stanowi najlepszy wybór w przypadku konieczności przeprowadzenia bardzo szybkiej diagnostyki. W ostrej fazie udaru mózgu głównym zadaniem obrazowania za pomocą TK jest wykluczenie obecności krwi śródmózgowej lub podpajęczynówkowej, ewentualnie guza mózgu [49, 54]. Natomiast, mimo wymienionych zalet, badanie to nie umożliwia dokładnej diagnostyki obszaru niedokrwienego mózgu oraz innych zmian ogniskowych [49, 55]. Czułość i specyficzność rozpoznania świeżej zmiany niedokrwiennej w badaniu tomografii komputerowej jest zmienna [56], wymaga doświadczenia od radiologa [57] i zależy od rozległości uszkodzenia mózgu oraz czasu jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów. Do dokładnej diagnostyki zmian ogniskowych ośrodkowego układu nerwowego wykorzystywana jest technika MRI. Wadą tej metody jest nieco dłuższy czas badania [17] oraz istnienie przeciwwskazań bezwzględnych do jej wykorzystania. Szczególnie istotnym są metalowe ciała obce obecne w ciele pacjenta, w tym urządzenia elektroniczne, takie jak stymulatory (stymulatory serca, neurostymulatory), pompy do podawania leków, które pod wpływem silnego pola magnetycznego mogą ulec uszkodzeniu. Ponadto metalowe opiłki żelaza w obrębie głowy czy inne metalowe ciała obce, mogące ulec przesunięciu, bądź nadmiernemu rozgrzaniu powodując zranienie badanego. Innym ograniczeniem jest nadmierne pobudzenie chorego lub klaustrofobia. Jeśli powyższe przeciwwskazania są wykluczone i badanie rezonansu magnetycznego zostanie wykonane, możliwe jest szczegółowe uwidocznienie ewentualnych zmian ogniskowych mózgu, w tym obszaru niedokrwienego [16, 49, 54].

1.5.1. Pojęcie strefy półcienia

W ostatnich latach, w badaniach nad niedokrwieniem mózgu zaczęto stosować określenia „strefa półcienia” (ang. *penumbra*). Jest to obszar mózgu o zaburzonej perfuzji, który nie uległ jeszcze nieodwracalnemu uszkodzeniu, z uwagi na fakt zaopatrzenia w krew w ilości zabezpieczającej neurony przed śmiercią, jednak powodującą stan przewlekłej hipoksji. Klasycznie definiuje się obszar półcienia (*penumbry*) jako obszar mózgowia otaczający zawał

dokonany, w którym stwierdza się hipoperfuzję, gdzie przepływ krwi jest zbyt mały, aby utrzymać aktywność bioelektryczną, natomiast jest wystarczający do (przynajmniej czasowego) podtrzymania funkcji pomp jonowych komórek. Utrzymywanie się deficytu ukrwienia strefy wokół ogniska zawałowego prowadzi z czasem do rozszerzania się strefy martwicy neuronów, a później także komórek glejowych mózgu. Widać z tego, że zjawisko to jest zmienne w czasie i w zależności od dynamiki perfuzji mózgowej – w sytuacji narastających zaburzeń przepływu *penumbra* może się zmniejszać na rzecz ogniska zawałowego lub przy skutecznej reperfuzyjacji komórki w strefie *penumbry* mogą powrócić do stanu prawidłowego. Zjawisko *penumbry* (półcienia) – jakkolwiek samo pojęcie jest w ostatnim czasie krytykowane za zbytne uproszczenia w opisie stanu biologicznego komórek mózgowia – jest nadal przedmiotem licznych badań i stanowi istotny cel terapeutyczny leczenia protekcyjnego w udarze niedokrwiennym [58, 59]. Obecnie zwraca się także uwagę, że nie tylko neurony ale także astrocyty i komórki śródbłonka naczyń mózgowych tworzące wraz z neuronami tzw. jednostkę neurowaskularną (jednostkę naczyniowo-nerwową) mogą być dla kluczowe w rozwoju lub protekcji uszkodzenia mózgowia [60].

Do oceny obszaru półcienia można wykorzystać badanie perfuzyjne (PWI – *perfusion weighted imaging*) wraz z badaniem dyfuzyjnym (DWI – *diffusion weighted imaging*). Posługując się wymienionymi sekwencjami MRI *penumbra* może być określona jako różnica między objętością zmniejszonej perfuzji a objętością restrykcyjnej dyfuzji [61]. W rzeczywistości granica wyznaczająca obszar zwany *penumbra* nie jest tak jednoznaczna i wyraźnie określona, jak początkowo przypuszczano [61]. Prawdopodobnie nakłada się na brzeżne części ogniska niedokrwiennego nieodwracalnie uszkodzonego, wyznaczonego przez dyfuzję. Wydaje się również, że samo ognisko obejmujące zaburzenia perfuzji przekracza obszar potencjalnie zagrożony trwałym uszkodzeniem, gdyż jego zewnętrzne części stanowią obszary oligowolemiczne, o w pełni zachowanej funkcjonalności. Wykazywano zaburzenia perfuzji u osób z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej, u których nie występowały objawy sugerujące uszkodzenie ogniskowe mózgu, co wskazuje na wrażliwość sekwencji perfuzyjnej MRI – (PWI) nawet na średniego stopnia zaburzenia przepływu [61]. Należy pamiętać, że komórki nerwowe w strefie półcienia mogą zostać trwale uszkodzone, jeśli nie dojdzie do ponownej rekanalizacji naczynia i przywrócenia perfuzji [61, 62, 63, 64].

1.5.2. Możliwości obrazowania zawału mózgu i zaburzeń przepływu mózgowego przy pomocy rezonansu magnetycznego [65, 66, 67, 68, 69]

Badanie MRI opiera się na wykorzystaniu zjawiska rezonansu jądrowego atomów określonego pierwiastka o nieparzystej liczbie protonów. W medycynie zazwyczaj wykorzystuje się atomy wodoru, z uwagi na jego bardzo duże rozpowszechnienie w ciele organizmu żywego.

W praktyce klinicznej stosuje się ograniczoną liczbę sekwencji badania MR, gdyż w diagnostyce udarów mózgu istotne jest skrócenie czasu badania, by jak najszybciej przystąpić do leczenia chorego [17]. Najistotniejszymi z nich są obrazowanie DWI, PWI, wygaszenia płynu – odzysku inwersji (FLAIR, *fluid attenuated inversion-recovery*), sekwencja T1, T2*, a także angiografia naczyń mózgowych (angio-MR) [17]. Dodatkową sekwencją stosowaną w diagnostyce udarów mózgu jest sekwencja podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighted imaging*). Wymienione sekwencje pozwalają na uwidocznienie świeżego niedokrwienia (DWI), obszarów ośrodkowego układu nerwowego zagrożonych trwałym uszkodzeniem spowodowanym niedokrwieniem (PWI), miejsca niedrożności lub zwężenia naczyń wewnątrzczaszkowych (angiografia-MR), a także umożliwiają wykrycie krwotoku śródmózgowego (T2*, SWI), krwawienia podpajęczynówkowego (FLAIR) i pozwalają na obrazowanie morfologii mózgu (T1) [16, 17]. Warto dodać, że restrykcję (ograniczenie) dyfuzji można stwierdzić w badaniu MR nawet w kilkanaście minut po niedokrwieniu, natomiast w badaniu FLAIR ujawnia się ono zazwyczaj po około 6 godzinach. Może to być ważny objaw radiologiczny pozwalający na określenie w pewnym przybliżeniu czasu wystąpienia udaru, co z kolei może mieć istotne znaczenie dla strategii leczenia.

Sekwencja FLAIR, czyli wygaszenia płynu – odzysku inwersji, powstaje na bazie FSE (*fast spin-echo*), a jej cechą charakterystyczną jest wyraźne wygaszenie sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) [70, 71]. Dzięki zastosowaniu tej sekwencji, wygaszenie sygnału PMR szczególnie w okolicach korowych i okołokomorowych pozwala na wyraźne uwidocznienie zmian ogniskowych, w tym niedokrwieniowych, mających czas relaksacji T2 zbliżony do czasu relaksacji T2 PMR [71].

Sekwencja T1, jedna z podstawowych metod obrazowania w jądrowym rezonansie magnetycznym, została zastosowana w celu uwidocznienia morfologii mózgu, w tym diagnostyki ewentualnych zmian nie będących wynikiem niedokrwienia mózgu. Jej znaczenie

jest tym większe, że umożliwia szczegółowe wykazanie zmian patologicznych, które podlegają wzmocnieniu po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Dotyczy to szczególnie ognisk o charakterze pierwotnego lub przerzutowego guza mózgu, a także zmian o charakterze zapalnym, które powinny być brane pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym udaru mózgu.

Inną sekwencją, szeroko stosowaną w diagnostyce udarów mózgu, jest obrazowanie dyfuzyjne (DWI). Metoda ta jest znana od wielu lat; po raz pierwszy została opisana w 1965r. przez Stejskala i Tannera [57], a pierwsze doniesienie o klinicznym zastosowaniu pochodzi z połowy lat 80' XX wieku. Jednak dopiero pod koniec XX wieku znalazła swoje miejsce w rutynowo wykonywanym badaniu rezonansu magnetycznego [57]. Podstawa fizyczna działania tej sekwencji opiera się na ruchach Browna protonów cząsteczek wody - swobodnych przypadkowych ruchach, którym podlegają wszystkie cząsteczki płynów [72]. W normalnych warunkach, w sytuacji, kiedy nie stwierdza się uszkodzenia komórek określonej tkanki (w opisywanej sytuacji tkanki nerwowej – neuronów, astrocytów), a także śródbłonna naczyń - ruchy cząsteczek wody są niezaburzone i swobodne. Jednym z podstawowych elementów zapewniających ich prawidłowe przenikanie z przedziału wewnątrzkomórkowego do zewnątrzkomórkowego i z powrotem, a tym samym utrzymujące optymalne środowisko wodno-elektrolitowe, są pompy sodowo-potasowe znajdujące się w błonie komórkowej. Jeśli jednak, jak to się dzieje w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu, wystąpi kaskada zmian niedokrwiennych – początkowo czynnościowych, a następnie strukturalnych, po kilku minutach niedokrwienia zaburzone zostaje działanie pomp sodowo-potasowych. Na skutek dezorganizacji ich funkcjonowania dochodzi do naruszenia równowagi wodno-elektrolitowej między środowiskiem wewnątrz i zewnątrzkomórkowym. Następstwem jest przenikanie cząsteczek wody do wnętrza komórki, jej dalsze uszkodzanie, otwieranie pomp wapniowych, które na zasadzie „błędnego koła” prowadzą do dalszego uszkodzania błony komórkowej, pomp sodowo-potasowych oraz neuronów i komórek glicyjnych. W wyniku obrzęku komórek, pod wpływem napływającej w sposób niekontrolowany wody, dochodzi do zaburzonej dyfuzji cząsteczek wody między środowiskiem wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym oraz w samej komórce. Zjawisko to można obserwować w sposób pośredni dzięki zastosowaniu sekwencji DWI MRI [73]. Jest to szybka, coraz bardziej rozpowszechniona metoda stosowana do oceny zaburzeń dyfuzji w różnych patologiach ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej wykorzystywana jest do diagnostyki świeżych zmian niedokrwiennych, gdzie jej czułość osiąga około 90% [74, 75], a

specyficzność około 95% [45]. Obszary o zaburzonej dyfuzji uwidaczniają się jako hiperintensywne w mapie podstawowej oraz jako hipointensywne w mapie ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) [76, 77]. Obrazowanie za pomocą sekwencji DWI pozwala na wczesne uwidocznienie ognisk niedokrwiennych. W badaniach eksperymentalnych już po kilkukilkunastu lub w innych pracach po około 30-40 minutach od wystąpienia ogniskowego niedokrwienia mózgu ujawniają się obszary o zaburzonej dyfuzji [48, 57, 78]. Srinivasan i wsp. podają, że świeże zmiany niedokrwienne widoczne są nawet po 10 minutach od początku wystąpienia objawów udaru mózgu [79].

Obszary o zaburzonej dyfuzji można wykazać za pomocą dwóch map – podstawowej mapy DWI oraz mapy ADC. W pierwszej z nich, DWI, istnieją cztery stopnie dyfuzji, nazywane współczynnikiem-b. Współczynnik o najmniejszej wartości wynoszący zero charakteryzuje się niewykazywaniem zmian w dyfuzji i właściwie jest obrazem T2 zależnym. Im wyższa wartość współczynnika (500, 1000 oraz 2000), tym widoczność zmian (restrykcji, ograniczenia) w dyfuzji jest wyraźniejsza, osiągając najwyższą czułość przy stopniu 2000. Na obrazach radiologicznych zmiany są hiperintensywne, zarówno w stanie ostrych, jak i podostrych zaburzeń dyfuzji występujących w świeżym udarze niedokrwiennym mózgu. Hipointensywne stają się w odległych (po około 3 tygodniach) w czasie zmianach niedokrwiennych. Mapa ADC, czyli współczynnik efektywnej dyfuzji, dzięki wyeliminowaniu efektu przebijania T2, pomaga w wyodrębnieniu świeżych zaburzeń dyfuzji. Takie obszary, w przeciwieństwie do obrazów w mapie DWI są hipointensywne i stają się izointensywne a następnie hiperintensywne, gdy przechodzą w stan zmian przewlekłych. Do czasu zastosowania sekwencji dyfuzyjnej badanie MRI głowy pozwalało na wykazanie obszaru niedokrwiennego dopiero po 6-12 godzinach od początku objawów udaru mózgu [45]. DWI jest zatem ważnym narzędziem diagnostycznym udarów mózgu.

Jedną z ważniejszych sekwencji wykorzystywanych w ocenie udarów mózgu jest sekwencja perfuzyjna – PWI [80]. W ciągu pierwszych godzin od początku udaru niedokrwiennego mózgu obszar o zaburzonej perfuzji często jest większy niż obszar zaburzonej dyfuzji [61]. Perfuzja pokazuje przepływ wzmocnionej kontrastem krwi przez naczynia w mózgowiu. Głównym celem jest uwidocznienie tych obszarów, w których przepływ ulega zaburzeniu, tak jak się to dzieje w udarach niedokrwiennych mózgu, kiedy następuje zamknięcie tętnicy oraz jej odgałęzień i zmniejszony zostaje dopływ krwi do określonego obszaru mózgu. Perfuzja jest wówczas obniżona, co wyraża się w specyficzny sposób w poszczególnych mapach

badania MRI. Analizę wyniku badania perfuzyjnego można przeprowadzić z wykorzystaniem następujących podstawowych map [80]: TTP, MTT, CBV oraz CBF. Pierwsza z map TTP (*time to peak*, czas osiągnięcia szczytu krzywej amplitudy), prezentuje czas, w którym dochodzi do maksymalnego przepływu wzmocnionej kontrastem krwi w obszarze pomiaru, kolejna MTT (*mean transit time*, średni czas przejścia), czyli średni czas przepływu zakontrastowanej krwi przez łożysko naczyniowe w obszarze pomiaru, w warunkach prawidłowych wynosi 3–5 s, CBV (*cerebral blood volume*, objętość przepływającej krwi), to objętość wzmocnionej kontrastem krwi (ml) w łożysku naczyniowym na 100 g tkanki. Normalny CBV dla istoty szarej wynosi 5–6 ml/100 g, a dla istoty białej 2–3 ml/100 g. Ostatnia z nich, CBF (*cerebral blood flow*, mózgowy przepływ krwi), odpowiada ilości krwi (ml) na 100 g tkanek mózgowia w czasie jednej minuty (min). Normalna dla zdrowego mózgowia wynosi średnio 50–60 ml/100 g/min, przy czym CBF dla istoty szarej wynosi około 70–80 ml/100g/min, a dla istoty białej 20 ml/100 g/min. CBF jest pochodną CBV i MTT, i wyraża się działaniem CBV/MTT ; z uwagi na konieczność dodatkowej obróbki po zakończeniu badania, co wymaga czasu, jest najrzadziej stosowaną mapą. W badaniach klinicznych zaburzenia perfuzji ocenia się zazwyczaj na podstawie trzech pierwszych map: TTP, MTT, CBV. W praktyce najczęściej ocenia się objętość ogniska o zaburzonej perfuzji, bez określania stopni jej zaburzeń. Jak wyżej wspomniano prawidłowa średnia perfuzja mózgowia oceniana w CBF wynosi około 50 ml/100g/min. Jej obniżenie do 15–20 ml/100g/min powoduje zaburzenie funkcjonowania wszystkich komórek – szczególnie neuronów i astrocytów, natomiast spadek perfuzji do wartości około 10 ml/100g/min przyczynia się do uszkodzenia strukturalnego komórek [61] i jest najbardziej zaburzona w częściach centralnych, blisko ogniska nieodwracalnego uszkodzenia.

Perfuzję mózgową ocenia się przy zastosowaniu MRI, TK a także poprzez wykorzystanie medycyny nuklearnej: pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single photon emission computed tomography*).

Badanie perfuzji rezonansu magnetycznego można przeprowadzić na dwa główne sposoby. W jednym z nich stosuje się paramagnetyczny środek kontrastujący, zazwyczaj gadolinowy, w postaci chelatu z DTPA (Magnevist, Gadovist) (Gd-DTPA, *gadopentetate dimeglumine*, DTPA - *diethylene triamine pentaacetic acid*) podawany do żyły obwodowej. Gadolin w formie wolnej jest związkami toksycznym, jednak po połączeniu z DTPA traci tą szkodliwą

właściwość [69]. Po osiągnięciu serca, wraz z prądem krwi, kontrast jest redystrybuowany do poszczególnych narządów, w tym do mózgu. W czasie przepływu krwi przez tętnice mózgu, a następnie tętniczki i żyły mózgowe, istnieje możliwość zarejestrowania perfuzji tkanki za pomocą tomografii rezonansu magnetycznego poprzez wykorzystanie osiowej echoplanarnej sekwencji PWI [61]. Badanie z podaniem środka kontrastowego umożliwia wykonanie sekwencji, o wysokim stosunku sygnału do szumu (SNR, *signal-to-noise ratio*), czyli mało wrażliwego na zakłócenia z otoczenia. Jednak zastosowanie gadolinowego środka kontrastowego wiąże się z narażeniem pacjenta na ryzyko wystąpienia powikłania pod postacią uogólnionego włóknienia tkanek pochodzenia nerkowego (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*).

{Powikłanie to dotyczy jedynie niewielkiej grupy chorych, zazwyczaj z występującą wcześniej niewydolnością nerek lub u pacjentów, którzy otrzymali dużą dawkę kontrastu. Ryzyko wystąpienia NSF po podaniu kontrastu gadolinowego szacuje się na OR= 0.000166 (0.00000539, 0.00509). Choć ostatecznie badanie u chorych z eGRF (*estimated Glomerular Filtration Rate*, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej), obliczonym metodą MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study equation*) [80] wykazało, że u żadnego z 272 pacjentów z eGRF < 30ml/min./1.73m², w tym 26 osób dializowanych nie stwierdzono powikłań po podaniu kontrastu gadolinowego [81, 82]. W innym badaniu stwierdzono, że osoby z ciężką niewydolnością nerek wykazują 3% ryzyko rozwinienia NSF [83]. Przyjmuje się, że w populacji chorych z krańcową niewydolnością nerek ryzyko wystąpienia NSF po podaniu gadolinowego środka kontrastowego wynosi 4,3 przypadki na 1000 osobo-lat [84]}.

Innym sposobem zarejestrowania perfuzji jest znakowanie spinów wodorów cząsteczek wody znajdującej się w osoczu krwi tętniczej (ASL, *arterial spin labeling*). W badaniu z wykorzystaniem ASL nie stosuje się kontrastu podawanego dożylnie, a jedynie znakowanie spinów. Pozwala to na wyeliminowanie ryzyka powikłania pod postacią NSF. Ponadto przy wykorzystaniu tej metody zyskuje się możliwość wielokrotnego wykonania badania perfuzji u tego samego chorego, w czasie jednego badania. Z drugiej zaś strony badanie bez podania kontrastu charakteryzuje się niskim SNR. Innym utrudnieniem jest fakt, że do wykonania tego badania niezbędne jest dodatkowe oprogramowanie aparatu rezonansu magnetycznego.

Kolejną sekwencją wykorzystaną w programie badawczym jest T2* [85]. Obrazy w tej metodzie powstają na podstawie sekwencji gradient – echo, która jest niezwykle czuła na niejednorodność pola magnetycznego. Do elementów zakłócających pole magnetyczne należą jony metali, w tym jony żelaza. Ma to niezwykle istotne znaczenie w wykazywaniu zmian o charakterze krwotocznym. Sekwencja T2* jest nieodzowną pomocą w wykryciu nawet niewielkich ognisk krwawienia. Czułość badania na obecność krwi jest porównywalna z

czułością tomografii komputerowej. Natomiast jest zdecydowanie bardziej przystosowana do uwidaczniania zmian krwotocznych niż inne sekwencje rezonansu magnetycznego, jak np. T1 i T2. Żelazo obecne w tkankach zakłóca pole magnetyczne i w ten sposób ma możliwość skrócenia czasu relaksacji porzeczej T2*, co sprawia, że ogniska krwotoczne ukazują się jako zmiany hipointensywne w otoczeniu prawidłowej tkanki nerwowej [85]. Dotyczy to sytuacji, w których żelazo znajduje się poza naczyniami krwionośnymi, a więc m.in. przy przerwaniu ciągłości naczyń i przedostaniu się krwi do tkanek, jak w udarze krwotocznym mózgu. Relaksacja T2* odnosi się do zanikania poprzecznej magnetyzacji spowodowanej kombinacją relaksacji spin-spin oraz niejednorodnością pola magnetycznego. W wielu sytuacjach obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego niejednorodność pola magnetycznego może stanowić element uniemożliwiający precyzyjne obrazowanie tkanek; stanowi jednak istotne narzędzie w wykazywaniu obecności ognisk krwotocznych.

1.5.3. Badanie niedokrwienia mózgu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego oraz niezgodność DWI/PWI (DWI/PWI mismatch)

Jak podano wyżej, badanie dyfuzyjne - DWI ujawnia (w pewnym przybliżeniu) obecność oraz rozległość obszaru niedokrwienia w ciągu pierwszych kilkunastu - kilkudziesięciu minut od wystąpienia objawów udaru mózgu [57], kiedy podejmowane są decyzje o leczeniu. Inna z sekwencji rezonansu magnetycznego, badanie perfuzyjne (PWI) uwidocznia obszar zaburzeń przepływu krwi w obrębie mózgowia (czyli ukrwienia mózgowia) zagrożony nieodwracalnym uszkodzeniem w przypadku przedłużającego się braku skutecznej reperfuzyji. Równoczesowa ocena obu sekwencji pozwala na określenie tzw. strefy półcienia (*penumbry*).

Pozyskane przy pomocy badania PWI i DWI informacje pozwalają na poprawę precyzji w ocenie wielkości obszaru niedokrwienia, strefy zagrożonej zawałem [16, 17], a także ograniczenie ryzyka powikłań krwotocznych po terapii trombolitycznej [86, 87].

Poza tym badanie rezonansu magnetycznego głowy może ukazać istniejące wcześniej uszkodzenie mózgu (w tym odległe w czasie zmiany niedokrwienne), udar krwotoczny mózgu, zlokalizować zator tętniczy, pomóc w zaklasyfikowaniu udaru mózgu, wspomóc ocenę rzeczywistego czasu trwania niedokrwienia i jego rozległości [17]. Badanie angio-MR pozwala na zobrazowanie stanu naczyń do mózgowych i śródczaszkowych. Jest również

narzędziem w prognozowaniu stanu klinicznego w okresie przewlekłym po zachorowaniu [17].

Dodatkowo dzięki uwidocznieniu zmiany, jej wielkości oraz niezgodności obszarów zaburzonej perfuzji mózgu w stosunku do obszaru restrykcyjnej dyfuzji (*PWI/DWI mismatch*) w obszarze niedokrwionym, możliwe jest precyzyjne oszacowanie ewentualnej korzyści z leczenia trombolitycznego [17, 88].

Nie należy zapominać, że jak najszybsze wykonanie badania rezonansu magnetycznego głowy po przyjęciu pacjenta do szpitala, pozwala na rozpoczęcie diagnostyki różnicowej choroby [16]. U około 20% pacjentów, u których wstępnie podejrzewa się udar mózgu, ostatecznie stawiane jest inne rozpoznanie [16]. Wiele z tych sytuacji klinicznych, jak część guzów mózgu, zmiany zapalne mózgu, można wykryć w badaniu rezonansu magnetycznego głowy. Rozpoznanie innych jednostek chorobowych można rozważać z uwagi na prezentację kliniczną i brak zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (np. migrena hemiplegiczna, porażenie Todda występujące po napadzie padaczkowym, reakcja konwersyjna) [16]. Są one natomiast diagnostycznie wątpliwe po wykonaniu badania tomografii komputerowej głowy, gdyż na podstawie tego badania nie można ich wykluczyć. Natomiast wczesne postawienie diagnozy różnicowej umożliwia szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz ogranicza ryzyko podawania leku trombolitycznego w przypadkach nieuzasadnionych [16].

1.5.4. Zastosowanie badań ultrasonograficznych w diagnostyce udaru mózgu

Kolejnym narzędziem w diagnostyce udaru jest badanie ultrasonograficzne. Zalicza się ono do podstawowych metod obrazowania, jest szeroko stosowanym i dostępnym badaniem. Zastosowanie znajduje zarówno w specjalizacjach zabiegowych, jak i zachowawczych. Wynika to z wielu zalet badania, do których zalicza się m. in. jego powtarzalność, bezpieczeństwo, brak bezwzględnych przeciwwskazań do jego wykonania, niewielki koszt eksploatacji, w stosunku do innych metod radiologicznych. Poza tym pozwala na ukazanie obrazu narządów i tkanek w czasie rzeczywistym, co stanowi szczególną zaletę w badaniach przepływow przez naczynia. Ponadto może zostać wykorzystane jako narzędzie diagnostyczne w warunkach przyłóżkowych, nawet u pobudzonych pacjentów lub chorych w ciężkim stanie. Ultrasonografia w wielu sytuacjach może zostać potraktowana jako badanie przesiewowe w celu kwalifikacji pacjentów do bardziej szczegółowej diagnostyki

radiologicznej, jak badania naczyniowe tomografii komputerowej (angio-TK), lub rezonansu magnetycznego (angio-MR), czy badania angiograficzne (np. DSA, *Digital Subtraction Angiography*, cyfrowa subtrakcyjna angiografia). Jednak podobnie jak każde badanie dodatkowe i w tym wyróżnia się szereg wad, do których należą przede wszystkim konieczność posiadania przez badającego dużego doświadczenia oraz umiejętności technicznych, a także wiedzy merytorycznej do interpretacji uzyskanych wyników badań. Istotnym ograniczeniem jest fakt, że w sytuacji trudnych warunków technicznych uniemożliwia wiarygodne uwidocznienie wszystkich badanych struktur.

Podstawą fizyczną badania ultrasonograficznego jest wykorzystanie natury ultradźwięków. Są to fale mechaniczne rozchodzące się w środowisku zawierającym cząsteczki nośne, takim jak ciała stałe, ciecze czy gazy. Nie mogą poruszać się w próżni. Ich przemieszczanie się w środowisku można przedstawić jako naprzemienne rozrzedzenia i zagęszczenia ośrodka, co graficznie prezentuje się jako sinusoida. Głównymi wielkościami fizycznymi charakteryzującymi ultradźwięki są częstotliwość (określająca liczbę cykli zjawiska okresowego, występujących w jednostce czasu, $f=n/T$) oraz prędkość (czyli wektorowa wielkość fizyczna wyrażająca zmianę wektora położenia w jednostce czasu) [89]. Częstotliwość ultradźwięków jest bardzo wysoka, przekracza górną granicę słyszalności dla ucha ludzkiego, mieści się w przedziale od 20 kHz do 1 GHz. W diagnostyce medycznej znajdują zastosowanie fale o częstotliwości od 1 do 30 MHz [89]. Prędkość fali wyraża się wzorem $v = S \cdot f$ i jest zależna od drogi (S), którą przebywa fala oraz od jej częstotliwości (f). Średnia prędkość rozchodzenia się fali w tkankach miękkich wynosi 1540 m/s, od 1450 m/s dla tkanki tłuszczowej do 1620 m/s dla soczewki oka; dla krwi wynosi 1570 m/s [89]. Fale ultradźwiękowe przechodząc przez tkanki ulegają zjawisku odbicia i rozproszenia. Dzieje się tak na skutek istnienia różnic gęstości poszczególnych tkanek, zwaną inaczej impedancją lub opornością akustyczną. Im większa jest impedancja między sąsiadującymi tkankami, tym wyraźniejsze odbicie fali ultradźwiękowej. Przy przechodzeniu przez narządy, których tkanki charakteryzują się małą impedancją większość fal ultradźwiękowych ulega rozproszeniu, zaś niewielka część wraca do źródła sygnału. W miarę wnikania do tkanek fale ulegają tłumieniu, co wynika głównie ze zjawiska absorpcji tkankowej. Stopień tłumienia zależy od tkanki, jednak zwiększa się wraz ze wzrostem częstotliwości. Z tego powodu do zwiększenia zasięgu badania wykorzystuje się mniejszą częstotliwość. Do wytworzenia fal ultradźwiękowych wykorzystuje się zjawisko piezoelektryczne, polegające na pojawieniu się pod wpływem naprężeń mechanicznych ładunków elektrycznych na powierzchni generatora. Zjawisko to

jest możliwe przy zastosowaniu niektórych kryształów. Sondy do ultrasonografii, będące zarówno nadajnikami jak i odbiornikami fal ultradźwiękowych, umożliwiają wytworzenie fali akustycznej i rejestrację ech pochodzących od granic struktur o różnych wartościach impedancji akustycznych wzdłuż jednego kierunku. W diagnostyce ultrasonograficznej stosuje się trzy główne rodzaje głowic – liniowe, konweksowe (sektorowe) oraz fazowe. Każda z nich wyróżnia się odmiennym ułożeniem przetworników oraz rodzajem uzyskiwanych obrazów. Głowice liniowe stosuje się m.in. do badań naczyń obwodowych, sektorowe do obrazowania jamy brzusznej, zaś fazowe w badaniach echokardiograficznych oraz do oceny naczyń wewnątrzczaszkowych.

Badanie ultrasonograficzne znalazło swoje miejsce także w diagnostyce neurologicznej, głównie w badaniu naczyń zewnątrz i wewnątrzczaszkowych. Stało się tak między innymi dzięki zastosowaniu zjawiska dopplera. Polega ono na wykorzystaniu jednej z właściwości fizycznych fali ultradźwiękowej, a mianowicie zjawiska odbicia fali. Gdy fala ultrasonograficzna odbija się od obiektu będącego w ruchu zmienia się częstotliwość odbieranego echa. Fala ultrasonograficzna wysłana przez przetwornik odbija się od napotykanego obiektu. Jeśli przedmiot jest nieruchomy, to odległość między kolejnymi grzbietami fali jest jednakowa we wszystkich kierunkach, a jej częstotliwość nie zmienia się. Natomiast w chwili, gdy obiekt porusza się, to odległość między kolejnymi grzbietami jest zależna od kierunku rozchodzenia się fali. Innymi słowy zmienia się częstotliwość fali. Zmiana częstotliwości zależy od prędkości ciała, od którego odbija się fala oraz od kąta między kierunkiem obserwacji, a kierunkiem ruchu źródła – rośnie wraz ze zbliżaniem się obiektu do odbiornika i maleje wraz z jego oddalaniem się. W diagnostyce przepływów przez naczynia krwionośne niezbędne jest użycie odpowiedniego kąta insonacji, by zarejestrować prędkość zbliżających się lub oddalających obiektów, którymi przykładowo są erythrocyty poruszające się wraz z krwią. Optymalna wartość mieści się między 30, a 60°. Przy zastosowaniu wyższego kąta dochodzi do błędnego pomiaru prędkości poruszającej się krwi, natomiast uzyskanie mniejszego kąta jest zazwyczaj trudne technicznie z uwagi na budowę sondy USG.

Poza wykorzystaniem zjawiska dopplera w badaniu ultrasonograficznym naczyń szyjnych oraz wewnątrzczaszkowych stosuje się kilka dodatkowych metod obrazowania. Do jednej z podstawowych należy prezentacja B-mode, ukazująca morfologię naczynia w kolorach szarości, która dokładnie uwidocznia ścianę naczynia, i pozwala na ocenę budowy i grubości

blony środkowej i wewnętrznej ściany naczyniowej (kompleksu intima-media, KIM). W obrazowaniu naczyń wewnątrzczaszkowych pozwala na pokazanie zarysu śródmózgowia i innych struktur podstawy czaszki. W zależności od rodzaju wykorzystanej głowicy uzyskuje się obraz w kształcie prostokąta lub trapezu (sondy liniowe), albo wycinka koła (sondy fazowe). Połączenie obrazowania B-mode z analizą spektralną widma dopplerowskiego nazywa się w ultrasonografii metodą „doppler dupleks”. Jak już wspomniano pozwala na jednoczesne uwidocznienie spektrum przepływu oraz morfologii badanych naczyń. Jako metody wspomagające, zwiększające czułość badania wykorzystuje się kodowanie przepływu kolorem, doppler mocy (*power-doppler*) oraz środki kontrastowe. Z innych bardziej zaawansowanych metod należy wymienić obrazowanie 3D dające obraz trójwymiarowy oraz 4D pozwalające na obserwację trójwymiarową naczyń i narządów w czasie rzeczywistym [89].

Dzięki powszechnej dostępności badania ultrasonograficznego, duża jest jego przydatność w codziennej praktyce neurologicznej. Wynika to z faktu wielu unikalnych zalet ultrasonografii, do których, poza już wymienionymi, zalicza się: ilościowe pomiary prędkości przepływów krwi, określenie kierunku przepływu, co jest wykorzystane w diagnostyce zespołów podkradania, kwalifikacja pacjentów do badań angiograficznych i leczenia zabiegowego. Wśród istotnych wad natomiast należy wymienić: ryzyko niedoszacowania lub przeszacowania stopnia podejrzanego zwężenia, zwłaszcza w sytuacji, gdy badający dokona nieprawidłowych pomiarów prędkości przepływów, wynikających z turbulentnego lub nieosiowego przepływu krwi, słabego wysycenia kolorem naczyń w czasie obrazowania dopplerowskiego, ruchomości naczyń wynikającej z ruchów oddechowych badanego [90], dokonywania pomiarów wykraczających poza bramkę oceniającą naczynie, krętego przebiegu naczynia lub małego doświadczenia badającego. Poza tym ocena zwężenia naczynia jest niedogodna przy wystąpieniu trudnych warunków technicznych, jak badanie niespokojnego, niewspółpracującego pacjenta, krótka szyja badanego czy świeża rana znajdująca się ponad badanym naczyniem. Badania kliniczne i codzienne doświadczenie wskazują, że najtrudniejsza jest diagnostyka niedrożności oraz zwężeń o pośrednim znaczeniu – od 50-69%. Z innych ograniczeń badania należy wymienić brak możliwości uwidocznienia przebiegu całego naczynia. Jego wizualizacja ogranicza się do części znajdującej się bezpośrednio pod powłokami przeziernymi dla fal ultradźwiękowych. Mimo wymienionych trudności, możliwości techniczne pozwalają na uwidocznienie morfologii naczyń tętnicznych oraz przepływu krwi przez interesujące badającego naczynia, co przekłada się w sposób

bezpośredni na uzupełnienie diagnostyki chorób naczyniowych układu nerwowego [91, 92]. W przypadku udarów mózgu dotyczy to obrazowania tętnic zewnątrzczaszkowych, czyli szyjnych wspólnych, wewnętrznych, zewnętrznych i kręgowych oraz wewnątrzczaszkowych: środkowych, przednich i tylnych mózgu a także odcinków wewnątrzczaszkowych tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej. W badaniu naczyń zewnątrzczaszkowych, po przyłożeniu do szyi głowicy liniowej o częstotliwości 4-14 MHz, można w łatwy, nieinwazyjny, bezpieczny i powtarzalny sposób zobrazować budowę makroskopową naczyń szyjnych i kręgowych w przekroju poprzecznym lub podłużnym: przebieg naczyń, grubość kompleksu intima-media, obecność blaszek miażdżycowych, rozwarstwienia naczyń oraz wad rozwojowych naczyń lub ich wariantów anatomicznych. W obrazowaniu przezczaszkowym, przy zastosowaniu sondy sektorowej o częstotliwości 2-3,5 MHz, ukazuje się przepływ przez naczynia wewnątrzczaszkowe. Badanie pozwala na uwidocznienie stanu prawidłowego oraz patologii pod postacią niedrożności głównych pni tętniczych, zwężenia naczyń lub ich skurczu [93] i procentowego szacowania istotności stenozy. Dodatkowo badanie dopplerowskie z kodowaniem za pomocą koloru umożliwia obserwację w czasie rzeczywistym oraz zarchiwizowanie wartości przepływu krwi przez naczynia, a mianowicie kierunku przepływu krwi, prędkości maksymalnej oraz minimalnej przepływu, spektrum przepływu a także indeksu pulsacyjności (PI, *pulsatility index*) i wskaźnika oporowego Pourcelota (RI, *resistance index*). Informacje te ułatwiają ocenę budowy anatomicznej naczyń oraz przepływów przez naczynia, a także odpowiedź na pytanie czy są one prawidłowe, a jeśli wykazują cechy patologii, to co może stanowić tego przyczynę. Dane te, szczególnie istotne w diagnostyce przyczyn incydentów niedokrwienych mózgu, takich jak udar niedokrwieny czy przemijające niedokrwienie mózgu, są jednym ze źródeł oceniających czy u danego pacjenta występują istotne zwężenia lub niedrożność naczyń doprowadzających krew do mózgu. Poza tym dzięki bezpieczeństwu badania istnieje możliwość jego powtarzania i obserwowania zmian przepływu przez naczynia w czasie ewolucji ogniska niedokrwienego mózgu i stanu klinicznego pacjenta. Jest także bardzo przydatnym badaniem w przypadku krwawienia podpajęczynówkowego [93]. W patofizjologii tej choroby krew wynaczynia się do przestrzeni podpajęczynówkowej, gromadzi się w otoczeniu naczyń mózgowych i może doprowadzić do ich podrażnienia i skurczu. Proces ten stwarza wysokie ryzyko wtórnego udaru niedokrwienego mózgu, przyczyniającego się do pogorszenia rokowania, nasilenia niepełnosprawności, a także w 10-30% przypadków mogącego doprowadzić do zgonu [93]. Dzięki informacji o skurczu naczyń i zagrażającym niedokrwieniu mózgu istnieje szansa na

wdrożenie adekwatnego leczenia zanim dojdzie do nieodwracalnego uszkodzenia komórek mózgowych. Biorąc pod uwagę wszelkie zalety jak i wady badania, jego łatwą dostępność oraz niewielki koszt eksploatacji, ultrasonografia stanowi ważne narzędzie w diagnostyce neurologicznej.

1.5.5. Inne badania dodatkowe w udarze mózgu

Z innych badań dodatkowych, istotnych w diagnostyce udarów mózgu oraz ich przyczyn, należy wyróżnić badania laboratoryjne [49, 54, 94]. W ostrej fazie udaru mózgu ocenia się morfologię krwi, w tym szczególnie liczbę erytrocytów oraz płytek krwi, układ krzepnięcia – czas protrombinowy, INR, czas częściowej trombolastyny, stężenie elektrolitów i glukozy w surowicy, białko CRP lub OB, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, biomarkery uszkodzenia mięśnia sercowego [54, 94, 95]. W kolejnych dniach pomocne przy diagnostyce przyczynowej udaru mózgu są: stężenie homocysteiny, badania w kierunku chorób układujących oraz zespołu antyfosfolipidowego, gospodarka lipidowa (cholesterol całkowity, HDL, LDL) [96]. Ważne są również badania pracowniane – u każdego chorego wykonuje się badanie elektrokardiograficzne 12-odprowadzeniowe, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, jeśli nie było wykonane w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, a także w zależności od wskazań klinicznych - angiografię MR/KT lub angiografię cyfrową (DSA), 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, echokardiografię przezklatkową oraz przezprzełykową, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego, pulsoksymetrię i gazometrię krwi tętniczej, nakłucie lędźwiowe, EEG, przesiewowe badanie toksykologiczne, test ciążowy [54, 94, 95, 96]. Wszystkie te badania pozwalają w ok. 70% przypadków na zdiagnozowanie przyczyny udaru mózgu oraz na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej.

1.6. Leczenie udarów mózgu

Jednym z ważniejszych sposobów terapii udarów niedokrwiennych jest leczenie trombolityczne, z użyciem rekombinowanego tkankowego czynnika plazminogenu (rtPA, *recombinant tissue plasminogen activator*). Istotnym warunkiem do wdrożenia leczenia jest wykluczenie ognisk krwawienia do mózgu. Zastosowanie leczenia trombolitycznego w sytuacji obecności wynaczynionej krwi w ognisku udaru mózgu, wiąże się z dużym

prawdopodobieństwem powiększenia ogniska krwotocznego. Po rozpoznaniu udaru mózgu należy wdrożyć odpowiednią terapię oraz profilaktykę wtórną [97]. Terapia ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia ponownego zachorowania oraz uniknięcie powikłań neurologicznych (wtórne krwawienie, obrzęk mózgu z uciskiem na sąsiadujące struktury mózgu i wgłobieniem, napady padaczkowe) oraz ogólnoustrojowych (zachłystowego zapalenia płuc i innych zakażeń, odleżyn, zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich) [97]. Nie można zapomnieć o wczesnej rehabilitacji i odpowiednim leczeniu żywieniowym.

Główną zasadą przed włączeniem leczenia swoistego jest określenie charakteru udaru mózgu [98]. Po postawieniu rozpoznania udaru niedokrwienego mózgu należy niezwłocznie rozważyć leczenie trombolityczne. Podanie rtPA (alteplaza) drogą dożylną jest obecnie zalecaną przez ESO (*European Stroke Organization*), jedyną zatwierdzoną przez EMA (*European Medicine Agency*) i Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych w Warszawie terapią przyczynową [99], która zmniejsza ryzyko wystąpienia trwałego inwalidztwa [95, 100, 101]. Leczenie trombolityczne wykazuje istotną statystycznie skuteczność udowodnioną w randomizowanych badaniach prospektywnych przeprowadzonych na dużej liczbie pacjentów [ECASS I, II, III] [27, 102, 103, 104].

Leczenie przy pomocy rtPA do 3 godz. od początku objawów pozwala zmniejszyć grupę pacjentów z dużym i średnim stopniem niesprawności o około 15% (z 55% do 40%) oraz zmniejszyć wskaźnik śmiertelności w ciągu 30 dni od wystąpienia udaru o 6% (z 17% z 11%). Wydłużenie okna terapeutycznego do 4,5 godziny zwiększa szanse na odzyskanie pełnej sprawności o kolejne 7% [105, 106, 107, 108].

2. ZAŁOŻENIA PRACY

Zaburzenia przepływu mózgowego stanowią kluczowy element patofizjologii udarów mózgu. Z tej tezy wynika, że stan kliniczny pacjentów w ostrym stadium choroby, jak i w okresie poudarowym w dużej mierze może zależeć od całkowitego przepływu mózgowego [109, 110]. Istnieją pojedyncze publikacje, oparte na badaniu relatywnie małych grup chorych wskazujące, że całkowity przepływ mózgowy w ostrej fazie udaru może korelować z przebiegiem procesów hemodynamicznych we wczesnej fazie udaru oraz – co nie mniej istotne – ze stanem klinicznym po udarze.

Dane z dotychczas przeprowadzonych badań wskazują [109, 110], że zaburzenia przepływu mają znaczenie w kształtowaniu się stanu klinicznego pacjentów. Dlatego istnieje prawdopodobieństwo, że wielkość rCBFV (*relative cerebral blood flow volume*) stanie się istotną, weryfikowalną oraz klinicznie stosowaną wartością oceniającą stopień ryzyka ponownego wystąpienia udaru mózgu oraz może zostać wykorzystana do prognozowania przebiegu wczesnej i późnej fazy udaru mózgu.

Z teoretycznego punktu widzenia całkowity przepływ mózgowy może wpływać na przebieg udaru poprzez:

1) Utrzymywanie perfuzji mózgowej pozwalającej na skuteczne zachowanie przepływu przez krążenie oboczne (obecnie temu tematowi poświęca się wiele uwagi, szczególnie przy krytycznym zwężeniu lub zamknięciu naczynia po odejściu od koła tętniczego – krążenia oboczne przez naczynia leptomeningealne pomiędzy zakresem unaczynienia tętnicy środkowej mózgu oraz tylnej mózgu, oraz środkowej mózgu i przedniej mózgu mogą być kluczowe w podtrzymywaniu strefy *penumbry*) [111, 112].

Efektywnie funkcjonujące kolaterale mogą także wydłużyć czasowe „okno terapeutyczne” do chwili podjęcia leczenia swoistego oraz pozwalają na dłuższe utrzymywanie się neuronów w stanie potencjalnie odwracalnej hipoksji. Niedawno (2013r.) taką zależność potwierdziła między innymi grupa badaczy z uniwersytetu w Bernie [113].

2) Objętość krwi wpływającej do jamy czaszki w ostrej fazie udaru, zdefiniowana jako suma objętości krwi przepływającej przez obie tętnice szyjne wspólne (lub w innym modelu tylko wewnętrzne) oraz obie kręgowie w jednostce czasu, z teoretycznego punktu widzenia może powodować wypłukiwanie mikrocząsteczek skrzeplin z łożyska naczyniowego i ich

przemieszczanie oraz wspomagać naturalną trombolizę przez endogenny plazminogen. W związku z tym z Stella Ho i wsp. z Prince of Wales Hospital z Hong Kongu zaproponowali termin „*washing-out*” - czyli wypłukiwanie mikroskrzeplin z łożyska naczyniowego (mikroskrzeplin powstałych, jako skutek zakrzepu tętnicy i wtórnej jej rekanalizacji – powstałych bądź to na skutek działania endogennego plazminogenu, bądź po przeprowadzeniu leczenia rtPA). Wypłukiwanie to miałyby być związane z wielkością całkowitego przepływu mózgowego w ostrej fazie udaru [114]. Po części mechanizm „*washing-out*” mógłby tłumaczyć obserwowany w warunkach klinicznych fakt, że rekanalizacja naczynia nie zawsze jest tożsama z natychmiastową skuteczną reperfuzją.

W badaniu Ho i wsp. całkowity przepływ definiowany, jako BFV (*Blood Flow Volume*) korelował z większą wydolnością wewnątrzczaszkowego krążenia obocznego [115], z lepszym stanem chorych po udarze [116], a także z niższym ryzykiem wystąpienia powtórnego udaru [117].

Mając powyższe na uwadze wyniki prezentowanego badania dogłowego oraz domózgowego przepływu krwi ocenionego metodą ultrasonografii zostaną skorelowane z wynikami badania perfuzyjnego i dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego uzyskanymi w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. Oceniona zostanie także korelacja stanu klinicznego z parametrami przepływu określonymi metodą ultrasonografii. Niewykluczone, że na podstawie dalszych badań klinicznych analizujących powyższe hipotezy będzie możliwa ocena przydatności stosowania metod zwiększających przepływ mózgowy, jako procedury leczniczej w udarze niedokrwiennym mózgu.

W przedstawianej pracy do oceny całkowitej perfuzji mózgowej zostały zastosowane dwie metody pracowniane: PWI-MRI oraz badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, kręgowych i wewnątrzczaszkowych (badanie B-modalne i ultrasonografia dopplerowska z kolorowym kodowaniem przepływu). Poza tym wykorzystano dane kliniczne określające stan neurologiczny oraz funkcjonalny chorych oceniane przy użyciu skal klinimetrycznych.

Prezentowana praca koncentruje się na pacjentach, którzy zachorowali na udar niedokrwienny mózgu. W szczególności więcej uwagi poświęcono patofizjologii przepływu mózgowego w tej chorobie, całkowitemu przepływowi mózgowemu, wielkości ogniska niedokrwiennego oraz ich korelacjom z obszarami zaburzonej perfuzji i stanem klinicznym rekrutowanych pacjentów.

3. CEL PRACY:

Celem niniejszej pracy było:

1. Zbadanie czy istnieje związek pomiędzy całkowitym przepływem krwi w tętnicach dogłowych i domózgowych u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, a stanem klinicznym po 3., 7., 30. i 90. dniach od wystąpienia udaru mózgu.
2. Zbadanie czy istnieje związek pomiędzy całkowitym dogłowym i domózgowym przepływem krwi mierzonym za pomocą metody ultrasonografii, a wynikami badania perfuzyjnego i dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego mózgowia u osób w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu.
3. Ustalenie czy objętość restrykcji dyfuzji oraz objętość zaburzeń perfuzji w badaniu rezonansu magnetycznego korelują ze stanem klinicznym pacjentów po 3., 7., 30., 90. dniach od wystąpienia objawów udaru mózgu.
4. Określenia korelacji między stanem klinicznym ocenianym w 0., 3., 7., 30. i 90. dobie, a wartością mapy TTP (ang. *time to peak*, mierzoną za pomocą perfuzji tomografii rezonansu magnetycznego) u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu w ciągu 12 godzin od początku objawów.

Ważnym celem było również:

5. Stwierdzenie czy zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej wewnętrznej korelują ze stanem klinicznym chorych, zmianami domózgowego przepływu krwi w badaniu ultrasonograficznym oraz zmianami objętości zaburzeń perfuzji w badaniu rezonansu magnetycznego.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Materiał kliniczny i metody badawcze

4.1.1. Osoby badane

Do badania włączono 47 kolejnych chorych przyjętych do Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, (mieszczącej się w Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Poznaniu im. Prof. L. Bierkowskiego) z podejrzeniem udaru niedokrwiennego mózgu, którzy spełnili kryteria włączenia

W badaniu wzięli udział kolejni chorzy przyjmowani do kliniki z podejrzeniem udaru, u których istniała możliwość wykonania wszystkich badań bez zbędnego opóźnienia.

Kryteria włączenia:

- pacjenci z rozpoznaniem niedokrwiennym udarem mózgu, u których wykonano
 - badanie rezonansu magnetycznego głowy do 12 godzin od początku objawów udaru mózgu
 - trzykrotnie badanie USG Doppler Duplex tętnic szyjnych i przezczaszkowe (możliwie szybko od chwili przyjęcia pacjenta do szpitala, jednak nie później niż do 12 godzin od początku objawów, w 3. oraz 7. dobie od początku objawów udaru mózgu).

Z badania wykluczono tych chorych, u których stwierdzono:

- udar krwotoczny mózgu,
- krwawienie podpajęczynówkowe,
- objawy ogniskowego uszkodzenia OUN mijające w pierwszych 24 godzinach od początku objawów (przemijające niedokrwienie mózgu),
- obecność innych zmian ogniskowych OUN nie będących zmianami niedokrwiennymi, takie jak:
 - guz mózgu,
 - zmiany o charakterze zapalnym oraz ropień mózgu,
 - zmiany świadczące o urazowym uszkodzeniu mózgu – krwiak podtwardówkowy, nadtwardówkowy, stłuczenie mózgu – nadzianka krwawa,

- choroby internistyczne uniemożliwiające podanie kontrastu celem wykonania sekwencji PWI w badaniu rezonansu magnetycznego (niewydolność nerek, nefropatia cukrzycowa) lub uczulenie na środki kontrastowe,
- przeciwwskazania do wykonania badania tomografii rezonansu magnetycznego:
 - bezwzględne:
 - rozrusznik serca,
 - neurostymulator,
 - metaliczne ciało obce w ciele,
 - względne, jeśli nie można potwierdzić bezpiecznego wykonania badania na podstawie dokumentacji medycznej,
- do badania nie włączano także chorych w sytuacjach, gdy oczekiwanie na wykonanie badania MRI opóźniłby proces diagnostyczny i leczniczy.

Nie włączono pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na udział w programie badawczym.

Spośród włączonych do badania ostatecznie zakwalifikowano 38 chorych z potwierdzonym udarem niedokrwiennym mózgu. Dziewięciu pacjentów nie włączono do grupy badanych z powodu niemożności uzyskania diagnostycznych obrazów poszczególnych sekwencji MRI, w tym: pięciu pacjentów, u których nie wykazano zmian w badaniu MRI, trzech pacjentów z przemijającym niedokrwieniem mózgu, jedną osobę z powodu przekroczenia czasu 12 godzin od początku objawów do wykonania wymaganych badań.

Połowę chorych włączonych do badania stanowią kobiety. Średnia wieku grupy wynosi 65,9 lat (SD 14,3 lat). Najmłodszy pacjent ma 38 lat, najstarszy 93 lata. Rekrutację przeprowadzono od końca grudnia 2011r. do kwietnia 2013r.

Jedna osoba zmarła w szpitalu, z powodu ponownego zawału mózgu w 4. dniu po pierwszym zachorowaniu (zgon w 10. dobie).

Pozostali pacjenci przeżyli do końca okresu obserwacji to jest do 90. dnia od wystąpienia udaru mózgu. U wszystkich pacjentów postawiono rozpoznanie udaru niedokrwiennego mózgu. Zdecydowana większość pacjentów, 33 osób, przebyła udar w zakresie przedniego unaczynienia mózgowego (86,8% chorych), u 5 w zakresie tylnego krążenia mózgowego (13,2% chorych). U 17 chorych (44,7%) stwierdzono uszkodzenie prawej półkuli mózgu, u 20 chorych (52,6%) uszkodzenie lewej półkuli mózgu, zaś u jednej osoby (2,6%) uszkodzenie

obustronne. Ostatnią osobę brano pod uwagę zarówno w obliczeniach dla uszkodzenia prawostronnego, jak i lewostronnego.

U 16 spośród 38 chorych włączonych do badania zastosowano leczenie trombolityczne. Stanowią oni stosunkowo dużą grupę (42,1%), co może wynikać z faktu, że do badania włączano osoby z dość krótkim wywiadem dotyczącym trwania objawów udaru mózgu (do 12 godzin).

Na przeprowadzenie badania uzyskano Zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Chorzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. W przypadku chorych w stanie klinicznym uniemożliwiającym świadome porozumiewanie się uzyskano zgodę rodzin. W dniu wypisu z Kliniki zgodę na udział w badaniu wycofała rodzina jednej z chorych, z tego względu nie uzyskano informacji na temat stanu klinicznego pacjentki po 30. i 90. dniach od zachorowania. Do jednego chorej nie posiadano pełnych danych teleadresowych, z tego względu również od tej osoby nie uzyskano informacji na temat stanu klinicznego po 30. i 90. dniach.

Infografika 1. Opis grupy badanych.

4.1.2. Metody badawcze

Przeprowadzono analizę parametrów przepływu krwi przez mózg (całkowity przepływ mózgowy przy użyciu badania ultrasonograficznego i perfuzji mózgowej na podstawie badania tomografii rezonansu magnetycznego głowy) oraz ocenę stanu klinicznego pacjentów.

Badania ultrasonograficzne i MRI – w stanach ostrych są wykonywane w tutejszej klinice często i w sposób rutynowy. Wykonanie badań nie mogło jednak wpłynąć na wydłużenie postępowania diagnostycznego i opóźnić rozpoczęcia leczenia. Z tego względu jeśli czas oczekiwania na badanie MRI miałby wydłużać proces diagnostyczny oceniano chorego za pomocą badania TK i nie włączano do badania.

Analizę statystyczną przeprowadzono w całej grupie chorych i z podziałem pacjentów na mniejsze podgrupy. Zaklasyfikowano ich jako chorych z uszkodzeniem prawej lub lewej półkuli mózgu (17 vs 20, natomiast u jednej pacjentki wystąpiło uszkodzenie obu półkul mózgu). Chorych zbadano również pod kątem wdrożonego leczenia trombolitycznego, a także z podziałem na występowanie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych wewnętrznych oraz na wielkość niezgodności obszaru perfuzji do dyfuzji (*perfusion-diffusion mismatch*).

4.1.2.1. Stan kliniczny

Chorzy zostali zakwalifikowani do programu na podstawie stanu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. Stan kliniczny był oceniany poprzez zebrany wywiad na temat objawów, ich początku, prezentacji klinicznej, również z użyciem skal klinimetrycznych.

Do oceny stanu klinicznego pacjentów zastosowano skale klinimetryczne – NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) [załącznik 3.] oraz GCS (*Glasgow Coma Scale*) [załącznik 4.], efekt leczenia oceniano przy pomocy skal mRankin [załącznik 5.] i Barthel [załącznik 6.].

Przy przyjęciu do szpitala oceniano chorych przy pomocy skal NIHSS i GCS.

Po trzech dniach oceniano pacjentów w skali NIHSS, GCS oraz dodatkowo w skali funkcjonowania mRankin.

W siódmej dobie, podobnie jak po trzech dniach oceniano chorych w skali GCS, NIHSS, mRankin, a także dodatkowo w skali Barthel.

Po trzydziestu i dziewięćdziesięciu dniach chorych oceniano z zastosowaniem skali mRankin i Barthel, poprzez wywiad telefoniczny.

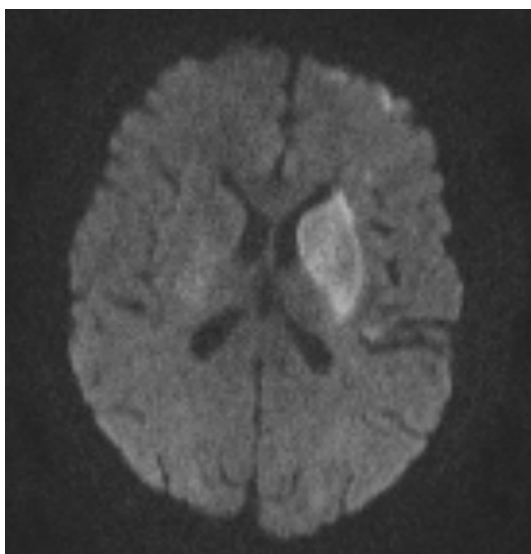
4.1.2.2. Badanie rezonansu magnetycznego w opisywanym badaniu klinicznym

Wstępne rozpoznanie kliniczne popierano wynikami badań obrazowych, w tym przypadku badaniem tomografii rezonansu magnetycznego.

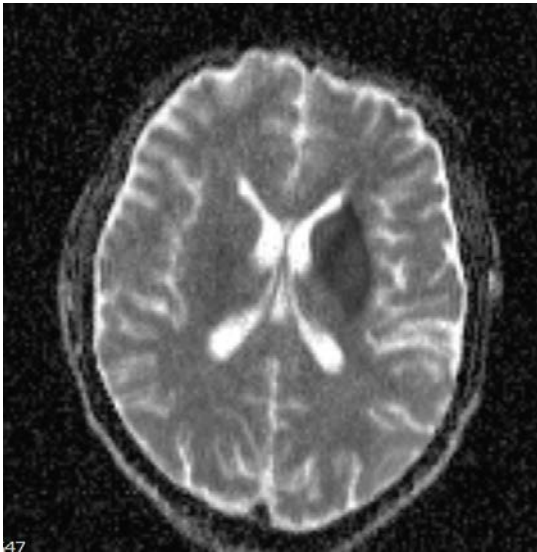
Do oceny ogniska niedokrwiennego wykorzystano 5 z omówionych we wstępie sekwencji RM [11, 71]:

- FLAIR
- DWI / ADC
- PWI
- T2*

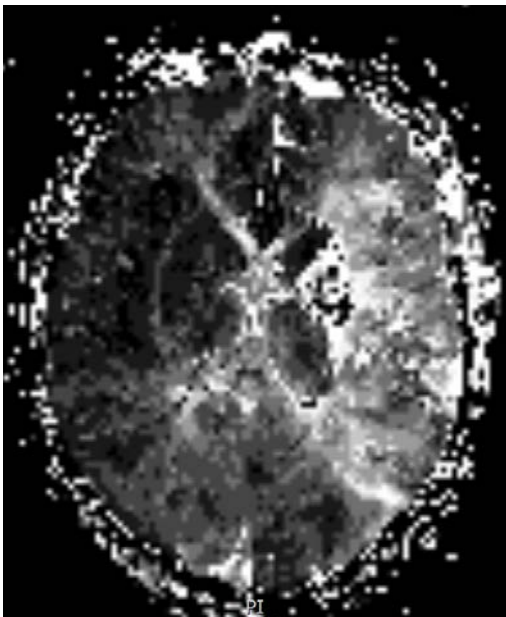
Rycina 1. Sekwencja DWI badania MRI



Rycina 2. Mapa ADC sekwencji DWI badania MRI



Rycina 3. Mapa TTP sekwencji PWI badania MRI



Przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów do badania klinicznego został stworzony protokół badania rezonansu magnetycznego [załącznik nr 2] pozwalający na szybką ocenę mózgowia chorych oraz na uzyskanie badania w powtarzalnych warunkach fizycznych i parametrycznych. Badanie rezonansu magnetycznego było wykonywane na 1,5 teslowym skanerze Siemens Magnetom Avanto Syngo MR B17. Czas pełnej akwizycji wynosił 11 minut i 37 sekund. Do badania perfuzyjnego, jako środka kontrastowego, użyto dożylnie GADOVIST w objętości 10 ml na każde badanie, po którym podawano 20 ml 0,9% NaCl.

Oba płyny aplikowano z prędkością 5 ml/s, z zastosowaniem strzykawki automatycznej TYCO/Healthcare MALLINCKRODT OPTISTAR ELITE firmy Liebel-Flarsheim Company, produkcji amerykańskiej.

Obrazowanie rozpoczynano od sekwencji lokalizującej, której akwizycja trwała 20 sekund, uzyskiwało się 9 warstw o grubości 9 mm. Następnie wykonywano właściwe badanie, dające możliwość oceny morfologii mózgu. Rozpoczynano od badania FLAIR, o parametrach: czas akwizycji 2:26 min, SNR 1,00, 24 warstwy o grubości 5 mm, przerwa między warstwami wynosiła 1 mm, ilość uśrednień 1, kąt nachylenia 150°, TR 9000 ms, TE 106 ms, TI 2500 ms, matryca 256, częstotliwość 362 Hz/Px. Kolejna sekwencja, to trwające 3:22 min obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI) o następujących parametrach: SNR 1,00, 24 warstwy o grubości 5 mm, przerwa między warstwami 1 mm, ilość uśrednień 4, TR 4700 ms, TE 113 ms, matryca 192, częstotliwość 1240 Hz/Px oraz współczynnik b o wartościach 1) 0 s/mm², 2) 500 s/mm², 3) 1000 s/mm², 4) 2000 s/mm². Później przechodzono do sekwencji zależnej od T1: czas akwizycji: 2:08 min, SNR 1,00, 24 warstwy o grubości 5 mm, przerwa między warstwami wynosiła 1 mm, ilość uśrednień 1, kąt nachylenia 90°, TR 490 ms, TE 8,7 ms, matryca 256, częstotliwość 150 Hz/Px. Po niej kolejną była T2*: czas akwizycji: 1:57 min, SNR 1,00, 24 warstwy o grubości 5 mm, przerwa między warstwami wynosiła 1 mm, ilość uśrednień 1, kąt nachylenia 20°, TR 822 ms, TE 26 ms, matryca 256, częstotliwość 80 Hz/Px. Na końcu po podaniu kontrastu przeprowadzano badanie perfuzyjne (PWI): czas akwizycji: 1:24 min, SNR 1,00, 19 warstw o grubości 5 mm, przerwa między warstwami wynosiła 1 mm, ilość uśrednień 1, kąt nachylenia 90°, TR 1580 ms, TE 34 ms, matryca 128, częstotliwość 1502 Hz/Px.

Średni czas od wystąpienia objawów do badania rezonansu magnetycznego wynosił 04:17:08 godziny, minimalny 00:55 godziny, maksymalny 11:12 godziny. U pacjentów leczonych trombolitycznie czas ten był krótszy, odpowiednio średnio 02:13:08 godziny, minimalnie 00:55 godziny, maksymalnie 04:10 godziny.

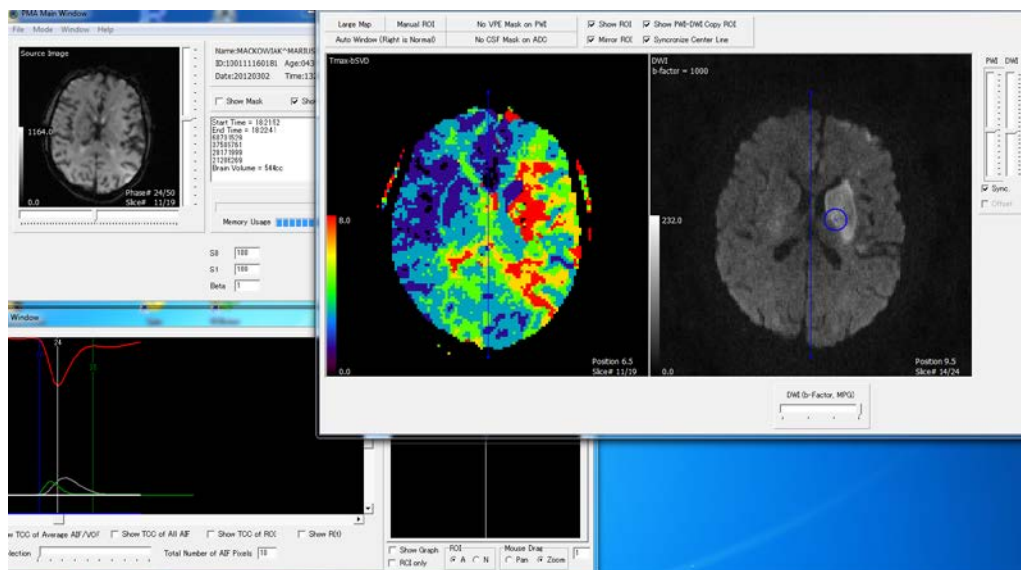
Mierzono objętość ognisk w sekwencjach DWI (ADC) oraz PWI – do tego celu zastosowano dwa bezpłatnie udostępniane narzędzia PMA (*Perfusion Mismatch Analyzer*) (*free software*) [118] oraz ITK-SNAP (ogólnodostępny –*free software, GNU General Public License*) [119, 120]. W obliczeniach statystycznych objętości ogniska niedokrwiennego w badaniu rezonansu magnetycznego były analizowane w μ l (wyniki uzyskiwane z programu ITK-SNAP).

{Perfusion Mismatch Analyzer (PMA), developed by Kohsuke Kudo, M.D.(Advanced Medical Science Center, Iwate Medical University, Iwate, Japan), is a versatile free software for quantitative analysis of perfusion and diffusion imaging of cerebrovascular disorders. ASIST-Japan releases PMA on condition that it is used exclusively for research purposes.

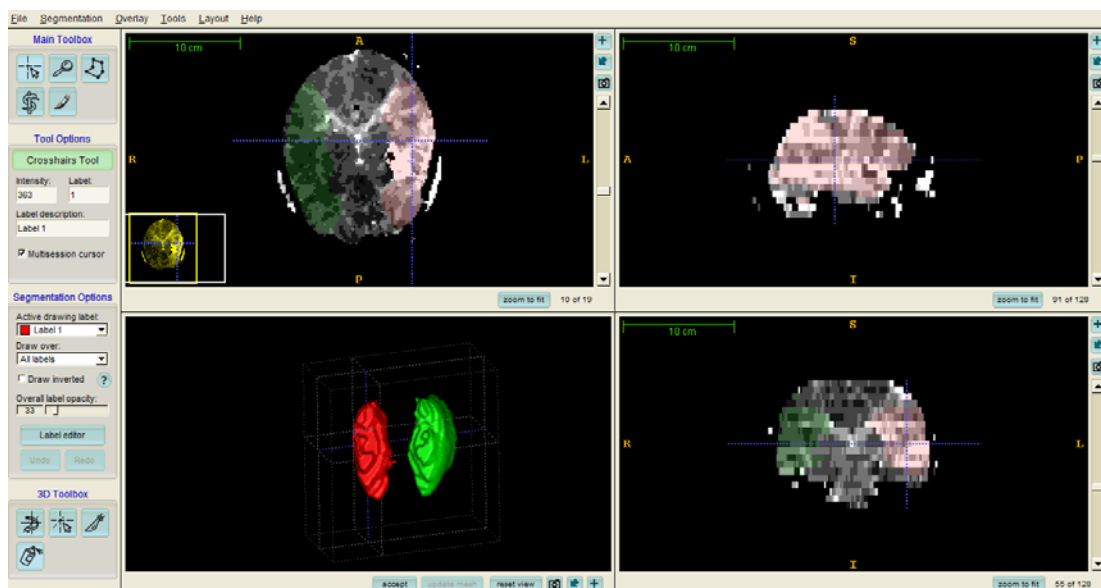
oraz

ITK-SNAP 3.x Team (2011 - Present) Paul A. Yushkevich (University of Pennsylvania) - PI and Lead Developer Guido Gerig (University of Utah) - Co-PI Octavian Soldea (University of Pennsylvania) – Developer Yang Gao (University of Utah) – Developer Supported by the U.S. National Institute of Biomedical Imaging and BioEngineering through grant R01 EB014346.}

Rycina 4. Obrazy opracowywane przy użyciu PMA



Rycina 5. Obrazy opracowywane przy użyciu ITK-SNAP



4.1.2.3. Metodyka badania ultrasonograficznego tętnic

Przy wykonywaniu badań ultrasonograficznych korzystano z aparatu ultrasonograficznego firmy Siemens Acuson Antares 5.0 Siemens, USA. Stosowano dwie głowice: liniową VFX 13-5 o częstotliwości 5-13 MHz do obrazowania tętnic zewnątrzczaszkowych (tętnic szyjnych oraz kręgowych) oraz sektorową PX4-1 o częstotliwości od 1 - 4 MHz do obrazowania przezczaszkowego. Do celów badawczych stworzono protokół badania ultrasonograficznego. [załącznik 1].

Badanie wykonywano w dniu przyjęcia pacjenta do Kliniki Neurologii (zerowa doba), możliwie szybko od chwili przyjęcia do szpitala, jednak nie później niż do 12 godzin od początku objawów, a także w trzeciej oraz siódmej dobie. Jeden z chorych nie wyraził zgody na wykonanie trzeciego badania (7. doba), uzasadniając to złym samopoczuciem. U pozostałych chorych wykonano wszystkie trzy badania, przy czym u pięciu osób badanie wykonano z jednodniowym opóźnieniem (1 osoba – pierwsze badanie w 1. dobie, 1 osoba – ostatnie badanie w 6. dobie, 3 osoby – ostatnie badanie w 8. dobie). Przesunięcie czasowe było spowodowane złym samopoczuciem chorego w przewidzianym dniu badania lub trudnościami organizacyjnymi. Dodatkowo oceniano przepływy przez tętnice wewnątrzczaszkowe, takie jak tętnica środkowa mózgu (MCA, *middle cerebral artery*), tętnica przednia mózgu (ACA, *anterior cerebral artery*), tętnica tylna mózgu (PCA, *posterior cerebral artery*), podstawna (BA, *basilar artery*) i wewnątrzczaszkowe części tętnic kręgowych (VA, *vertebral artery*).

Wykonanie badania trwało około 30 – 45 minut, co zależało od nasilenia zmian miażdżycowych oraz od stopnia współpracy pacjenta z badającym. Każdorazowo przed badaniem pytano chorego o zgodę na powtórzenie badania, a w przypadku odmówienia w danym dniu podejmowano próbę w innym terminie. Jak wspomniano wyżej jedynie jeden chory nie wyraził zgody na trzecie badanie, aż do końca pobytu w szpitalu. Oceny ultrasonograficznej tętnic zewnątrz i wewnątrzczaszkowych dokonywano w pozycji leżącej, po uprzednim kilkuminutowym odpoczynku. Wszystkie pomiary były wykonywane osobiście przez autorkę niniejszej pracy.

Za pomocą badania ultrasonograficznego oceniano budowę anatomiczną, zmiany patologiczne oraz przepływy przez naczynia zewnątrzczaszkowe (tętnice szyjne wspólne, wewnętrzne, zewnętrzne, kręgowe) oraz wewnątrzczaszkowe (środkowe, przednie, tylne

mózgu, tętnicę podstawną mózgu, a także część wewnątrzczaszkową tętnic kręgowych). W badaniu oceniano osobno prawą i lewą stronę krążenia. Każdorazowo mierzono średnicę tętnicy szyjnej wspólnej, wewnętrznej, zewnętrznej oraz tętnicy kręgowej. Pomiarów dokonywano w projekcji B-mode oraz M-mode, jednostką pomiaru były [mm]. Do dalszych analiz wykorzystano pomiary wykonane metodą B-mode. Przy pomiarach średnicy naczyń metodą B-mode stosowano technikę opisaną uprzednio przez Kaźmierskiego i wsp. [121].

Przepływu krwi w badanych tętnicach oceniano przy użyciu techniki kodowania przepływu w kolorze i oceny zmiennego w czasie wykresu widma prędkości (tzw. dopplerowskiego spektrum przepływu). Charakterystykę spektrum przepływu oceniano z zastosowaniem techniki automatycznej (obrysowanie obwiedni jednej ewolucji spektrum) oraz poprzez ręczne obrysowywanie trzech następujących po sobie obwiedni spektrum. Z tych pomiarów uzyskiwano wartości TAMx (*Time Averaged Maximum Velocity*, z pomiaru automatycznego) oraz wykorzystywanego do obliczenia objętości przepływu TAV (*Time Averaged Velocity*, uzyskiwanego po ręcznym obrysowaniu obwiedni spektrum przepływu); jednostki pomiaru to [cm/s]. W wyniku obrysowania spektrum przepływu uzyskiwano PSV (*Peak Systolic Velocity*, prędkość maksymalna przepływu) oraz EDV (*End Diastolic Velocity*, prędkość końcowo-rozkurczowa); jednostki pomiaru to [cm/s].

Najważniejszymi parametrami, z punktu widzenia problemu badawczego, były pomiary średnic tętnic w projekcji B-mode oceniane w [mm] oraz prędkości przepływów przez tętnice wewnątrzczaszkowe [cm/s] (TAV). Wykonywano pomiary tętnic szyjnych wspólnych (CCA, *common carotid artery*), wewnętrznych (ICA, *internal carotid artery*), zewnętrznych (ECA, *external carotid artery*) oraz kręgowych (VA, *vertebral artery*). Pomiarów poszczególnych naczyń dokonywano w miejscach, w których przebieg naczynia był najbardziej liniowy, natomiast przepływ przez naczynie jak najmniej turbulentny; w jak najbliższym sąsiedztwie następujących miejsc: dla tętnicy szyjnej wspólnej 2,5 do 3,5 cm poniżej bifurkacji, tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz zewnętrznej 1,5 do 2,5 cm powyżej bifurkacji, natomiast tętnicy kręgowej w odcinku V2 na poziomie C3-C5.

Po wykonaniu badania wyniki były wprowadzane do tabeli protokołu. Po ich zebraniu, wykorzystując wzory wg. Schöniga i Scheela [122], obliczano cząstkowe wartości przepływów dla poszczególnych naczyń oraz przepływy globalne (uwzględniając przepływ przez tętnice szyjne wspólne i kręgowe) i mózgowe (uwzględniając przepływ przez tętnice szyjne wewnętrzne i kręgowe). Do obliczeń wykorzystano przyjęte w literaturze i

walidyzowane wzory podane przez Schöninga i Scheela określające objętości przepływu krwi w naczyniach dogłowych i domózgowych w jednostce czasu [122, 123].

Wzór 1. Wzory zastosowane do obliczeń przepływów (rCBFV – cerebral blood flow volume). wg – Schöninga i Scheela [122])

$$FV = TAV \times A$$

$$A = [(d/2)^2 \times \pi]$$

$$CBF = FV_{RICA} + FV_{LICA} + FV_{R-VERT} + FV_{L-VERT}$$

$$GBF = FV_{RCCA} + FV_{LCCA} + FV_{R-VERT} + FV_{L-VERT}$$

FV – *flow volume* (objętość przepływu)

TAV – *time averaged velocity* (przepływ zależny od czasu)

A – *area* (powierzchnia)

d – *diameter* (średnica)

CBF – *cerebral blood flow* (przepływ mózgowy)

GBF – *global blood flow* (przepływ globalny)

FV_{RICA} – *flow volume right internal carotid artery* (przepływ przez tętnicę szyjną wewnętrzną prawą)

FV_{LICA} – *flow volume left internal carotid artery* (przepływ przez tętnicę szyjną wewnętrzną lewą)

FV_{RVERT} – *flow volume right vertebral artery* (przepływ przez tętnicę kręgową prawą)

FV_{LVERT} – *flow volume left vertebral artery* (przepływ przez tętnicę kręgową lewą)

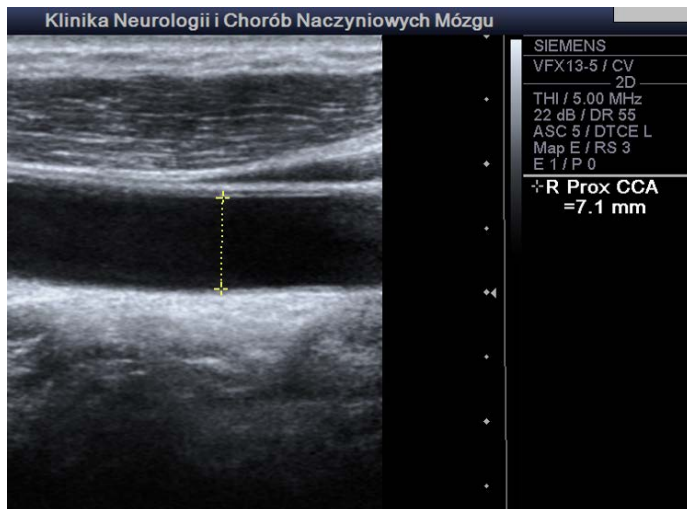
FV_{RCCA} – *flow volume right common carotid artery* (przepływ przez tętnicę szyjną wspólną lewą)

FV_{LCCA} – *flow volume left common carotid artery* (przepływ przez tętnicę szyjną wspólną prawą)

4.1.2.3.1. Pomiary średnicy naczyń

Średnicę naczynia badano z wykorzystaniem projekcji B-mode [podobnie jak pomiary dokonywane przez Schöninga i Schella, 122]. W czasie obrazowania naczynia w obrazie podłużnym, średnicę naczynia mierzono w jego największym oraz najmniejszym wymiarze, który zmienia się w czasie skurczu i rozkurczu naczynia pod wpływem przepływającej pulsacyjnie krwi, zapisują ewolucję skurczu w pamięci aparatu (tzw. *the cine-loop recording*). Następnie po zatrzymaniu obrazu (analizowano zdjęcia w fazie skurczu i rozkurczu po „zamrożeniu” obrazu) obliczano wartość średnią. Takie metody pomiaru elementów morfologicznych naczyń domózgowych były już wcześniej opracowane i stosowane w naszym oraz innych ośrodkach [122, 121, 124].

Rycina 6. Przykładowy obraz CCA w projekcji B-mode

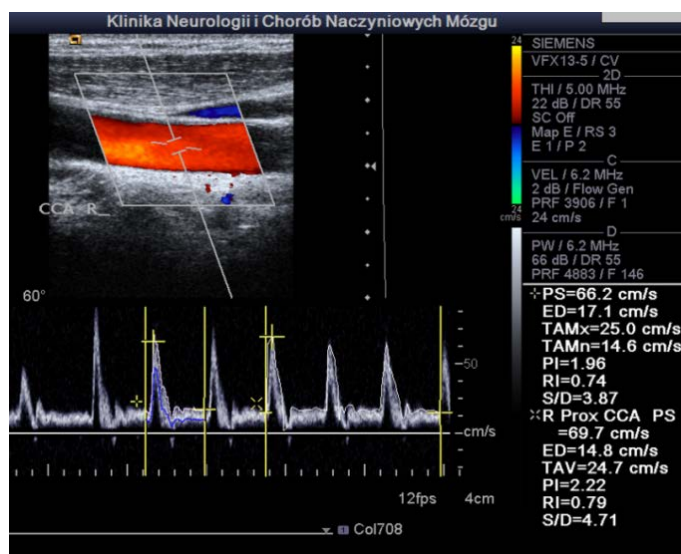


4.1.2.3.2. Pomiary prędkości przepływów

Prędkość przepływu w badaniu ultrasonograficznym oceniano poprzez wykorzystanie zjawiska Doppler-Dupleks. Po uwidocznieniu naczynia w projekcji B-mode otwierano „bramkę z kolorem”, a następnie oceniano spektrum przepływu krwi. Bramkę dopplerowską umieszczano w środkowej części na podłużnym przekroju naczynia, kąt insonacji nie przekraczał 60 stopni. Następnie po uzyskaniu zadowalającego obrazu, zapisywano go. Obrysowywano w sposób automatyczny jedną ewolucję przepływu spektralnego, oraz ręcznie trzy kolejne ewolucje. Z tych pomiarów uzyskiwano wartości prędkości pomiarów – TAV, TAMx, PSV, EDV. Do obliczania objętości przepływów wykorzystano mierzone ręcznie wartości TAV.

Zwężenie ICA $\geq 70\%$ definiowano zgodnie ze standardami Sekcji Neurosonologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [125, 126]. Natomiast zwężenie ICA $\geq 40\%$ i $< 70\%$ definiowano za pomocą pomiarów morfometrycznych [127].

Rycina 7. USG dupleks tętnicy szyjnej wspólnej prawej, spektrum przepływu



U 14 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia trombolitycznego badanie ultrasonograficzne wykonywano średnio 3:08 godziny po zakończeniu leczenia, u jednego, z przyczyn organizacyjnych następnego dnia, a u kolejnego chorego, badanie przeprowadzono 1:29 godziny przed leczeniem.

Pomiaru prędkości przepływów krwi dokonywano korzystając z wcześniej stworzonych protokołów [121, 122, 123, 128].

Odnosnie do leczenia przed udarem – najliczniejszą grupę leków stanowił lek przeciwplatektony – kwas acetylosalicylowy (14) oraz leki przeciwnadciśnieniowe z grupy ACE-I i sartanów (14), beta-blokerów (14), a także leków moczopędnych (9). Z innych preparatów chorzy pobierali także inhibitory wapnia. Żadna z zakwalifikowanych osób nie przyjmowała leków przeciwkrzepliwych.

Podczas hospitalizacji, poza badaniami laboratoryjnymi, u wszystkich chorych wykonano badanie EKG, a badanie Holter-EKG u 15 chorych. W badaniu elektrokardiograficznym u 15 pacjentów stwierdzono występowanie migotania przedsionków, w tym u 10 o charakterze napadowym, a u pozostałych 5 o charakterze utrwalonym. U 34 chorych wykonano badanie echokardiograficzne. U wszystkich zbadanych chorych frakcja wyrzutowa serca wynosiła co najmniej 50%, w tym u 24 chorych przekroczyła (lub była równa 60%). U 16 osób stwierdzono niedomykalność zastawki mitralnej (w tym 6 I stopnia, 9 II stopnia, 1 III stopnia oraz 0 IV stopnia), u pięciu niedomykalność zastawki aortalnej (4 I stopnia, 1 II stopnia, 0 III i IV stopnia).

5. ANALIZA STATYSTYCZNA

Przy obliczeniach danych posługiwano się programem STATISTICA PL wersja 10.

Sprawdzanie normalności rozkładu dla wszystkich zmiennych zmierzono na skali interwałowej; ze względu na niewielką grupę zastosowano test Shapiro-Wilka. Analiza wykazała, że grupy nie spełniają warunków rozkładu normalnego, z tego względu do dalszych obliczeń zastosowano testy nieparametryczne.

W celu zbadania zależności pomiędzy dwiema cechami: (1) objętością przepływów w badaniu ultrasonograficznym a stanem klinicznym, (2) objętością przepływów w badaniu ultrasonograficznym a wielkością ogniska niedokrwiennego w badaniu DWI i PWI, (3) wielkością ogniska niedokrwiennego w badaniu DWI i PWI a stanem klinicznym, wyznaczono współczynnik zależności rangowej r_s Spearmana. Współczynnik korelacji rangowej był wyznaczany w pracy najczęściej.

Do porównywania wybranej cechy w dwóch populacjach, z których pobrano dwie próby, stosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a.

Celem porównania zmian stanu klinicznego w czasie (w trakcie badania) ocenianego na kilku skalach, użyto nieparametrycznego testu ANOVA Friedmana dla prób powiązanych, a po stwierdzeniu istotności zmian, za pomocą testu post-hoc Dunn'a określano, które z co najmniej trzech zmian są istotne.

6. WYNIKI BADAŃ

6.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna:

Spośród 38 włączonych do badania chorych jedna osoba zmarła w szpitalu, z powodu ponownego zawału mózgu w 4. dniu po pierwszym zachorowaniu (zgon w 10. dobie pobytu w szpitalu). W skali GCS i NIHSS uzyskano wyniki od wszystkich chorych, w skali mRankin od 36 osób (od jednego chorego nie uzyskano numeru telefonu; rodzina jednej chorej nie zgodziła się na prowadzenie telefonicznej oceny stanu funkcjonalnego).

6.2. Opis wyników badań:

6.2.1. Stan kliniczny chorych

W dniu przyjęcia wartość punktowa w skali NIHSS oscylowała między 1 punktem, czyli dobrym stanem neurologicznym, a 19 punktami, świadcząca o ciężkim stanie neurologicznym; mediana wynosiła 6 punktów. Wśród zakwalifikowanych chorych punktacja GCS mieściła się między 11 a 15 punktami, a mediana wynosiła 15 punktów, czyli wykazywała brak lub niewielkie zaburzenia przytomności.

W trzeciej dobie w skali NIHSS wartość maksymalna wynosiła 20 punktów, minimalna 1 punkt, natomiast mediana 2,5 punktu. W skali GCS wartość minimalna wynosiła 11, maksymalna 15 punktów, mediana 15 punktów. W skali mRankin odpowiednio maksymalnie 5 punktów (ciężki stan funkcjonalny), minimalnie 0 punktów (dobry stan funkcjonalny), mediana 2,5 punktu.

W dobie siódmej w skali NIHSS wartość maksymalna wynosiła 29 punktów, minimalna 0 punkt, natomiast mediana 2 punkty. W skali GCS wartość minimalna wynosiła 8, maksymalna 15 punktów, mediana 15 punktów. W skali mRankin odpowiednio maksymalnie 5 punktów, minimalnie 0 punktów, mediana 2 punkty. W skali Barthel maksymalnie uzyskano 100 punktów, minimalnie 0 punktów, a mediana wynosiła 85 punktów.

W 30. i 90. dobie w skali mRankin odpowiednio maksymalnie 6 punktów (zgon chorego), minimalnie 0 punktów, mediana 1 punkt. W skali Barthel maksymalnie uzyskano 100 punktów, minimalnie 0 punktów, a mediana wynosiła 100 punktów.

Stan klinicznych chorych z uwzględnieniem punktacji w skalach klinimetrycznych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Stan kliniczny pacjentów, wg skali GCS, NIHSS, mRankin, Barthel

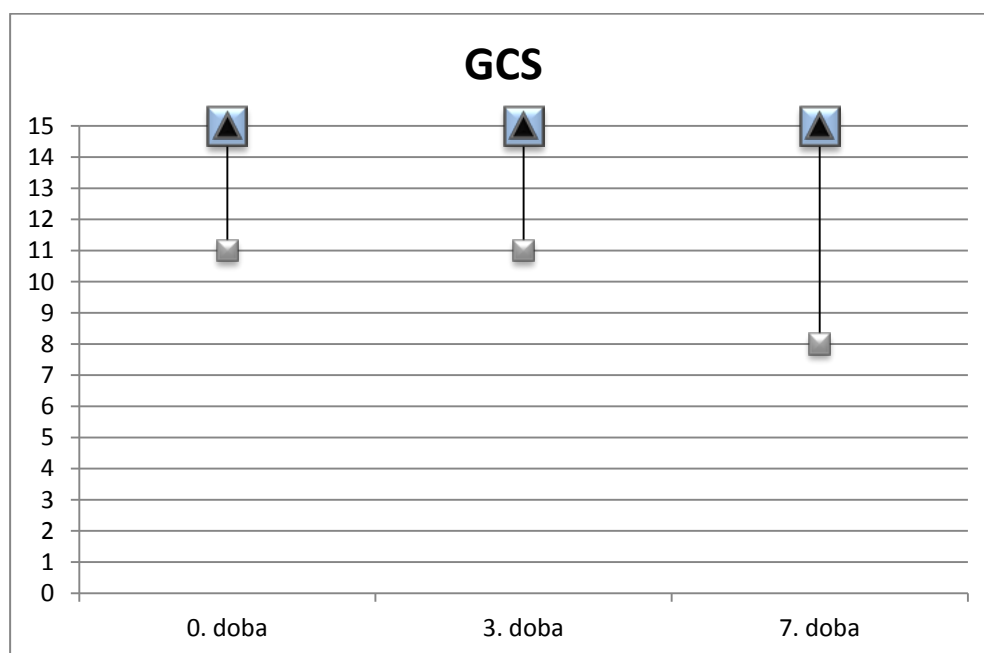
Skala, doba	N	Mediana	Minimum	Maksimum
GCS, doba 0.	38	15	11	15
GCS, doba 3.	38	15	11	15
GCS, doba 7.	38	15	8	15

NIHSS, doba 0.	38	6	1	19
NIHSS, doba 3.	38	2,5	0	20
NIHSS, doba 7.	38	2	0	29

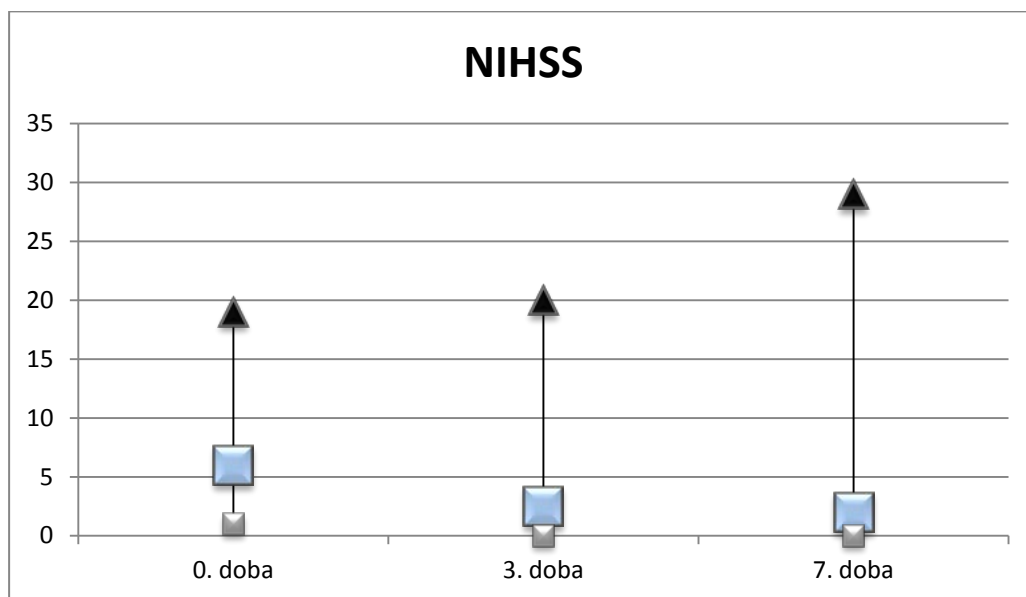
mRankin, doba 3.	38	2,5	0	5
mRankin, doba 7.	38	2	0	5
mRankin, doba 30.	36	1	0	6
mRankin, doba 90.	35	1	0	6

Barthel, doba 7.	38	85	0	100
Barthel, doba 30.	35	100	0	100
Barthel, doba 90.	34	100	0	100

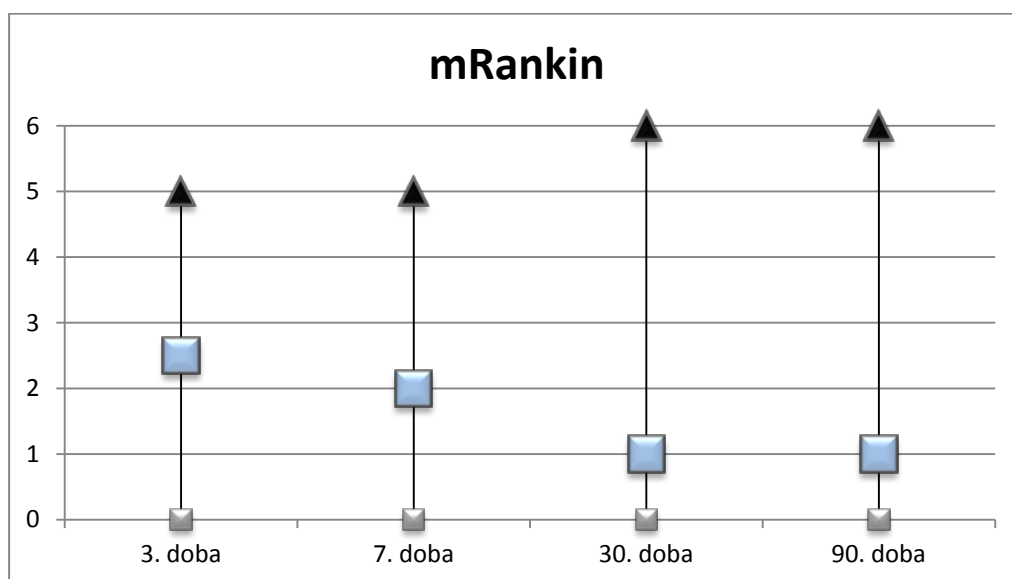
Rycina 8. Punktacja w skali GCS w poszczególnych dobach (mediana, zakres w tabeli 1.), poniżej mediana (odnosi się do rycin 8-11: mediana – duży kwadrat, minimum – mały kwadrat, maksimum – trójkąt)



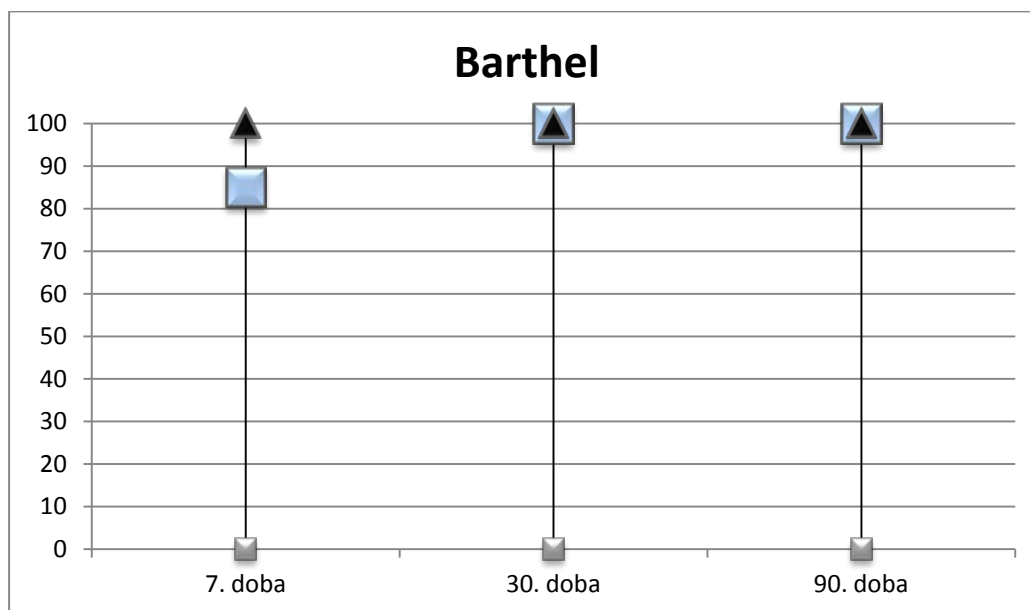
Rycina 9. Punkcja w skali NIHSS w poszczególnych dobach (mediana, zakres w tabeli 1.), poniżej mediana



Rycina 10. Punkcja w skali mRankin w poszczególnych dobach (mediana, zakres w tabeli 1.), poniżej mediana



Rycina 11. Punktacja w skali Barthel w poszczególnych dobach (mediana, zakres w tabeli 1.), poniżej mediana



Przeprowadzono także analizę dotyczącą zmienności stanu klinicznego w ciągu kolejnych dni oceny za pomocą wspomnianych skal. Do porównania zmian stanu klinicznego w czasie wykorzystano nieparametryczny test ANOVA Friedmana dla prób powiązanych. Użyto także testu post-hoc Dunn'a do określenia, które z co najmniej trzech zmiennych są istotne. Okazało się, że stan kliniczny chorych ulegał zmianie niezależnie od zastosowanych skal klinimetrycznych. Zmieniał się zarówno w ocenie w skali GCS (nie można określić między którymi doбами), jak i w skali NIHSS (między dobą zerową i trzecią oraz zerową i siódmą), a także w skalach funkcjonalnych – w skali mRankin (między dobą trzecią i dziewięćdziesiątą oraz siódmą i dziewięćdziesiątą) i w skali Barthel (istotne są wszystkie zmiany – między siódmą i trzydziestą dobą, między siódmą i dziewięćdziesiątą dobą oraz między trzydziestą i dziewięćdziesiątą dobą).

6.2.2. Zależność między objętościami przepływów domózgowych w USG a stanem klinicznym:

Badanie korelacji między objętością przepływu krwi przez tętnice szyjne wspólne, wewnętrzne oraz kręgowę, a stanem klinicznym wykazało wzajemne istotne zależności. Zarówno w pomiarach w całej grupie pacjentów, jak i w podziale na strony uszkodzenia.

Do obliczeń statystycznych użyto korelacji porządku rang Spearmana.

Niezależnie od strony uszkodzenia – wszyscy pacjenci

W ocenie wszystkich pacjentów wykazano istotne korelacje pomiędzy wynikami przepływu globalnego, prawo i lewostronnego a stanem klinicznym ocenianym w GCS, z wyjątkiem pomiarów wykonanych w pierwszej dobie. Ponadto, stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy wartościami przepływu domózgowego a stanem klinicznym mierzonym w skali mRankin we wszystkich punktach pomiarowych. Należy zauważyć, że dla punktacji w skali Barthel uzyskano istotne korelacje dla dłuższych okresów obserwacji – szczególnie 30 i 90. dnia.

Szczegółowe wyniki uzyskane dla skal GCS, NIHSS i Barthel przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Objętości przepływów globalnych obustronnych w badaniu USG a stan kliniczny

Globalny obustronny - wszyscy pacjenci			
USG a skala GCS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 0. a GCS w dobie 0.	38	0,3120	0,0565
Globalny w dobie 0. a GCS w dobie 3.	38	0,3821	0,0179
Globalny w dobie 3. a GCS w dobie 3.	38	0,3446	0,0341
Globalny w dobie 3. a GCS w dobie 7.	38	0,3746	0,0205
Globalny w dobie 7. a GCS w dobie 7.	37	0,4524	0,0049
Mózgowy w dobie 7. a GCS w dobie 7.	37	0,3968	0,0150
USG a skala NIHSS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 0. a NIHSS w dobie 0.	38	-0,1155	0,4900
Globalny w dobie 3. a NIHSS w dobie 3.	38	-0,1980	0,2335
Globalny w dobie 7. a NIHSS w dobie 7.	37	-0,2595	0,1209
USG a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	38	-0,4512	0,0045
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 7.	38	-0,4341	0,0065
Globalny w dobie 7. a mRankin w dobie 7.	37	-0,3327	0,0442
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 30.	36	-0,3677	0,0274
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 90.	35	-0,4326	0,0095
Globalny w dobie 7. a mRankin w dobie 90.	34	-0,3645	0,0341
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 0. a Barthel w dobie 7.	38	0,1810	0,2767
Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	38	0,4572	0,0039
Globalny w dobie 7. a Barthel w dobie 7.	37	0,2986	0,0726
Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	35	0,5289	0,0011
Globalny w dobie 7. a Barthel w dobie 30.	34	0,3625	0,0351

Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 90.	34	0,3944	0,0210
Globalny w dobie 7. a Barthel w dobie 90.	33	0,2513	0,1583

Poniżej przedstawiono korelacje pomiędzy wartościami przepływu globalnego prawo i lewostronnego a stanem klinicznym.

Tabela 3. Objętości przepływów globalnych prawo i lewostronnych w badaniu USG a stan kliniczny

Wszyscy pacjenci – przepływ prawo i lewostronny			
USG a skala GSC	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny prawostronny w dobie 0. a GCS w dobie 0.	38	0,1981	0,2333
Globalny lewostronny w dobie 0. a GCS w dobie 0.	38	0,2950	0,0722
Globalny prawostronny w dobie 0. a GCS w dobie 3.	38	0,4078	0,0110
Globalny prawostronny w dobie 3. a GCS w dobie 3.	38	0,3474	0,0326
Globalny lewostronny w dobie 3. a GCS w dobie 3.	38	0,1874	0,2599
Globalny prawostronny w dobie 0. a GCS w dobie 7.	38	0,3652	0,0242
Globalny prawostronny w dobie 3. a GCS w dobie 7.	38	0,3573	0,0277
Globalny prawostronny w dobie 7. a GCS w dobie 7.	37	0,4256	0,0086
Globalny lewostronny w dobie 7. a GCS w dobie 7.	37	0,3270	0,0482
USG a skala NIHSS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny prawostronny w dobie 0. a NIHSS w dobie 0.	38	-0,0248	0,8826
Globalny lewostronny w dobie 0. a NIHSS w dobie 0.	38	-0,2186	0,1874
Globalny prawostronny w dobie 3. a NIHSS w dobie 3.	38	-0,1223	0,4644
Globalny lewostronny w dobie 3. a NIHSS w dobie 3.	38	-1,3745	0,1778
Globalny lewostronny w dobie 3. a NIHSS w dobie 7.	38	-0,3288	0,0439
Globalny prawostronny w dobie 7. a NIHSS w dobie 7.	37	-0,3171	0,0558
Globalny lewostronny w dobie 7. a NIHSS w dobie 7.	37	-0,2139	0,2036
USG a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	38	-0,4447	0,0052
Globalny prawostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	38	-0,3184	0,0514
Globalny prawostronny w dobie 7. a mRankin w dobie 7.	37	-0,3570	0,0301
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 7.	38	-0,4603	0,0036
Globalny prawostronny w dobie 7. a mRankin w dobie 30.	35	-0,3663	0,0304
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 30.	36	-0,3867	0,0198
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 90.	35	-0,4333	0,0093
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny prawostronny w dobie 0. a Barthel w dobie 7.	38	0,1682	0,3128
Globalny lewostronny w dobie 0. a Barthel w dobie 7.	38	0,1696	0,3086
Globalny prawostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	38	0,3255	0,0461
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	38	0,4553	0,0041

Globalny prawostronny w dobie 7. a Barthel w dobie 7.	37	0,3042	0,0671
Globalny lewostronny w dobie 7. a Barthel w dobie 7.	37	0,2442	0,1453
Globalny prawostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	35	0,3583	0,0345
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	35	0,5238	0,0012
Globalny lewostronny w dobie 7. a Barthel w dobie 30.	34	0,3790	0,0271
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 90.	34	0,4075	0,0167

Zależnie od strony uszkodzenia

- a) uszkodzona prawa półkula mózgu (18 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W badaniu stronnym przy uszkodzeniu prawej półkuli mózgu wykazano istotną korelację między przepływem globalnym lewostronnym w 3. dobie oraz przepływem globalnym obustronnym w 3. dobie, a stanem klinicznym w skalach funkcjonalnych – mRankin i Barthel.

Tabela 4. Objętości przepływów globalnych obustronnych w badaniu USG, a stan kliniczny w uszkodzeniu prawopółkulowym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli - przepływ globalny obustronny			
USG a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w 3. dobie a mRankin w 3. dobie	18	-0,4909	0,0386
Globalny w 3. dobie a mRankin w 7. dobie	18	-0,4801	0,0437
Globalny w 3. dobie a mRankin w 90. dobie	18	-0,4930	0,0376
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w 3. dobie a Barthel w 7. dobie	18	0,4854	0,0412
Globalny w 3. dobie a Barthel w 30. dobie	18	0,4887	0,0396

Tabela 5. Objętości przepływów globalnych prawo i lewostronnych w badaniu USG, a stan kliniczny w uszkodzeniu prawopółkulowym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli – przepływ globalny stronny			
USG – przepływ globalny, a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny lewostronny w 3. dobie a mRankin w 3. dobie	18	-0,5172	0,0279
Globalny lewostronny w 3. dobie a mRankin w 7. dobie	18	-0,5273	0,0245
Globalny lewostronny w 3. dobie a mRankin w 90. dobie	18	-0,5089	0,0310
Globalny lewostronny w 7. dobie a mRankin w 90. dobie	18	-0,4739	0,0469
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			

Globalny lewostronny w 3. dobie a Barthel w 7. dobie	18	0,5191	0,0273
Globalny lewostronny w 3. dobie a Barthel w 30. dobie	18	0,5052	0,0325

b) uszkodzona lewa półkula mózgu (20 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu lewej półkuli mózgu wykazano zależność między objętościami przepływów a stanem klinicznym ocenianym z wykorzystaniem wszystkich skal klinimetrycznych.

Najsilniejsze zależności wykazano między przepływami globalnymi – prawo i lewostronnymi oraz obustronnym, a stanem klinicznym w skalach funkcjonalnych – mRankin i Barthel.

Generalnie, w większości pomiarów, wartości przepływu zwiększały się po obu stronach niezależnie od strony wystąpienia udaru.

Wyniki zależności przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Objętości przepływów globalnych obustronnych w badaniu USG a stan kliniczny w uszkodzeniu lewopółkulowym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie lewej półkuli – przepływ globalny obustronny			
USG a skala GCS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 0. a GCS w dobie 3.	21	0,5096	0,0183
Globalny w dobie 7. a GCS w dobie 7.	20	0,4878	0,0291
USG a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	21	-0,4785	0,0282
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 7.	21	-0,4818	0,0270
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 30.	19	-0,5423	0,0164
Globalny w dobie 7. a mRankin w dobie 30.	18	-0,4921	0,0381
Globalny w dobie 3. a mRankin w dobie 90.	18	-0,4923	0,0379
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	21	0,5569	0,0087
Globalny w dobie 0. a Barthel w dobie 30.	18	0,5011	0,0341
Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	18	0,7142	0,0009
Globalny w dobie 7. a Barthel w dobie 30.	17	0,5507	0,0220
Globalny w dobie 3. a Barthel w dobie 90.	17	0,5191	0,0327

Tabela 7. Objętości przepływów globalnych prawo i lewostronnych w badaniu USG, a stan kliniczny w uszkodzeniu lewopółkulowym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie lewej półkuli – przepływ globalny stronny			
USG a skala GCS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny lewostronny w dobie 0. a GCS w dobie 0.	21	0,4350	0,0488
Globalny lewostronny w dobie 0. a GCS w dobie 3.	21	0,4561	0,0377
Globalny prawostronny w dobie 7. a GCS w dobie 7.	20	0,4604	0,0411
Globalny lewostronny w dobie 3. a GCS w dobie 7.	21	0,4791	0,0280
USG a skala NIHSS	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny lewostronny w dobie 0. a NIHSS w dobie 3.	21	-0,4988	0,0214
Globalny lewostronny w dobie 3. a NIHSS w dobie 7.	21	-0,4523	0,0395
USG a skala mRankin	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny prawostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	21	-0,5151	0,0169
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 3.	21	-0,4699	0,0316
Globalny prawostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 7.	21	-0,4950	0,0225
Globalny prawostronny w dobie 7. a mRankin w dobie 7.	20	-0,5052	0,0231
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 7.	21	-0,5253	0,0145
Globalny prawostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 30.	19	-0,5641	0,0119
Globalny prawostronny w dobie 7. a mRankin w dobie 30.	18	-0,5660	0,0143
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 30.	19	-0,5251	0,0210
Globalny prawostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 90.	18	-0,4955	0,0365
Globalny lewostronny w dobie 3. a mRankin w dobie 90.	18	-0,5020	0,0338
USG a skala Barthel	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Globalny prawostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	21	0,6040	0,0037
Globalny prawostronny w dobie 7. a Barthel w dobie 7.	20	0,4783	0,0329
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 7.	21	0,5031	0,0201
Globalny prawostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	18	0,7131	0,0009
Globalny lewostronny w dobie 0. a Barthel w dobie 30.	18	0,4890	0,0395
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 30.	18	0,6413	0,0041
Globalny prawostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 90.	17	0,5076	0,0375
Globalny lewostronny w dobie 3. a Barthel w dobie 90.	17	0,6109	0,0092

6.2.3. Zależność między objętościami przepływów w USG a objętością obszarów niedokrwiennych w DWI i PWI

Wyniki badania rezonansu magnetycznego zostały porównane z danymi uzyskanymi z badania przepływów przez tętnice szyjne oraz kręgowe ocenionymi ultrasonograficznie. W szczególności skupiono się na wielkości objętości ogniska niedokrwiennego oznaczonego za pomocą dwóch sekwencji, a mianowicie badania dyfuzyjnego oraz badania perfuzyjnego. Wykorzystano również dane z wartości średnich mapy TTP perfuzji rezonansu magnetycznego.

Do obliczeń statystycznych użyto korelacji porządku rang Spearmana.

6.2.3.1. Badanie dyfuzyjne (DWI), a objętości przepływów w badaniu ultrasonograficznym

Niezależnie od strony uszkodzenia – wszyscy pacjenci

Wykazano istotną odwrotną zależność między objętością ogniska w sekwencji DWI (mapa ADC) a przepływem globalnym prawostronnym i globalnym obustronnym w 3. dobie. Oznacza to, że większe wartości przepływu w badaniu USG wiązały się z mniejszym obszarem restrykcji dyfuzji w badaniu DWI ADC. Nie uzyskano korelacji znamiennej dla 7 doby (jakkolwiek należy zaznaczyć, że wszystkie otrzymane wyniki wykazywały korelację ujemną).

Tabela 8. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapa ADC), a przepływy globalne obustronne w badaniu ultrasonograficznym

Wszyscy pacjenci			
Objętość ogniska w DWI (ADC) a przepływ w USG	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość ADC a przepływ globalny obustronny w dobie 0.	38	-0,1367	0,4132
Objętość ADC a przepływ globalny obustronny w dobie 3.	38	-0,3307	0,0426
Objętość ADC a przepływ globalny obustronny w dobie 7.	37	-0,2623	0,1167

Tabela 9. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapa ADC) a przepływy prawo i lewostronne w badaniu ultrasonograficznym

Wszyscy pacjenci			
Objętość ogniska w DWI (ADC) a przepływ w USG	n	R Spearmana	p

Para zmiennych			
Objętość ADC a przepływ globalny prawostronny w dobie 0.	38	-0,1710	0,3046
Objętość ADC a przepływ globalny lewostronny w dobie 0.	38	-0,0949	0,5710
Objętość ADC a przepływ globalny prawostronny w dobie 3.	38	-0,3907	0,0153
Objętość ADC a przepływ globalny lewostronny w dobie 3.	38	-0,2163	0,1920
Objętość ADC a przepływ globalny prawostronny w dobie 7.	37	-0,2608	0,1190
Objętość ADC a przepływ globalny lewostronny w dobie 7.	37	-0,2041	0,2255

Zależnie od strony uszkodzenia

- a) prawa półkula mózgu uszkodzona (18 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu prawej półkuli mózgu – wykazano istotną statystycznie zależność między wielkością ogniska w DWI a przepływem globalnym prawostronnym w 3. dobie.

Tabela 10. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapa ADC) a przepływy globalne prawostronne w badaniu ultrasonograficznym w uszkodzeniu prawostronnym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli			
DWI a USG w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość ADC a przepływ globalny prawostronny w 3. dobie	18	-0,4729	0,0475

- b) lewa półkula mózgu uszkodzona (20 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu lewostronnym nie wykazano statystycznie istotnej zależności między objętością ogniska niedokrwiennego a objętością przepływającej krwi.

6.2.3.2. Badanie perfuzyjne (PWI), a wielkość przepływu w badaniu ultrasonograficznym

Niezależnie od strony uszkodzenia – wszyscy pacjenci

W grupie wszystkich pacjentów wykazano istotną ujemną zależność między objętością ogniska zaburzonej perfuzji, a przepływem prawostronnym globalnym w 7. dobie.

Podobnie jak w badaniu poprzednim korelował z mniejszą strefą zaburzeń perfuzji.

Tabela 11. Objętość ogniska w PWI, a przepływy globalne obustronne w badaniu ultrasonograficznym

Objętość w PWI a przepływ w USG	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość PWI a przepływ globalny obustronny w 0. dobie	37	-0,1875	0,2664
Objętość PWI a przepływ globalny obustronny w 3. dobie	37	-0,2459	0,1424
Objętość PWI a przepływ globalny obustronny w 7. dobie	36	-0,2830	0,0945

Tabela 12. Objętość ogniska w PWI, a przepływy globalne prawo i lewostronne w badaniu ultrasonograficznym

Objętość w PWI a przepływ w USG	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość PWI a przepływ globalny prawostronny w 0. dobie	37	-0,1702	0,3139
Objętość PWI a przepływ globalny lewostronny w 0. dobie	37	-0,1908	0,0364
Objętość PWI a przepływ globalny prawostronny w 3. dobie	37	-0,2962	0,0750
Objętość PWI a przepływ globalny lewostronny w 3. dobie	37	-0,1645	0,3306
Objętość PWI a przepływ globalny prawostronny w 7. dobie	36	-0,3500	0,0364
Objętość PWI a przepływ globalny lewostronny w 7. dobie	36	-0,2665	0,1162

Zależnie od strony uszkodzenia

- a) prawa półkula mózgu uszkodzona (18 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu prawej półkuli mózgu w badaniu wykazano istotną zależność między objętością ogniska zaburzonej perfuzji a przepływem prawostronnym globalnym oraz przepływem prawostronnym mózgowym, w 7. dobie.

Tabela 13. Objętość ogniska zaburzonej perfuzji (PWI), a przepływy globalne i mózgowy w badaniu ultrasonograficznym w uszkodzeniu prawostronnym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

PWI a USG w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość PWI a przepływ globalny prawostronny w 7. dobie	17	-0,5037	0,0393
Objętość PWI a przepływ mózgowy prawostronny w 7. dobie	17	-0,4939	0,0439

- b) lewa półkula mózgu uszkodzona

W uszkodzeniu lewej półkuli mózgu w badaniu wykazano istotną zależność między objętością ogniska zaburzonej perfuzji a przepływem lewostronnym globalnym w 0. dobie oraz w 3. dobie.

Tabela 14. Objętość ogniska zaburzonej perfuzji (PWI), a przepływy globalne w badaniu ultrasonograficznym w uszkodzeniu lewostronnym (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie lewej półkuli			
PWI a USG w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Objętość PWI a przepływ globalny lewostronny w 0. dobie	21	-0,4950	0,0225
Objętość PWI a przepływ globalny lewostronny w 3. dobie	21	-0,4398	0,0461

6.2.4. Zależność między objętością obszarów niedokrwiennych w badaniu rezonansu magnetycznego, a stanem klinicznym

Zgodnie z tym, co wcześniej zostało napisane wielkość ogniska niedokrwiennego oceniano w dwóch głównych sekwencjach tomografii rezonansu magnetycznego – DWI oraz PWI. Następnie objętości ogniska niedokrwiennego skorelowano ze stanem klinicznym pacjentów, ocenianym przy zastosowaniu skal klinimetrycznych, takich jak GCS, NIHSS, mRankin, Barthel.

Do obliczeń statystycznych użyto korelacji porządku rang Spearmana.

6.2.4.1. Badanie dyfuzyjne (DWI), a stan kliniczny

Niezależnie od strony uszkodzenia - wszyscy pacjenci (38 chorych)

W przeprowadzonej analizie wykazano, że objętość ogniska mierzona w sekwencji dyfuzyjnej koreluje ze stanem klinicznym niezależnie od zastosowanej skali klinimetrycznej. Badanie pokazało, że im większe ognisko niedokrwienne w badaniu DWI (mapa ADC), tym cięższy stan kliniczny chorego.

Dokładne średnie wartości objętości ogniska udarowego w mapie ADC po stronie prawej wynoszą 12,84 ml (12840 μ l), po stronie lewej 13,51 ml (13510 μ l), zaś mediana kształtuje się odpowiednio na poziomie 1,86 ml (1860 μ l) i 4,43 ml (4430 μ l).

Wyniki korelacji ogniska niedokrwiennego z oceną w poszczególnych skalach klinimetrycznych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 15. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapie ADC), a stan kliniczny

Wszyscy pacjenci			
Skala GSC a RM	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
GCS w dobie 0. a objętość ogniska w ADC	38	-0,4803	0,0023
GCS w dobie 3. a objętość ogniska w ADC	38	-0,1481	0,3749
GCS w dobie 7. a objętość ogniska w ADC	38	-0,1547	0,3539
NIHSS w dobie 0. a objętość ogniska w ADC	38	0,4200	0,0090
NIHSS w dobie 3. a objętość ogniska w ADC	38	0,4150	0,0100
NIHSS w dobie 7. a objętość ogniska w ADC	38	0,4080	0,0110
mRankin w dobie 3. a objętość ogniska w ADC	38	0,5145	0,0010
mRankin w dobie 7. a objętość ogniska w ADC	38	0,0455	0,0041
mRankin w dobie 30. a objętość ogniska w ADC	36	0,3322	0,0478
mRankin w dobie 90. a objętość ogniska w ADC	33	0,3347	0,0494
Barthel w dobie 7. a objętość ogniska w ADC	38	-0,3793	0,0189
Barthel w dobie 30. a objętość ogniska w ADC	35	-0,4360	0,0088
Barthel w dobie 90. a objętość ogniska w ADC	32	-0,4983	0,0027

Zależnie od strony uszkodzenia

- a) prawa półkula mózgu uszkodzona (17 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu prawostronnym z wielkością ogniska niedokrwiennego szczególnie silnie koreluje stan kliniczny oceniany w skalach mRankin oraz Barthel.

We wszystkich wymienionych sytuacjach im większe ognisko niedokrwienne, tym gorszy stan kliniczny chorych. Zależności te pokazują poniższe tabele.

Tabela 16. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapie ADC), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli			
NIHSS a DWI-RM w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
DWI a skala NIHSS w 3. dobie	18	0,5424	0,0201
DWI a skala NIHSS w 7. dobie	18	0,6754	0,0021
DWI a skala mRankin w 3. dobie	18	0,5871	0,0104
DWI a skala mRankin w 7. dobie	18	0,5827	0,0112

DWI a skala mRankin w 30. dobie	18	0,5665	0,0142
DWI a skala mRankin w 90. dobie	18	0,5394	0,0209
DWI a skala Barthel w 7. dobie	18	-0,5989	0,0086
DWI a skala Barthel w 30. dobie	18	-0,6225	0,0058
DWI a skala Barthel w 90. dobie	18	-0,6015	0,0083

b) lewa półkula mózgu uszkodzona (20 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu lewej półkuli mózgu także widać korelację między stanem klinicznym a wielkością ogniska niedokrwiennego ocenianą w sekwencji dyfuzyjnej (DWI). W przeciwieństwie do uszkodzenia prawostronnego, dotyczy jedynie oceny klinicznej w skali GCS oraz skali NIHSS (w dniu przyjęcia).

Tabela 17. Objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu dyfuzyjnym (mapie ADC), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie lewej półkuli			
Skala GCS a DWI-RM w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu	N	R Spearmana	p
Para zmiennych			
DWI a skala GCS w dobie 0.	21	-0,5170	0,0164
DWI a skala NIHSS w dobie 0.	21	0,4704	0,0314

6.2.4.2. Badanie perfuzyjne (PWI), a stan kliniczny

Istotnym jest, że u wszystkich chorych podjęto próbę wykonania badania perfuzyjnego, celem oceny zaburzeń krążenia mózgowego we wczesnej fazie udaru mózgu. Jednak u jednej pacjentki badanie nie było diagnostyczne, ze względu na wynacznienie kontrastu poza żyłę, zaś u pięciu pacjentów nie wykazano nieprawidłowości perfuzji mózgowej. Razem stanowi to 15,8% chorych (6/38), przy czym badania bez wykazanych zmian perfuzji mózgowej to 13,5% (5/37). W przypadku trzech pacjentów brak zaburzeń perfuzji wynika z wystąpienia udaru lakunarnego. U jednego pacjenta z kolei uwidoczono kilka drobnych ognisk niedokrwiennych w wysokich partiach płata ciemieniowego. Wszystkie te sytuacje mogą być przyczyną braku zaburzeń perfuzji.

Niezależnie od strony uszkodzenia – wszyscy pacjenci

Podobnie jak w sekwencji dyfuzyjnej, również objętość ogniska zaburzonej perfuzji, oceniana przy pomocy sekwencji PWI rezonansu magnetycznego, koreluje ze stanem klinicznym pacjentów.

W skali GCS zależność z objętością zaburzonej perfuzji jest najsilniejsza w ostrej fazie udaru.

Również ocena stanu klinicznego w skali NIHSS koreluje z wielkością niedokrwienia mózgu. Istotne zależności wykazano we wszystkich dobach oceny klinicznej (0., 3., 7. doba), przy czym najsilniejszą w fazie ostrej (0. doba) i w dobie siódmej.

Istotną korelację wykazano między oceną w skali mRankin w dobie 3., 7., 30. i 90. a objętością ogniska zaburzonej perfuzji. Podobnie w skali Barthel widać wyraźną zależność z objętością ogniska niedokrwienego w 7., 30., 90. dobie. Korelacja w tym przypadku wzmacnia się wraz z upływem czasu.

Tabela 18. Objętość ogniska zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny

Wszyscy pacjenci			
Stan kliniczny a PWI-RM	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
GCS w dobie 0. a objętość ogniska w PWI	37	-0,5643	0,0003
GCS w dobie 3. a objętość ogniska w PWI	37	-0,3306	0,0456
NIHSS w dobie 0. a objętość ogniska w PWI	37	0,5400	0,0010
NIHSS w dobie 3. a objętość ogniska w PWI	37	0,4090	0,0120
NIHSS w dobie 7. a objętość ogniska w PWI	37	0,5200	0,0010
mRankin w dobie 3. a objętość ogniska w PWI	37	0,5436	0,0005
mRankin w dobie 7. a objętość ogniska w PWI	37	0,5084	0,0013
mRankin w dobie 30. a objętość ogniska w PWI	35	0,4948	0,0025
mRankin w dobie 90. a objętość ogniska w PWI	34	0,4481	0,0079
Barthel w dobie 7. a objętość ogniska w PWI	37	-0,4530	0,0049
Barthel w dobie 30. a objętość ogniska w PWI	34	-0,5243	0,0015
Barthel w dobie 90. a objętość ogniska w PWI	33	-0,5588	0,0007

Zależnie od strony uszkodzenia

- a) prawa półkula mózgu uszkodzona (17 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu prawej półkuli mózgu uwidacznia się wybiórczość korelacji wielkości ogniska zaburzonej perfuzji ocenianej przy użyciu PWI i stanu klinicznego pacjentów.

W skali GCS widać ją jedynie w zerowej dobie, natomiast w skali NIHSS w dobie siódmej.

Wyraźniejsza jest w skali mRankin oraz w skali Barthel. Siła zależności wzrasta z upływającym czasem.

Tabela 19. Objętość ogniska zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli			
Skala GCS a PWI-RM w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
PWI a skala GCS w 0. dobie	17	-0,4913	0,0452
PWI a skala NIHSS w 7. dobie	17	0,4975	0,0421
PWI a skala mRankin w 30. dobie	17	0,5529	0,0214
PWI a skala mRankin w 90. dobie	17	0,5660	0,0179
PWI a skala Barthel w 7. dobie	17	-0,4985	0,0417
PWI a skala Barthel w 30. dobie	17	-0,5348	0,0270
PWI a skala Barthel w 90. dobie	17	-0,5875	0,0132

b) lewa półkula mózgu uszkodzona (20 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

Korelacja między objętością ogniska o zaburzonej perfuzji, a stanem klinicznym w uszkodzeniu lewostronnym w przedstawionym badaniu jest wyraźniejsza niż w uszkodzeniu prawostronnym. We wszystkich zależnościach wykazano, że im większe ognisko niedokrwienne tym cięższy stan kliniczny chorego, niezależnie od zastosowanej skali klinimetrycznej.

W skali GCS jest silna w dobie zerowej, jednak korelacja nie wykazuje istotności statystycznej w pozostałych dobach.

Natomiast w przypadku skali NIHSS objętość udaru mózgu koreluje z oceną stanu klinicznego zarówno w ostrej fazie udaru, jak i w nieco późniejszym okresie choroby.

Również w skali mRankin i Barthel wykazano zależność z wielkością ogniska niedokrwiennego.

Tabela 20. Objętość ogniska zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Skala GCS a PWI-RM w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
PWI a skala GCS w dobie 0.	21	-0,7620	0,0001
PWI a skala NIHSS w dobie 0.	21	0,6833	0,0006
PWI a skala NIHSS w dobie 3.	21	0,5802	0,0058
PWI a skala NIHSS w dobie 7.	21	0,5976	0,0042
PWI a skala mRankin w dobie 3.	21	0,7247	0,0002
PWI a skala mRankin w dobie 7.	21	0,6219	0,0026
PWI a skala mRankin w dobie 30.	19	0,5323	0,0190
PWI a skala Barthel w dobie 7.	21	-0,4509	0,0402
PWI a skala Barthel w dobie 30.	18	-0,5663	0,0143
PWI a skala Barthel w dobie 90.	17	-0,5420	0,0246

6.2.5. Zależność między wartościami średnimi mapy TTP perfuzji rezonansu magnetycznego (PWI-MRI) obszarów niedokrwiennych mózgu, a stanem klinicznym chorych

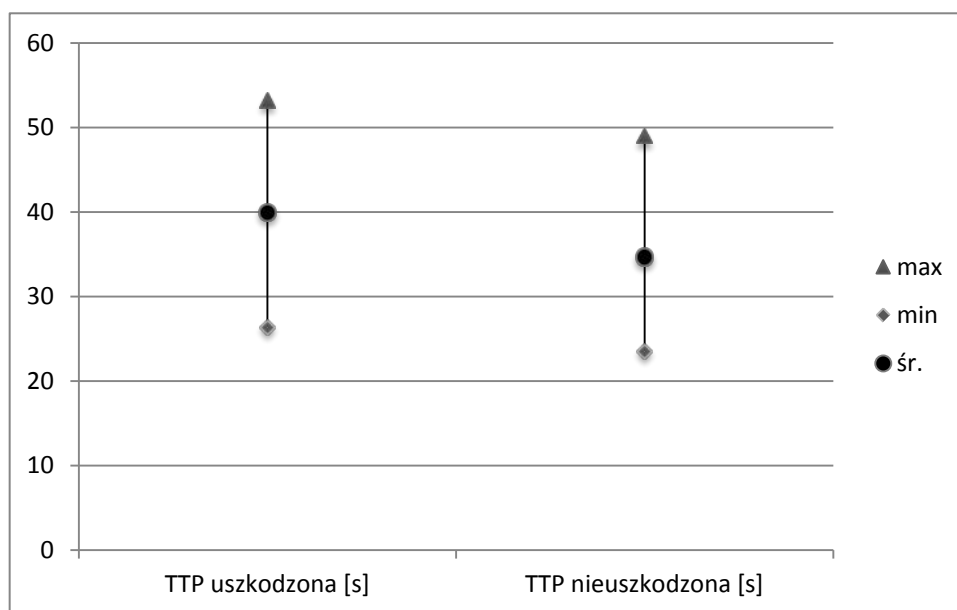
W badaniu sprawdzono także zależność między wartościami średnimi mapy PWI TTP, a stanem klinicznym ocenionym z zastosowaniem wymienionych wcześniej skal klinimetrycznych – GCS (w 0., 3., 7. dobie), NIHSS (w 0., 3., 7. dobie), mRankin (w 3., 7., 30., 90. dobie), Barthel (w 7., 30., 90. dobie).

Do obliczeń statystycznych użyto korelacji porządku rang Spearmana.

Niezależnie od strony uszkodzenia – wszyscy pacjenci

Obliczono wartości średnie, wartość maksymalną oraz minimalną opóźnienia czasu, w którym dochodzi do maksymalnego przepływu zakontrastowanej krwi w obszarze pomiaru. W półkuli o zaburzonej perfuzji wartość średnia wynosi 39,98 s, maksymalna 53,23 s, minimalna 26,37 s. Po stronie nieuszkodzonej wartości kształtują się w sposób następujący: średnia 34,68 s, maksymalna 48,98 s, minimalna 23,52 s. W ognisku o zaburzonej perfuzji, średnie opóźnienie TTP jest dłuższe o 5,30 sekundy niż w obszarze o prawidłowym ukrwieniu; maksymalne opóźnienie jest dłuższe o 12,53 sekundy. Natomiast minimalne opóźnienie jest zbliżone w obu obszarach (nieznacznie dłuższe, o 0,21 sekundy, w półkuli bez zaburzonej perfuzji).

Rycina 12. TTP w półkuli uszkodzonej i w półkuli nieuszkodzonej; wartości bezwzględne



Podobnie jak w korelacji wielkości ogniska o zaburzonej perfuzji ze stanem klinicznym, zależności istotne statystycznie dotyczą również wszystkich skal klinimetrycznych, jednak nie wykazano zależności istotnych dla wszystkich badanych dób.

W ostrej fazie udaru mózgu (w dobie zerowej) występuje istotna zależność między wartością średnią TTP a stanem klinicznym w skali GCS, NIHSS.

Pełniejszą zależność wykazano między wartością średnią TTP, a stanem klinicznym w skali mRankin: w 3., 7. i w 90. dobie. Jest najsilniejsza na początku zachorowania.

W skali Barthel ocena kliniczna wartość średnia TTP koreluje ze stanem funkcjonalnym w późnym okresie zachorowania (30. i 90. doba); najsilniejsza jest w 90. dobie.

We wszystkich przypadkach im dłuższy czas do osiągnięcia maksymalnego przepływu znakowanej krwi w obszarze pomiaru (w ognisku udarowym), tym gorszy stan kliniczny pacjentów.

Tabela 21. Wartości średnie mapy TTP w ognisku zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny chorych

Wszyscy pacjenci			
Stan kliniczny a mapa TTP PWI-MRI w półkuli uszkodzonej	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			

Średnia wartość TTP a GCS w dobie 0.	37	-0,5511	0,0004
Średnia wartość TTP a GCS w dobie 3.	37	-0,2472	0,1403
Średnia wartość TTP a GCS w dobie 7.	37	-0,1604	0,3429
Średnia wartość TTP a NIHSS w dobie 0.	37	0,3440	0,0370
Średnia wartość TTP a NIHSS w dobie 3.	37	0,2474	0,1398
Średnia wartość TTP a NIHSS w dobie 7.	37	0,2799	0,0933
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 3.	37	0,4136	0,0109
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 7.	37	0,3663	0,0258
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 30.	35	0,3189	0,0618
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 90.	34	0,3597	0,0366
Średnia wartość TTP a Barthel w dobie 7.	37	-0,2527	0,1313
Średnia wartość TTP a Barthel w dobie 30.	34	-0,4340	0,0103
Średnia wartość TTP a Barthel w dobie 90.	33	-0,5023	0,0029

Zależnie od strony uszkodzenia

W udarach prawopółkulowych znaczenie miały korelacje w późnym okresie zachorowania na udar mózgu (90. doba), natomiast w ogniskach lewopółkulowych we wczesnej fazie udaru mózgu (0. doba, 3. doba).

- a) prawa półkula mózgu uszkodzona (18 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W uszkodzeniu prawostronnym istotnie statystycznie były dwie korelacje, w 90. dobie – w skali mRankin oraz w skali Barthel.

Tabela 22. Wartości średnie mapy TTP w ognisku zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli			
Średnia wartość TTP a stan kliniczny w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 90.	17	0,5773	0,0152
Średnia wartość TTP a Barthel w dobie 90.	17	-0,5475	0,0229

- b) lewa półkula mózgu uszkodzona (20 chorych + 1 osoba z uszkodzeniem obustronnym)

W lewostronnym uszkodzeniu istotna była korelacja stanu klinicznego na początku zachorowania: w skali GCS, NIHSS (0. doba) oraz w skali mRankin (3. doba), a wielkością średnią TTP.

Tabela 22. Wartości średnie mapy TTP w ognisku zaburzonej perfuzji (TTP-PWI), a stan kliniczny chorych z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Uszkodzenie prawej półkuli			
Średnia wartość TTP a stan kliniczny w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Średnia wartość TTP a GCS w dobie 0.	21	-0,6707	0,0009
Średnia wartość TTP a NIHSS w dobie 0.	21	0,4444	0,0436
Średnia wartość TTP a mRankin w dobie 3.	21	0,4833	0,0264

6.2.6. Zmiany miażdżycowe

Grupę zbadanych chorych oceniono również ze względu na stwierdzone w badaniu USG-Doppler zmiany miażdżycowe. Z uwagi na heterogenność grupy podzielono ją na kilka mniejszych podgrup:

- pacjenci z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej (5 chorych)
- chorzy ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $\geq 70\%$ (3 chorych)
- chorzy ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $\geq 40\%$ i $< 70\%$ (6 chorych)
- osoby bez zmian miażdżycowych (24 chorych)
- pacjenci z niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej po stronie objawowej (5 chorych)
- pacjenci ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $\geq 70\%$ po stronie objawowej (7 chorych).

A także złożenia podgrup:

- chorzy z niedrożnością oraz zwężeniem $\geq 70\%$ tętnicy szyjnej wewnętrznej (8 chorych)
- chorzy ze zwężeniem $\geq 40\%$ tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz niedrożnością tętnicy szyjnej wewnętrznej (14 chorych)

- chorzy ze zwężeniem $\geq 40\%$ i $< 70\%$ tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz bez zmian miażdżycowych (30 chorych).

Analizy statystycznej dokonano stosując korelację porządku rang Spearmana.

Badanie wykazało następujące zależności:

A. Przepływ w USG tętnic szyjnych a stan kliniczny w grupie pacjentów ze zwężeniem ICA $\geq 40\%$ i $< 70\%$

Wykazano statystycznie istotną zależność między objętościami przepływów a stanem klinicznym.

Badanie zależności wykazało, że im mniejsza objętość krwi przepływającej w jednostce czasu, tym gorszy stan kliniczny.

Tabela 23. Przepływ globalny i mózgowy w badaniu ultrasonograficznym, a stan kliniczny w grupie pacjentów ze zwężeniem ICA $\geq 40\%$ i $< 70\%$ (przedstawiono tylko zależności istotne statystycznie)

Przepływ w USG a stan kliniczny w grupie pacjentów ze zwężeniem ICA $\geq 40\%$ i $< 70\%$	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala NIHSS w 7. dobie	6	-0,9429	0,0048
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala mRankin w 7. dobie	6	-0,9710	0,0012
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala mRankin w 30. dobie	6	-0,9562	0,0028
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala mRankin w 90. dobie	5	-0,9000	0,0374
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala Barthel w 7. dobie	6	0,9276	0,0077
Prawostronny globalny w 7. dobie a skala Barthel w 30. dobie	6	0,8857	0,0188
Lewostronny mózgowy w 7. dobie a skala mRankin w 7. dobie	6	-0,9122	0,0112
Lewostronny mózgowy w 7. dobie a skala mRankin w 30. dobie	6	-0,9562	0,0028
Lewostronny mózgowy w 7. dobie a skala Barthel w 7. dobie	6	0,8697	0,0244
Lewostronny mózgowy w 7. dobie a skala Barthel w 30. dobie	6	0,8286	0,0416
Obustronny globalny w 7. dobie a skala NIHSS w 7. dobie	6	-0,8286	0,0416
Obustronny globalny w 7. dobie a skala mRankin w 7. dobie	6	-0,8827	0,0198
Obustronny globalny w 7. dobie a skala mRankin w 30. dobie	6	-0,8367	0,0378
Obustronny globalny w 7. dobie a skala Barthel w 7. dobie	6	0,8117	0,0499

B. Przepływ w USG tętnic szyjnych a stan kliniczny w grupie pacjentów bez zmian miażdżycowych

Wykazano istotną statystycznie zależność między przepływami w pojedynczych przypadkach a stanem klinicznym w skali mRankin.

W badaniu im mniejsze objętości przepływającej krwi w badaniu ultrasonograficznym, tym cięższy stan kliniczny.

Tabela 24. Przepływ globalny w badaniu ultrasonograficznym, a stan kliniczny w grupie pacjentów bez zmian miażdżycowych

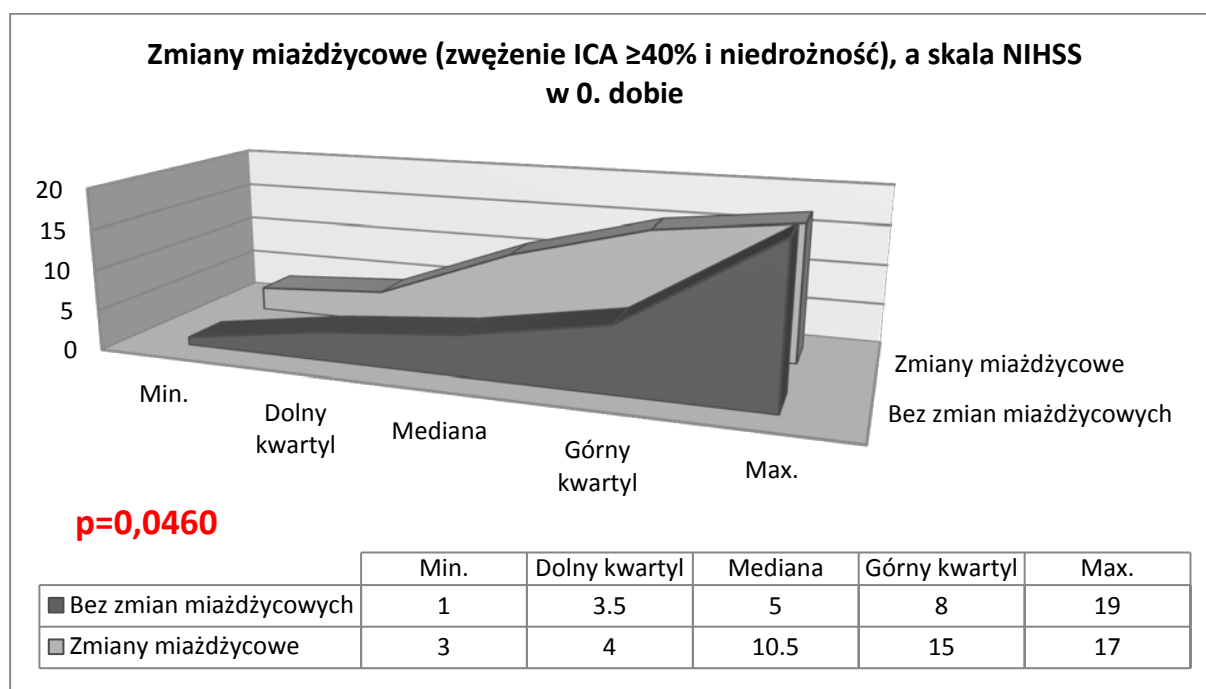
Przepływ w USG a stan kliniczny w grupie pacjentów bez zmian miażdżycowych	n	R Spearmana	p
Para zmiennych			
Lewostronny globalny w 3. dobie a skala mRankin w 3. dobie	24	-0,4704	0,0203
Obustronny globalny w 3. dobie a skala mRankin w 3. dobie	24	-0,4444	0,0296

C. Porównywanie określonej cechy w różnych grupach pacjentów pod względem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych wewnętrznych:

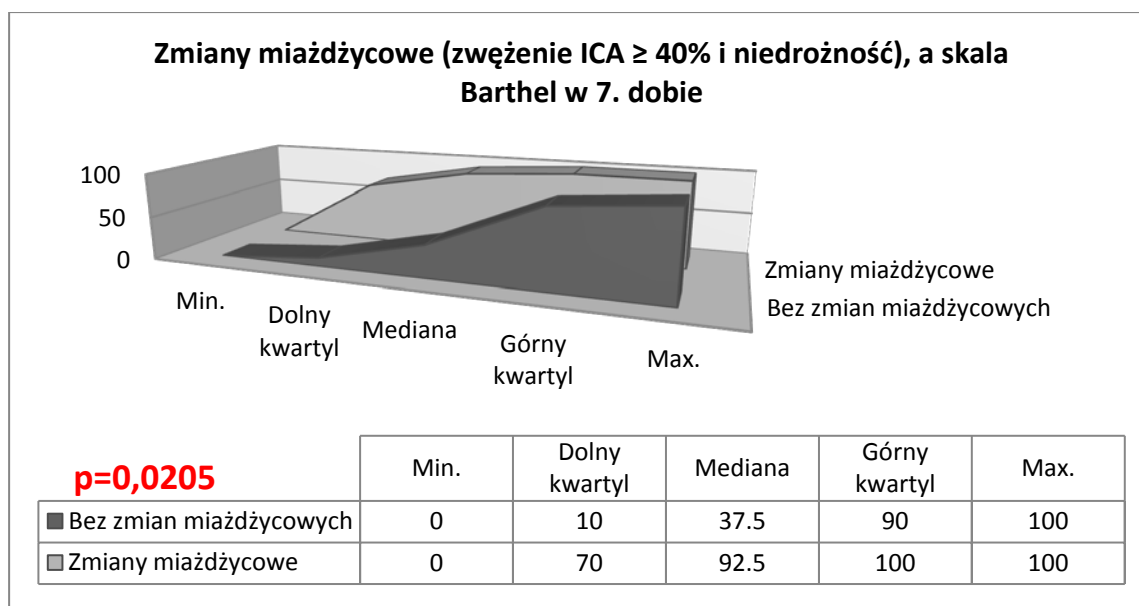
Po dokonaniu podziału pacjentów ze względu na obecność wykazanych w badaniu ultrasonograficznym zmian miażdżycowych przeprowadzono porównanie określonej cechy w dwóch populacjach. W tym celu wykorzystano test U Manna-Whitneya.

- W analizie statystycznej wykazano, że pacjenci bez zmian miażdżycowych są w lepszym stanie klinicznym niż chorzy ze zmianami miażdżycowymi ($\geq 40\%$). Dotyczy to skali NIHSS i skali Barthel.

Rycina 13. Zmiany miażdżycowe (zwężenie ICA $\geq 40\%$ i niedrożność) a skala NIHSS w 0. dobie

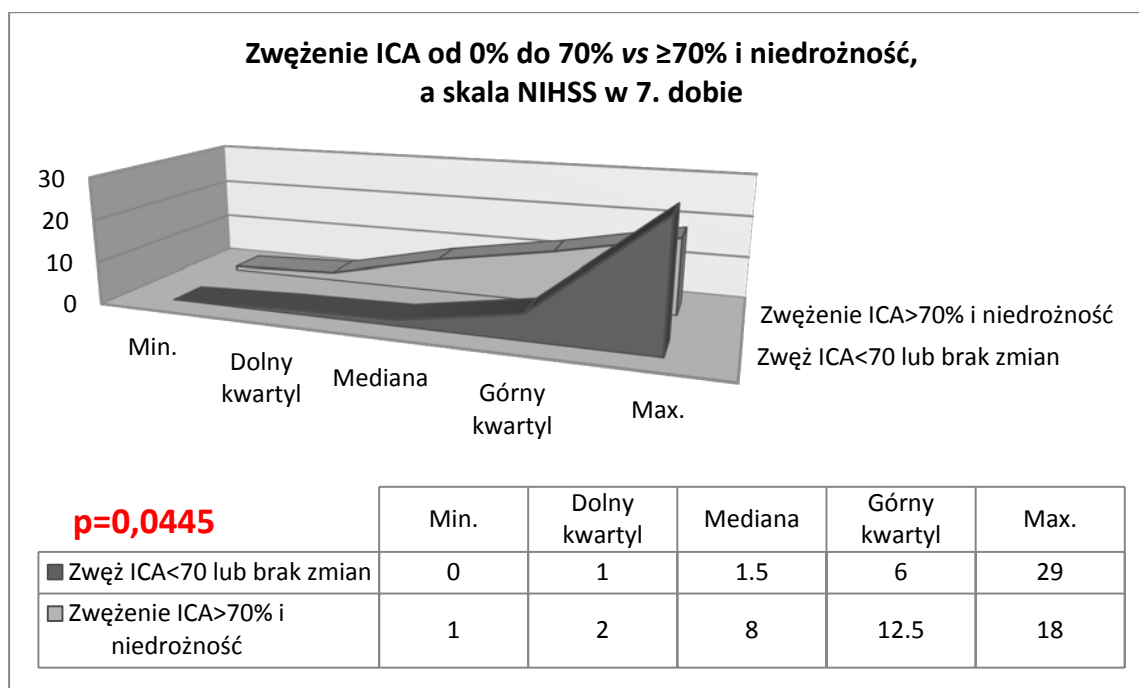


Rycina 14. Zmiany miażdżycowe (zwiększenie ICA $\geq 40\%$ i niedrożność) a skala Barthel w 7. dobie

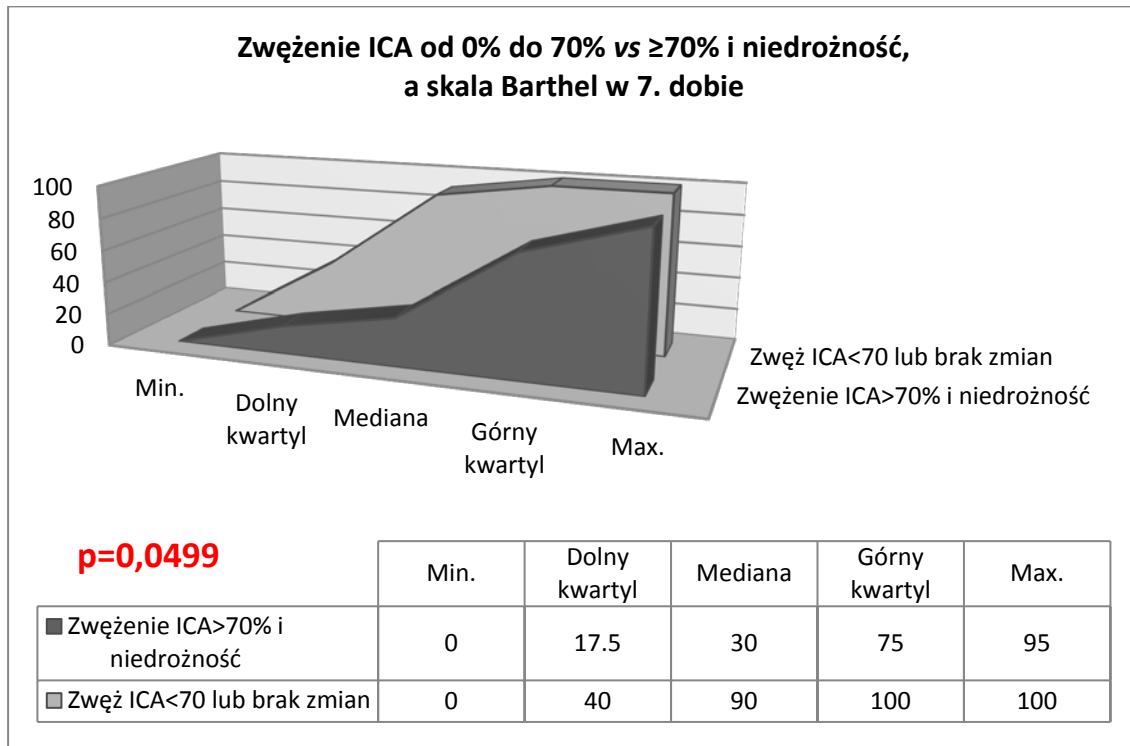


- Ponadto wykazano różnicę w stanie klinicznym w skali NIHSS i Barthel w grupie pacjentów bez zmian miażdżycowych i ze zwiększeniem RICA (*Right Internal Carotid Artery*, prawa tętnica szyjna wewnętrzna) i LICA (*Left Internal Carotid Artery*, lewa tętnica szyjna wewnętrzna) $<70\%$, a grupą chorych ze zwiększeniem RICA i LICA $\geq 70\%$ i niedrożnością.

Rycina 15. Zwiększenie ICA $<70\%$ i brak zmian miażdżycowych vs zwiększenie $\geq 70\%$ i niedrożność, a skala NIHSS w 7. dobie



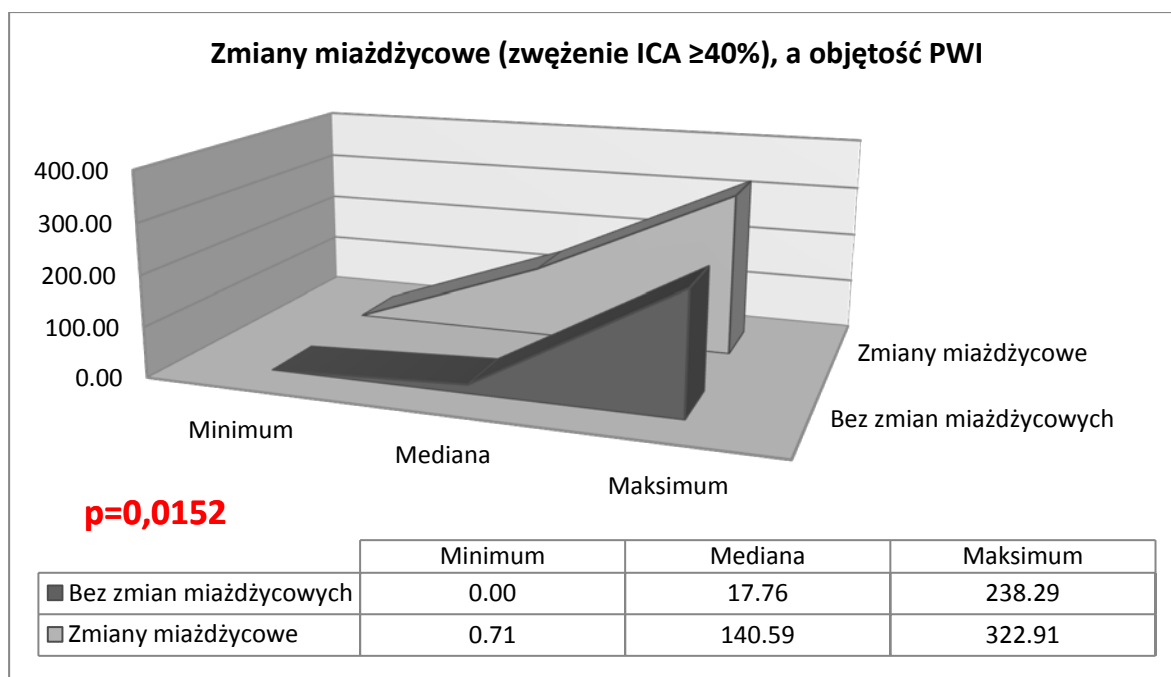
Rycina 16. Zwężenie ICA <70% i brak zmian miażdżycowych vs zwężenie ≥70% i niedrożność, a skala Barthel w 7. dobie



- Powyższe wyniki zobrazowane na rycinach 13-16 pozwalają stwierdzić, że chorzy z udarem bez zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszącego $\geq 40\%$ charakteryzowali się lepszym stanem klinicznym niż osoby z takimi zwężeniami.

Stwierdzono także, że rozkład objętości ogniska o zaburzonej perfuzji (PWI) w populacji chorych z udarem mózgu bez zmian miażdżycowych różni się w sposób istotny od rozkładu wielkości zaburzonej perfuzji w populacji chorych ze zmianami miażdżycowymi (zwężenie ICA $\geq 40\%$).

Rycina 17. Zmiany miażdżycowe (zwiększenie ICA $\geq 40\%$), a objętość ogniska zaburzonej perfuzji



Uwidoczniono również różnicę w wielkości ogniska zaburzonej perfuzji (PWI) badania MRI między grupą pacjentów z niedrożnością ICA a grupą chorych bez niedrożności ICA.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie korelacji między przepływem a stanem klinicznym wśród pacjentów z niedrożnością tętnic szyjnych wewnętrznych oraz ze zwiększeniem $\geq 70\%$. Taką znamienność stwierdzono jednak dla grupy chorych ze zwiększeniem ICA wynoszącym od $\geq 40\%$ do $< 70\%$.

6.2.7. Zmiany oporu naczyniowego pomiędzy poszczególnymi pomiarami w dniu wystąpienia udaru (doba 0.) oraz w 3. i 7. dobie po wystąpieniu udaru

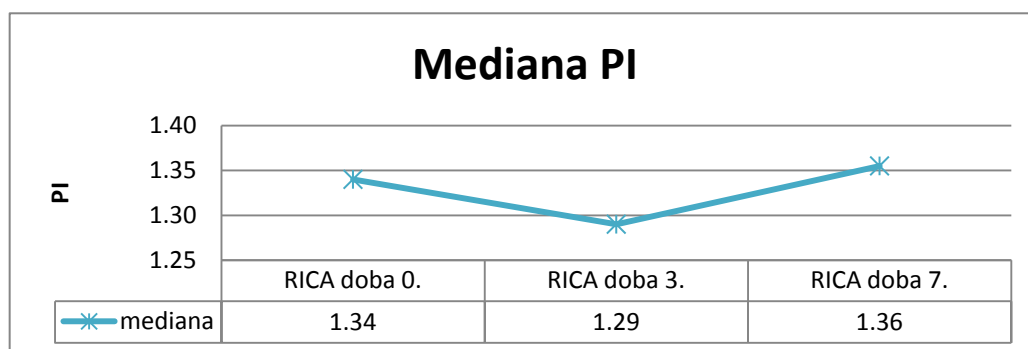
6.2.7.1. Dla tętnic zewnątrzczaszkowych (szyjnych wspólnych i szyjnych wewnętrznych)

Wartość PI zmniejsza się pomiędzy 0. a 3. dobą dla obu tętnic szyjnych wewnętrznych.

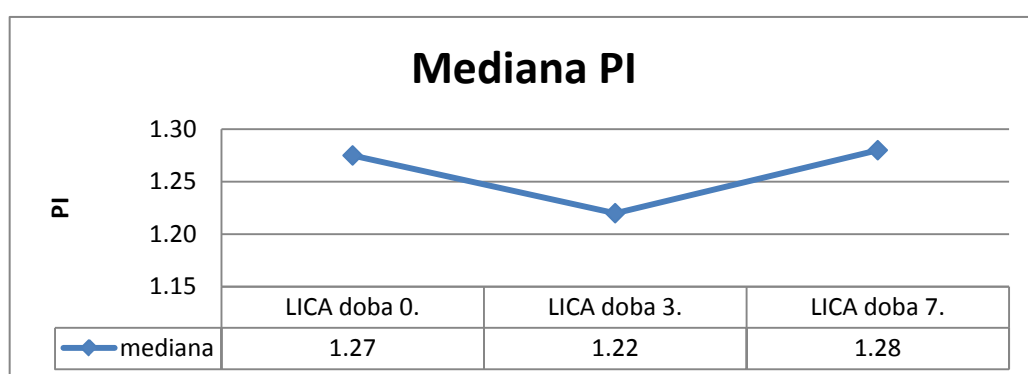
Natomiast wartość PI po tygodniu od zachorowania zbliża się ponownie do tej z dnia przyjęcia, o czym świadczy różnica PI między 7. a 0. dobą od chwili zachorowania.

Zależność tą przedstawia także Rycina 18. i 19.

Rycina 18. Mediana PI dla RICA w 0., 3., 7. dobie



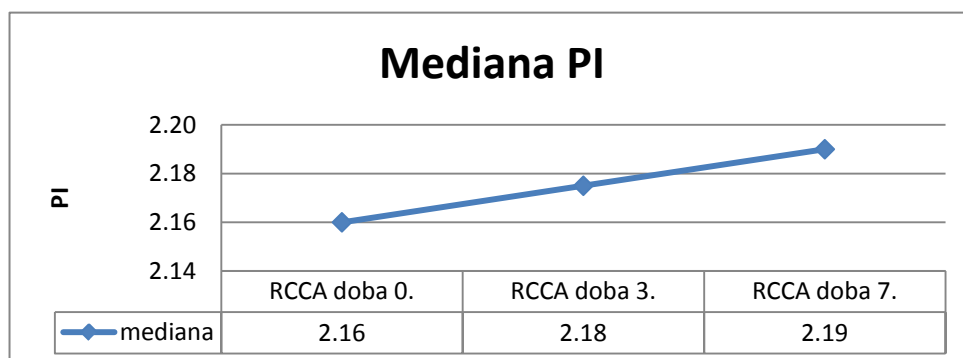
Rycina 19. Mediana PI dla LICA w 0., 3., 7. dobie



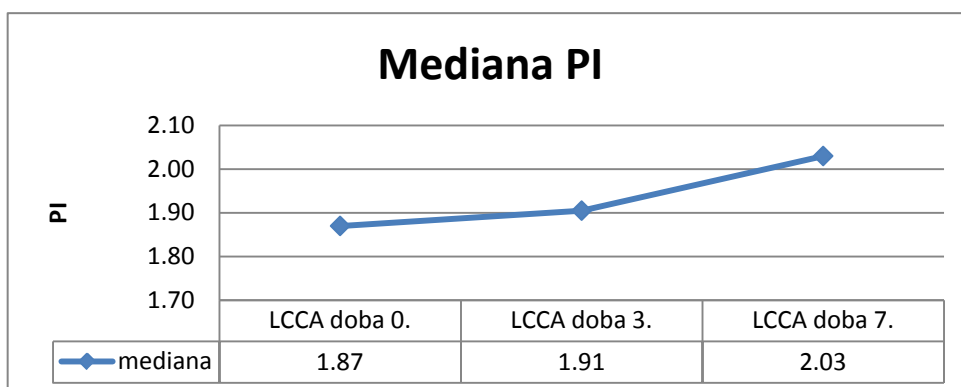
Określono także objętości przepływów całkowitych u osób po leczeniu trombolitycznym w poszczególnych dniach. Przepływ po trombolizie w 3. dniu zmniejsza się, po czym wykazuje tendencję wzrostową.

Natomiast dla tętnic szyjnych wspólnych wartości PI wzrastały w poszczególnych dniach po udarze.

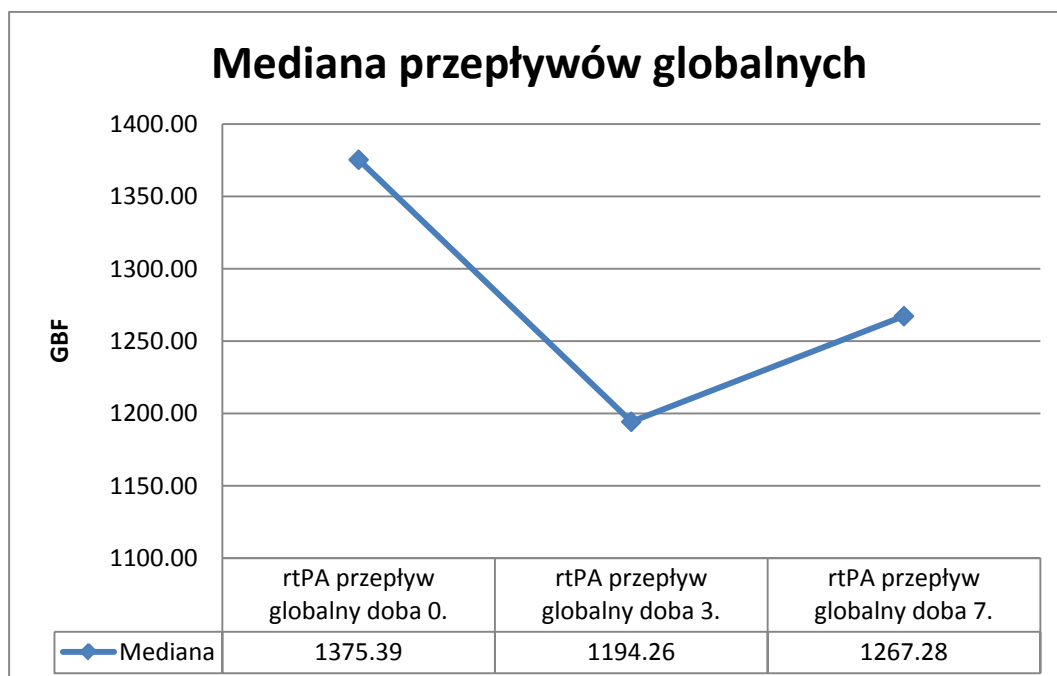
Rycina 20. Mediana PI dla RCCA w 0., 3., 7. dobie



Rycina 21. Mediana PI dla LCCA w 0., 3., 7. dobie



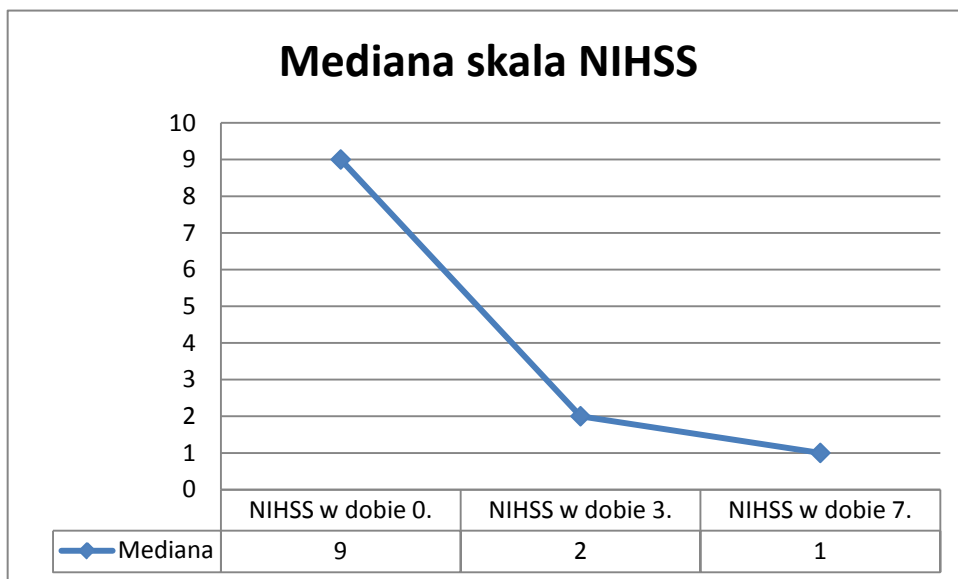
Rycina 22. Przepływy globalne obustronne (GBF – *Global Blood Flow*)



Stwierdzane różnice median objętości przepływu krwi nie były istotne statystycznie.

U tych chorych w sposób zauważalny dochodzi też do poprawy stanu neurologicznego, na co wskazuje zmiana mediany punktacji w skali NIHSS.

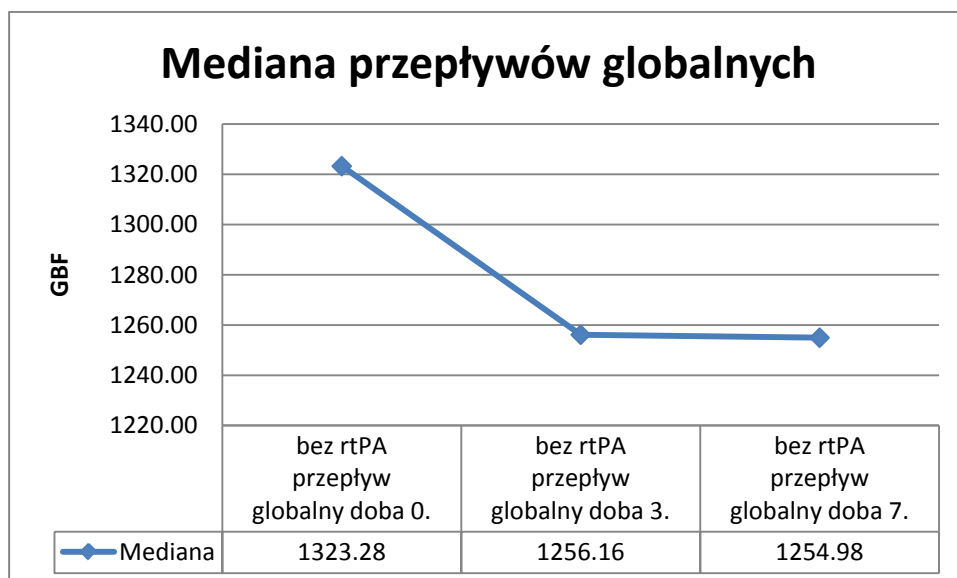
Rycina 23. Stan kliniczny w skali NIHSS – zmienność między 0. a 3. dobą oraz między 3. a 7. dobą, u chorych trombolizowanych



Różnice punktacji na ryc. 23. nie były istotne statystycznie.

Podobną analizę przeprowadzono także w grupie chorych z udarem nieleczonych trombolitycznie. Zmiany punktacji na ryc. 25. nie wykazały znamienności statystycznej.

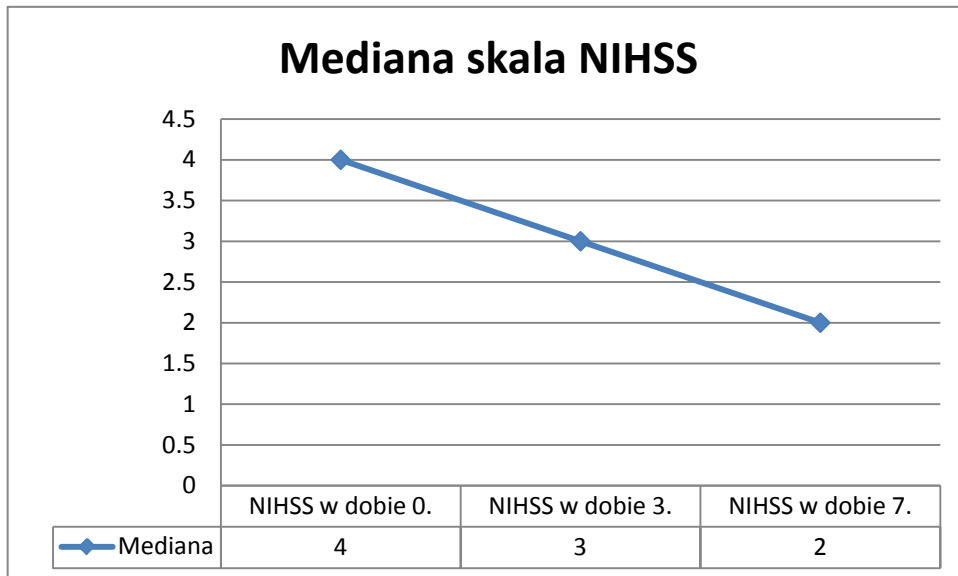
Rycina 24. Zmiana przepływów globalnych obustronnych między 0. a 3. dobą oraz między 3. a 7. dobą, u chorych nieleczonych trombolitycznie (GBF – Global Blood Flow)



Podobnie jak u chorych poddanych leczeniu trombolitycznemu koreluje z poprawą stanu neurologicznego, jednak spadek punktacji w skali NIHSS był znacznie mniejszy (mediana wynosiła 2 punkty, podczas gdy w grupie leczonych trombolitycznie wynosiła ona 8

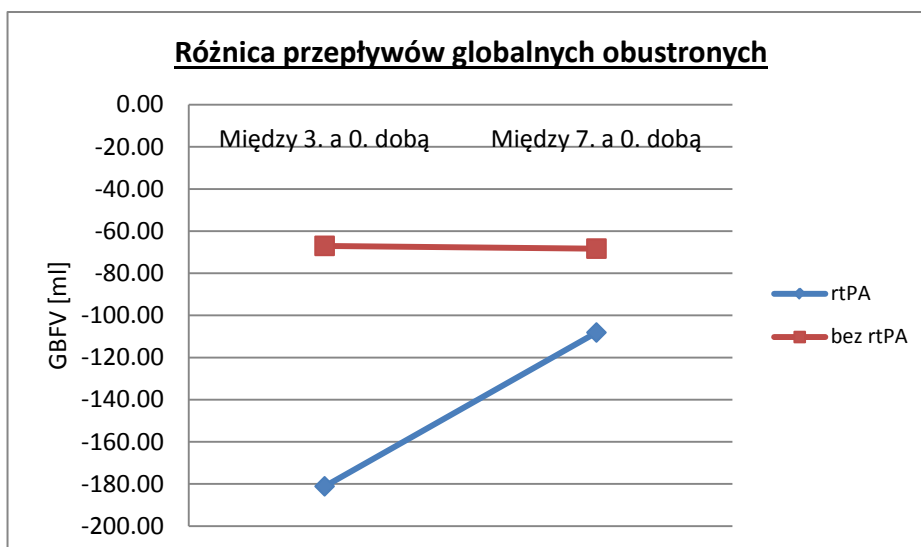
punktów). Podobnie objętość przepływów globalnych zmniejszyła się pomiędzy 0. a 3. dniem tylko o połowę wartości w grupie nie leczonej rtPA w porównaniu z grupą leczoną trombolitycznie (Ryc. 24. i 26.). Jednak, stwierdzane różnice median objętości przepływu krwi nie były istotne statystycznie.

Rycina 25. Zmiana stanu klinicznego w skali NIHSS wśród chorych nieleczonych trombolitycznie



Różnice punktacji na ryc. 25. nie były istotne statystycznie.

Rycina 26. Różnica przepływów globalnych obustronnych – porównanie chorych leczonych i nieleczonych rtPA



Jak widać na ryc. 26. zmniejszenie globalnego przepływu szczególnie pomiędzy 0. a 3. dobą widoczne jest w grupie leczonej rtPA, podczas gdy w grupie nieleczonej, nie stwierdzono takiej zależności. Szczegółowe dane liczbowe przedstawiono na w tabeli 33.

Tabela 25. Różnica przepływów globalnych między 3. a 0. oraz 7. a 0. dobą, w zależności od zastosowanego leczenia

Przepływ globalny obustronny [ml]	rtPA	bez rtPA
Między 3. a 0. dobą	-181,13	-67,00
Między 7. a 0. dobą	-108,12	-68,30

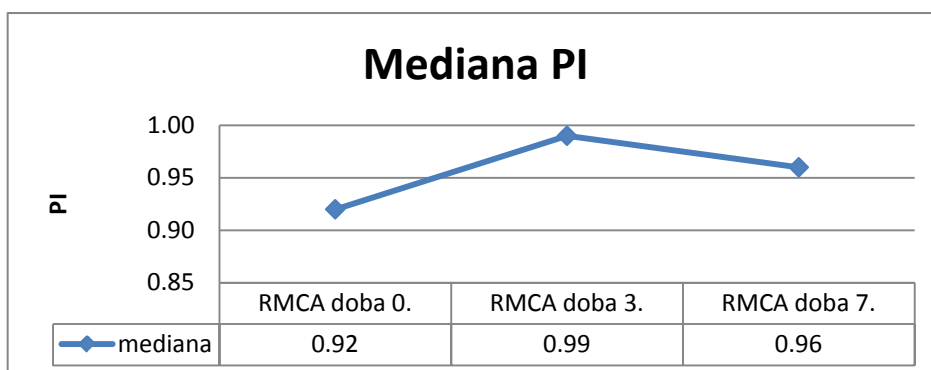
6.2.7.2. Dla tętnic środkowych mózgu

Ocena oporu przepływu w tętnicach środkowych mózgu metodą przezczaszkowej ultrasonografii dupleks z kodowaniem przepływu kolorem (TCCS – *transcranial color-coded sonography*).

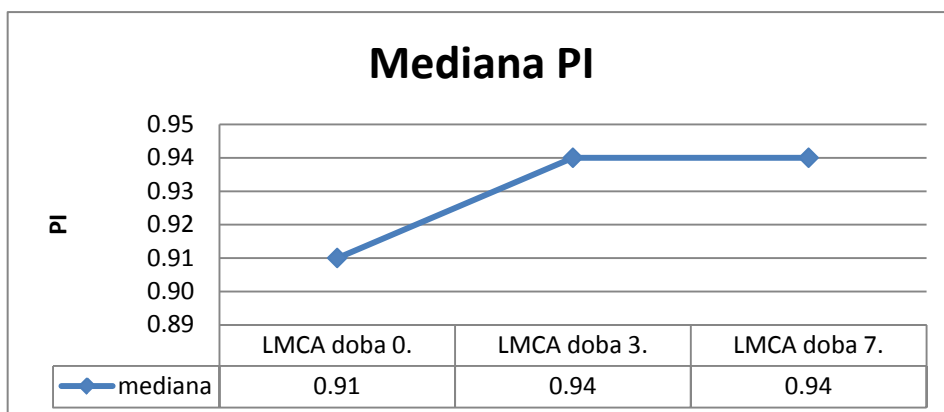
W prezentowanej pracy mierzono także prędkości przepływów przez tętnice środkowe mózgu. Nie u wszystkich chorych było to wykonalne ze względu na występowanie u części z nich nieprzeziernego okna akustycznego, szczególnie u osób starszych. Wśród pacjentów włączonych do badania zmierzono przepływy w dniu przyjęcia przez RMCA u 30 pacjentów (78,9% chorych), przez LMCA u 29 chorych (76,3%), w trzeciej dobie przez RMCA u 29 chorych (76,3%), przez LMCA u 30 osób (78,9%), w siódmej dobie przez RMCA u 30 chorych (78,9%), przez LMCA u 28 (73,7%). Z przeprowadzonej analizy wynika, że nieprzeziernie prawe okno kostne skroniowe miało 7 kobiet (18,4 % chorych), zaś lewe okno kostne było nieprzeziernie u 9 kobiet (23,7% chorych). Dotyczy to znacznie mniejszej liczny mężczyzn – wszyscy chorzy płci męskiej mieli przeziernie okno kostne skroniowe prawe; natomiast u 2 pacjentów płci męskiej wykazano nieprzeziernie okno kostne skroniowe lewe (czyli 5,3% chorych). Zmiana liczebności chorych, u których wykazywano przepływy przez tętnice mózgu środkowe może wiązać się z tym, że dochodziło do udrożnienia naczynia, bądź poprawiały się lub pogarszały warunki badania chorych.

Stwierdzono, wzrost indeksu pulsacyjnego (Goslinga) PI w 3. dobie po udarze

Rycina 27. Mediana PI dla RMCA w 0., 3., 7. dobie



Rycina 28. Mediana PI dla LMCA w 0., 3., 7. dobie



Ryciny 27. i 28. wskazują, że PI wzrastał w 3. dobie po udarze.

Komentarz:

W prezentowanej pracy analiza wieloczynnikowa nie mogła zostać przeprowadzona z uwagi na małą liczebność grupy badanej.

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

W przeprowadzonych badaniach własnych stwierdzono, że objętość krwi napływającej do jamy czaszki w jednostce czasu koreluje ze stanem klinicznym chorych, im większy przepływ tym lepszy stan chorego.

Podobne wyniki uzyskano dla oceny zaburzeń krążenia mózgowego u chorych z udarem mózgu ocenionych metodą MRI. Stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy przepływem krwi mierzonym metodą USG a objętością strefy restrykcji dyfuzji oraz zaburzeń perfuzji. Zgodnie z oczekiwaniami teoretycznymi mniejszy napływ krwi do mózgowia wiązał się z większą objętością strefy niedokrwienia w pewnym uproszczeniu reprezentowaną przez zaburzenia dyfuzji oraz w części wyników zmniejszoną perfuzją mózgową.

W dalszej części stwierdzono, że podobnie jak parametry ultrasonograficzne, metody MRI zarówno DWI, jak i PWI wykazują korelację ze stanem klinicznym. Czym większe zaburzenia dyfuzji i perfuzji tym gorszy stan kliniczny chorych. Szczególnie uwidoczniło się to w grupie chorych ze zwężeniami tętnic szyjnych.

Poniżej omówiono szczegółowo poszczególne wyniki badania.

7.1. Badanie ultrasonograficzne

7.1.1. Zależność między objętościami przepływów w USG a stanem klinicznym

W badaniu własnym istotne zależności między objętościami przepływu krwi ocenionymi w badaniu ultrasonograficznym, a stanem klinicznym wykazano zarówno w fazie początkowej udaru mózgu, jak i w późniejszym okresie. Dotyczą one wszystkich skal klinicznych, zarówno wczesnej oceny (GCS, NIHSS), jak i późnych, funkcjonalnych (mRankin i Barthel). Najistotniejsze korelacje wykazano z wielkością przepływów globalnych, zarówno obustronnych (czyli obejmujących prawą i lewą półkulę mózgową), jak i prawo oraz lewostronnych.

Najsilniejszą zależność pomiędzy objętością przepływów w badaniu ultrasonograficznym a stanem klinicznym chorych wykazano w fazie początkowej udaru mózgu. Szczególnie wyraźna jest dla skali GCS. Wykazano, że im większy przepływ krwi, tym lepszy stan kliniczny i wyższa punktacja w tej skali. Dotyczy to oceny klinicznej w 3. i 7. dobie, a

największe znaczenie wykazano dla krążenia globalnego prawostronnego oraz obustronnego w dniu przyjęcia, w 3. i 7. dobie.

Analiza przepływów w korelacji z punktacją w skali NIHSS sugeruje, że stan neurologiczny w tej skali wydaje się być mniej zdeterminowany objętościami przepływów. Wykazano jedynie pojedyncze zależności istotne statystycznie. Jak wcześniej wspomniano, z innych badań wiadomo już, że wielkość przepływów mózgowych jest istotna dla rokowania chorujących na udar mózgu [129]. Ma także wpływ na wynik leczenia trombolitycznego. Poza tym dobrze reprezentuje faktyczny stan chorych we wczesnym okresie zachorowania na udar mózgu, jest skalą czułą i wiarygodną dla prognozowania stanu pacjentów i ich późniejszego funkcjonowania (szczególnie w przypadku udarów w zakresie przedniej części koła tętniczego). Jedną z możliwych przyczyn mniejszej liczby stwierdzonych przypadków wzajemnej zależności między objętością przepływów a stanem klinicznym w skali NIHSS jest dość mała liczebność badanej grupy. Jednak mimo braku zależności istotnych statystycznie, z analizy tabeli 2. i 3. można wywnioskować, że gorszy stan kliniczny chorych (wyższa punktacja w skali NIHSS) koreluje z mniejszymi objętościami przepływającej krwi. Punktacja w skali NIHSS jest silnie zależna od lokalizacji ogniska, można przypuszczać, że relatywnie mniejsza liczba chorych nie pozwala na uzyskanie odpowiednio różnorodnej grupy uszkodzeń, aby stwierdzić pewne zależność w specyficznych podgrupach chorych - pomiędzy objętością uszkodzenia niedokrwienego, lokalizacją ogniska, stronnością a zaburzeniami przepływu, tym samym utrudnia uogólnienia.

W badaniach własnych wiele istotnych statystycznie korelacji wykazano między przepływem domózgowym ocenianym za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej, a stanem funkcjonalnym w skali mRankin. Widoczne są w przepływach globalnych obustronnych, prawo i lewostronnych. Stan kliniczny dotyczy zarówno wczesnej fazy udaru mózgu (3. i 7. doba), jak i późnego okresu choroby (30. i 90. doba). Statystycznie istotne korelacje wykazano w różnych dobach badania ultrasonograficznego i oceny klinicznej. Najsilniejsze są dla przepływów w dobie trzeciej a stanem klinicznym w dniu badania oraz w 90. dobie. Z analizy uzyskanych wyników wynika, że im większe są objętości przepływów, tym lepsze funkcjonowanie pacjentów.

Analogiczną sytuację wykazano w zależności przepływów obustronnych, lewostronnych i prawostronnych oraz stanu funkcjonalnego ocenianego przy pomocy skali Barthel. Także większość z istotnych korelacji dotyczy przepływów z trzeciej doby – badanie

ultrasonograficzne z trzeciej doby powiązane jest z oceną kliniczną po siedmiu dniach od zachorowania, jak i tą po miesiącu i po trzech miesiącach. Z badania wynika, że objętość przepływów ocenianych za pomocą badania ultrasonograficznego koreluje z wynikami skal klinimetrycznych, szczególnie odnosi się do skal mierzących funkcjonowanie po udarze (tzw. *out-come scales*). Im większy przepływ tym korzystniejsze wyniki skal. A, jak wcześniej podkreślano, skale funkcjonalne mRankin i Barthel są wiarygodnymi miarami prognozującymi odległy stan kliniczny chorujących na udar mózgu. Wskazuje na to rekomendowanie stosowania tych skal w ocenie stanu funkcjonalnego chorych w badaniach klinicznych jak i w praktyce neurologicznej [130, 131].

Najsilniejszą korelację pomiędzy przepływem mózgowym i globalnym badanym metodą ultrasonograficzną a stanem klinicznym stwierdzono dla przepływów z trzeciej doby. Istnieje relatywnie niewielka liczba prac badających zjawisko ultrasonograficznej oceny obustronnych przepływów krwi przez tętnice domózgowe w ostrej fazie udaru, w związku z powyższym wiedza na ten temat jest ograniczona. Aries i wsp. przeprowadzili badanie wśród 47 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, w którym oceniali wpływ zmiany pozycji chorych z poziomej na pionową na wielkości przepływów krwi przez mózg. Nie wykazali oni zależności między zmianą pozycji, a wielkością przepływów mózgowych oraz różnic między półkulą uszkodzoną a nieuszkodzoną ogniskowym niedokrwieniem. Nie stwierdzili również różnicy w przepływach mózgowych wśród pacjentów niezależnie od stanu klinicznego, który oceniany był przy użyciu skali mRankin, ani między chorymi a grupą kontrolną [132]. Z kolei wielokrotnie badano wpływ autoregulacji przepływu mózgowego na kształtowanie się ryzyka przemijającego niedokrwienia mózgu, udaru mózgu u chorych z istotnym zwężeniem tętnic szyjnych wewnętrznych zakwalifikowanych do endarterektomii. Jednak dane na temat znaczenia objętości przepływającej krwi dotyczącej konkretnie ustalonego dnia (tak jak w przypadku pracy własnej – 0., 3., 7., doba) są ograniczone.

Jednym z elementów wyjaśniających zjawisko istotnego znaczenia przepływów z trzeciej doby może być fakt, że wraz z upływem czasu zmniejsza się opór przepływu przez tętnice szyjne wewnętrzne, co może wskazywać na zmniejszenie oporu wewnątrzczaszkowego. Jak wskażą dalej przedstawione wyniki badań, prawdopodobnie nie chodzi o zmniejszenie obrzęku ogniska niedokrwiennego, czy komórek wokół ogniska niedokrwiennego, które uległy hipoperfuzji. Co prawda z przeprowadzonej analizy wyników badania własnego okazuje się, że spada opór przepływu przez ICA, ale nie przez tętnice środkowe mózgu.

Niewykluczone, że w pierwszych dniach wzrasta opór naczyniowy związany z niepełnym udrożnieniem naczynia mózgowego oraz rozwijającym się obrzękiem mózgu. Natomiast w późniejszym okresie udaru mózgu dochodzi do spadku oporu przepływu przez tętnice domózgowe, co może być efektem dokonania udrożnienia tętnicy mózkowej. Być może znaczenia mają także połączenia kolateralne, które drogą oboczną dostarczają krew do ogniska niedokrwiennego [111, 112, 113, 133, 134, 135].

Jest to jedynie hipoteza, wymagająca dalszych badań, jednak znajduje pośredni uzasadnienie w nowych publikacjach na ten temat.

Ponadto należy zauważyć, że w pierwszej i drugiej dobie wyższe ciśnienie perfuzyjne krwi w mózgowiu związane jest z dłuższym utrzymywaniem żywotności neuronów w strefie półcienia. Pośrednio dowód na istnienie takiego zjawiska stanowi fakt, że podwyższone (do wartości 180-220mmHg) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi koreluje z lepszym wynikiem leczenia udaru [136].

Dopiero od 2-3 doby obserwuje się naturalny spadek ciśnienia, a rekomendacje towarzystw naukowych zalecają powolne obniżanie ciśnienia tętniczego, nie więcej jednak niż 20% ciśnienia wyjściowego na dobę [wytyczne PTN 2012 NNP, wytyczne AHA/ASA]. Pośrednio zjawisko to ma związek z uzyskanymi wynikami własnymi. Można przypuszczać, że w badaniach własnych zaobserwowano naturalny mechanizm regulacji przepływu zależny, u części chorych, od rekanalizacji naczynia, u pozostałych będący następstwem utraty neuronów w strefie półcienia, rozpoczęcia mechanizmów reparacyjnych i ewakuacji zmian martwiczych.

Kolejnym zagadaniem wiążącym się z powyższym jest zmiana wskaźników oporności naczyniowej. W pracy własnej oznaczano indeks pulsacyjności. Indeks pulsacyjności (PI) wskazuje na wielkość oporu naczyniowego stawianego przepływającej krwi. W badaniach własnych maleje on pomiędzy 0 a 3. dobą w tętnicach szyjnych wewnętrznych, co wskazuje na zmniejszenie oporu naczyniowego, natomiast wraz z upływającym czasem wzrasta w tętnicach mózgu środkowych.

Jest to ciekawa obserwacja wskazująca, że zjawisko oporu naczyniowego we wczesnej fazie po udarze nie jest jednokierunkowe. Wzrost PI w MCA może do pewnego stopnia być jednym z czynników (obok omówionych powyżej) odpowiedzialnych za spadek całkowitych przepływów domózgowych. Zmniejszenie oporu w naczyniach przedmózgowych (ICA), na

poziomie za bifurkacją, w badaniu USG, wskazuje jednocześnie na zmniejszenie oporu w krążeniu mózgowym w innych strefach unaczynienia. Zjawisko to wymaga potwierdzenia na większych grupach chorych.

Natomiast wartość PI po tygodniu od zachorowania zbliża się ponownie do tej z dnia przyjęcia, o czym świadczy wynik delty PI między 7. a 0. dobą od chwili zachorowania.

Zmiany w oporności tętnic szyjnych wewnętrznych (ICA) mogą mieć znaczenie dla objętości przepływów mózgowych, i w pewnym stopniu globalnych.

Odmienne zależności zauważono w zmianach oporności naczyń szyjnych wspólnych oraz środkowych mózgu.

Jak podkreślono wyżej zmniejszenie oporu naczyniowego w dużych naczyniach domózgowych (ICA), jest przypuszczalnie wynikiem rozkurczu naczyń zaopatrujących kolaterale (najczęściej tętnic przednich i tylnych mózgu), wynikającego być może z braku konieczności utrzymywania wysokiego ciśnienia perfuzyjnego przez krążenie oboczne. To wiąże się ze spadkiem globalnego przepływu mózgowego, głównie jak można podejrzewać z powodu zmniejszenia oporu w zakresie mikrokrążenia.

Nie należy także zapominać o wpływie obrzęku mózgowia w ostrej fazie udaru na parametry przepływu. Początkowo, pod wpływem obecności w świetle naczynia skrzeplin powodujących niedokrwienie, krew musi pokonywać dodatkowy opór, do tej pory, w warunkach fizjologicznych, nie stawiany. Dlatego już w pierwszej dobie, tuż po wystąpieniu objawów udaru mózgu, objętości przepływającej krwi są znaczne; by zrównoważyć zwiększony opór naczyniowy. Następnie w ciągu kolejnych kilkudziesięciu godzin pojawia się obrzęk ogniska niedokrwienego oraz otaczających tkanek, co ma wpływ na zwiększenie ucisku na naczynia, a tym samym oporu dla przepływającej krwi. Z tego względu, prawdopodobnie, wzrasta PI dla MCA. Natomiast w późniejszej fazie udaru mózgu (w dobie 7.) dochodzi do zmniejszenia obrzęku śródmiąższowego i zmniejszenia oporu stawianego krążącej krwi (spadek PI w MCA). MCA jest tętnicą znajdującą się najbliżej w stosunku do ogniska niedokrwienego (w przednim krążeniu mózgowym), dlatego pomiary jej przepływu w sposób najbardziej bezpośredni określają zmiany w zakresie oporu naczyniowego stawianego krążącej krwi. Wyniki przedstawiają ryciny 27. i 28.

Wartości oporności w tętnicach szyjnych wspólnych, wewnętrznych oraz tętnicach środkowych mózgu, w grupach chorych leczonych i nieleczonych trombolitycznie, wykazywały pewne zmiany. Jednak obserwacja ta nie była głównym celem pracy, a mała liczba chorych włączonych do badania nie upoważnia do wyciągania ostatecznych wniosków. Uzyskane wyniki wskazują, że zjawisko zmiany oporności może mieć istotne znaczenie kliniczne, jednak celem uzyskania większej pewności wymagane jest dodatkowe potwierdzenie wyników w dalszych badaniach na większej grupie chorych.

7.1.2. Zmniejszenie objętości przepływającej krwi.

Zarówno u chorych leczonych, jak i nieleczonych trombolitycznie dochodzi do spadku objętości przepływającej krwi. U osób, u których zastosowano lek trombolityczny różnica mediany objętości przepływającej krwi między trzecią dobą a dniem przyjęcia (doba 0.) jest większa niż u chorych leczonych zachowawczo. Może to wskazywać na skuteczne udrożnienie naczynia.

Szczególnie wyraźną poprawę zaobserwowano między zerową a 3. oraz między zerową a siódmą dobą. Do najistotniejszej poprawy w stanie neurologicznym dochodzi w pierwszych trzech dobach. Zależność ta koreluje ze spadkiem objętości całkowitego napływu krwi do mózgowia (zagadnienie to omówiono powyżej).

Stwierdzono także zmiany stanu klinicznego ocenianego za pomocą skali NIHSS w całej zbadanej grupie – zmiany są istotne statystycznie, spadek w punktacji NIHSS widać zarówno w ciągu pierwszych trzech dni od początku zachorowania jak i w ciągu pierwszych siedmiu dni. Największy jest na początku zachorowania (między 0. a 3. dobą).

Również u osób nieleczonych trombolitycznie zaobserwowano zmniejszenie objętości krwi przepływającej przez mózg i tkanek głowy (przepływ przez tętnicę szyjną wspólną oraz kręgową). Różnica w objętości krwi nie jest jednak tak wyraźna jak wśród chorych leczonych za pomocą rtPA (rycina 24.).

Mniejszy spadek objętości dopływającej krwi do mózgowia między 0. a 3. dobą wśród osób nieleczonych trombolitycznie, w porównaniu do pacjentów poddanych trombolizie, może wiązać się z brakiem udrożnienia tętnicy doprowadzającej krew do obszaru niedokrwionego, bądź mniej efektywnym udrożnieniem naczynia.

Jednakże, nawet w tej sytuacji klinicznej, mimo ograniczenia się do leczenia zachowawczego (z powodu przeciwwskazań do leczenia przyczynowego), prawdopodobnie u części chorych dochodzi do endogennej trombolizy. Dzięki niej, jeśli nastąpi choć częściowa rekanalizacja naczynia, poprawiają się warunki hemodynamiczne – dochodzi do spadku oporu naczyniowego. W następstwie przemija konieczność podtrzymywania wzmożonego krążenia mózgowego i spada objętość przepływającej krwi.

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie korelacji między stanem klinicznym a objętościami krwi dopływającej do mózgowia. I chociaż różnica w medianie przepływów mierzonych ultrasonograficznie wśród pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu jest tylko nieco większa niż wśród pozostałych chorych (czyli leczonych zachowawczo), to jednak wyraźniejsza.

Niewykluczone, że zwiększenie grupy badanej o kolejne osoby wzmocniłoby wyniki i potwierdziło silny trend wykazany na podstawie uzyskanych wyników.

Kolejnym elementem przedstawionego badania wartym dokładnego rozważenia jest zależność stanu funkcjonalnego od objętości przepływającej krwi. Z przeprowadzonej analizy wynika, że im większy przepływ globalny, tym lepszy stan funkcjonalny oceniany w skali mRankin oraz w skali Barthel. W szczególności dotyczy to przepływów globalnych z trzeciej doby (obustronnych, prawo i lewostronnych). W przypadku skali mRankin najistotniejszą zależność wykazano między przepływem globalnym obustronnym w trzeciej dobie a stanem klinicznym w dniu badania. Wyraźna korelacja utrzymuje się także po tygodniu od zachorowania, następnie słabnie (w 30. dobie), by przybrać na znaczeniu w 90. dobie oceny funkcjonowania chorego. W skali Barthel najsilniejsze zależności są widoczne między przepływami globalnymi obustronnymi oraz lewostronnymi a stanem funkcjonalnym po miesiącu i po trzech miesiącach od zachorowania. Podobnie jak w pracy Ho i wsp. [116] znaczenie dla stanu klinicznego ocenianego kilka miesięcy po udarze mózgu (w badaniu własnym po trzech miesiącach, w badaniu Ho i wsp. po sześciu miesiącach) miały objętości przepływającej krwi. Wyjaśnienia tej zależności można upatrywać w prawdopodobnym mechanizmie „*washing-out*”, który polega na wypłukiwaniu drobnych skrzeplin z łożyska naczyniowego, powstałych po udroźnieniu naczynia.

7.1.3. Podsumowanie – objętości przepływów a stan kliniczny w całej grupie chorych

W pracy własnej wykazano zależności stanu klinicznego chorych od objętości przepływającej krwi. Szczególne znaczenie mają przepływy z trzeciej doby. Uzasadnienie może tkwić w kilku zjawiskach. Z zaprezentowanych wyników można wnioskować, że w trzeciej dobie dochodzi do wzrostu oporu przepływającej krwi przez tętnice środkowe mózgu (wzrost PI – wynik mediany), prawdopodobnie jako efekt narastającego obrzęku śródkankowego w wyniku udaru mózgu, a przez to wzrostu oporu dla przepływającej krwi. Z drugiej strony jednocześnie dochodzi do spadku prędkości krwi przepływającej przez tętnice środkowe mózgu, co pośrednio sugeruje udroźnienie się naczyń, w wyniku spontanicznej lub potrombolitycznej rekanalizacji naczynia. To zjawisko może ułatwić przepływ krwi do określonych obszarów mózgu, w tym do tych niedokrwiennych i w rezultacie przyczyniać się do poprawy stanu klinicznego chorych.

Z powyższych wyników wyłania się zależność eksponująca istotne znaczenie domózgowego przepływu krwi dla kształtowania się stanu klinicznego chorych. Niewykluczone, że objętość przepływów globalnych kilkanaście do kilkudziesięciu godzin po udarze niedokrwiennym mózgu może warunkować stan kliniczny chorych zarówno we wczesnej jak i późnej fazie udaru mózgu. Wydaje się, że krążenie mózgowe (zapewnione przez tętnice szyjne wewnętrzne oraz kręgowie) a także globalne (obejmujące krążenie przez tętnice szyjne wspólne i kręgowie) ma wpływ na funkcjonowanie pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Zdaniem Ho i wsp. jednym z mechanizmów obserwowanej czasem w praktyce klinicznej nieco opóźnionej (1 - 2 doby) poprawy stanu klinicznego po leczeniu rtPA lub po spontanicznej rekanalizacji był (omówiony już we wstępie) mechanizm wypłukiwania (*washing-out*) mikroskrzeplin pozostających w mikrokrażeniu mózgowym. Czym większy napływ do mikrokrażenia, tym większa - zdaniem tych autorów - możliwość „wypłukania” (przypuszczalnie także wspomagana w mechanizmie endogennej trombolizy) mikroskrzeplin z łożyska naczyniowego [114, 116].

Wyniki te należy interpretować z pewną ostrożnością. Przede wszystkim ze względu na ograniczoną liczebność grupy badanej, jaką można było zebrać w, z natury rzeczy, ograniczonej czasowo pracy doktorskiej. Trudno jednoznacznie określić, czy aktywne modelowanie krążenia mózgowego i obocznego mogłoby poprawić stan kliniczny i funkcjonalny chorych. Wydaje się celowe aby dalsze badania na większych grupach skoncentrowały się na poszczególnych typach udarów, badaniu tworzenia się i wydolności

krążeń obocznych (np. z użyciem metody TK-angio). Dzięki temu, być może kolejne prace badawcze określą bardziej jednoznaczne wartości przepływów w ośrodkowym układzie nerwowym poprawiające stan kliniczny chorych na udar mózgu i na odległe rokowanie. Z większą pewnością można by było stwierdzić, czy przepływy mózgowie są wartościowym narzędziem prognostycznym stanu funkcjonalnego chorych po kilku tygodniach od zachorowania. Ponadto dodatkowe badania mogą odpowiedzieć na pytania czy większy przepływ przez mózgowie wspomogłoby leczenie chorych na udar mózgu i poprawi ich stan funkcjonalny.

7.1.4. Uszkodzenie prawej i lewej półkuli mózgu

Podobnie jak we wcześniejszych częściach analizy, chorych podzielono także na dwie podgrupy – z uszkodzeniem prawej i lewej półkuli mózgu. W obu przypadkach wykazano istotne statystycznie zależności stanu klinicznego chorych od objętości przepływów, w przeważającej części globalnych.

U pacjentów z udarem prawej półkuli mózgu wykazano zależności przepływów globalnych obustronnych i globalnych lewostronnych oraz stanu klinicznego ocenianego za pomocą skal funkcjonalnych (mRankin, Barthel), głównie w późnym okresie zachorowania (30. i 90. doba). Ograniczenie przepływu w prawej półkuli miało mniejsze znaczenie, może to wynikać z mniejszej czułości skal klinimetrycznych dla półkuli niedominującej, i mniejszej rozpiętości punktacji (np. uszkodzenie półkuli niedominującej nie skutkuje afazją).

Uzyskana analiza wykazuje, że w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu istotne są przepływy obustronne oraz lewostronne [137, 138, 139]. Być może uzasadnienia należałoby szukać w znaczeniu skutecznego krążenia obocznego, a także istnienia ewentualnych zmian miażdżycowych w tętnicach po stronie prawej powodujących zaburzenia krążenia domózgowego. Niewątpliwie jednak grupa badana jest zbyt mała, szczególnie wobec heterogenności udarów, aby wyciągać dalej idące wnioski.

W uszkodzeniu lewej półkuli mózgu istotną korelację wykazano między punktacją w skali GCS a przepływami, głównie globalnymi. Stwierdzono, że im słabszy przepływ, tym gorsza punktacja w tej skali, czyli, tym poważniejszy stan chorego. Rozległe ognisko niedokrwienne w półkuli dominującej (u około 90% osób jest to półkula lewa) w znacznym odsetku

przypadków przyczynia się do zaburzeń mowy, upośledzając zarówno zrozumienie słów, wykonywanie poleceń, powtarzanie [140]. Ma to istotny wpływ na ocenę w skali GCS, w której 5 na 15 punktów uzyskuje się za prawidłowe funkcjonowanie mowy [141]. Gdy uszkodzenie lewej półkuli mózgu powodują uszkodzenie ośrodków mowy to punktacja w skali GCS zmniejsza się [141]. Wówczas nawet u pacjentów przytomnych, jednak z nasiloną afazją, przyznaje się o kilka punktów mniej (do 4 punktów) niż u chorych bez zaburzeń mowy. To może przyczyniać się do uzyskiwania wyników wskazujących na zależność stanu klinicznego w tej skali od objętości przepływów [142]. Zastosowanie skali Glasgow w ocenie pacjentów z udarem mózgu, którzy prezentują zaburzenia mowy pod postacią afazji, wynikające z uszkodzenia określonych ośrodków mowy, a nie z zaburzeń świadomości, jest ograniczona. Mimo to skala GCS prezentuje wartość predykcyjną w zakresie oceny ryzyka zgonu poudarowego [143]. Należy jednak pamiętać, że jest mało przydatna u osób zaintubowanych oraz głuchoniemych [141].

Skala NIHSS, także w badaniach własnych wykazywała zależność od objętości przepływów dogłowych. Korelacja jest szczególnie wyraźna między przepływem globalnym lewostronnym a stanem klinicznym w 3. i 7. dobie od początku objawów. Również w tym przypadku, im mniejsze przepływy globalne (czyli obejmujące krążenie przez tętnicę szyjną wspólną i kręgową), tym gorszy stan kliniczny. Zależność między przepływami a skalą NIHSS w uszkodzeniu lewostronnym należy upatrywać w czułości wymienionej skali dla dysfunkcji lewej półkuli mózgu [144, 145]. Niewykluczone, że korelacja stanu klinicznego od objętości krążącej krwi w pewnym stopniu zależy od wpływu krążenia obocznego. Pośrednim dowodem na tą hipotezę może być przypuszczenie, że krążenie globalne (czyli obejmujące tętnicę szyjną wspólną, a tym samym i tętnicę szyjną wewnętrzną i zewnętrzną oraz tętnicę kręgową), może być istotniejsze od krążenia mózgowego (ograniczonego do przepływu przez tętnicę szyjną wewnętrzną i kręgową) [129].

Stan funkcjonalny chorych także zależy od objętości przepływającej krwi. W przypadku skali mRankin szczególnie istotne zależności wykazano dla przepływów globalnych w trzeciej dobie – zarówno prawo, lewostronnych, jak i obustronnych. Również w pojedynczych przepływach prawostronnych globalnych w 7. dobie. Także dla oceny w skali Barthel najwięcej zależności wykazano dla przepływów globalnych w trzeciej dobie: prawo, lewostronnych oraz obustronnych. Podobnie jak w poprzednich analizach okazuje się, że przepływy globalne z trzeciej doby najsilniej korelują ze stanem funkcjonalnym chorych.

Dotyczy to zarówno wczesnej oceny klinicznej (3., 7. dzień), jak i późniejszej ewaluacji (30., 90. doba).

Uzyskane wyniki wskazują na istotną zależność krążenia mózgowego, ale także być może obocznego, na stan kliniczny chorych. Biorąc pod uwagę powiązanie czasowe (badania ultrasonograficzne w pierwszym tygodniu od zachorowania, głównie 3. i 7. doba, a stan kliniczny z tego samego dnia lub późniejszy – 3., 7., 30., 90. doba) można wnioskować, że objętości krwi przepływającej przez mózg, zarówno przez półkulę uszkodzoną, jak i przeciwstronną, mogą brać udział w kształtowaniu stanu klinicznego. Wykazane zależności pokazują, że wzmożone przepływy globalne występują u chorych w lepszym stanie klinicznym we wczesnym i późnym okresie udaru mózgu.

7.2. Badanie ultrasonograficzne a objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu MRI

Przepływy oceniane za pomocą badania ultrasonograficznego a wielkość zmian w badaniu rezonansu magnetycznego głowy.

7.2.1. Objętość przepływów w badaniu USG, a sekwencja dyfuzyjna

Do tej pory przeprowadzono liczne badania dotyczące przepływów krwi przez tętnice szyjne i kręgowie. W badaniu przeprowadzonym przez Ho i wsp. wśród osób ze stwierdzoną chorobą naczyń mózgowych najbardziej wiarygodne wyniki oceniające objętości przepływającej przez mózg krwi uzyskiwano poprzez połączenie spektralnej oceny przepływu metodą dopplerowską z ultrasonografią z kodowaniem kolorem lub z angiografią rezonansu magnetycznego wzmocnioną kontrastem [90]. Oceniano także jakość pomiaru objętości krwi przepływającej przez mózg za pomocą określonych technik ultrasonograficznych porównując je do angiografii rezonansu magnetycznego wspomaganą kontrastem [146]. Wykazano, że metoda obrazowania z użyciem oceny B-mode daje najbardziej zbliżone rezultaty do wyników pomiaru za pomocą angiografii i w przeciwieństwie do pozostałych metod nie zawyża nadmiernie pomiaru objętości przepływającej krwi [146]. Również w badaniu własnym przy pomiarze średnicy naczynia (tętnicy szyjnej wspólnej, wewnętrznej, zewnętrznej oraz tętnicy kręgowej) korzystano z pomiaru w sekwencji B-mode, co uwiarygadnia wyniki badań.

W prezentowanym badaniu duży nacisk położono na analizę korelacji objętości przepływów z wielkością ogniska niedokrwiennego zobrazonego za pomocą dyfuzji oraz perfuzji rezonansu magnetycznego.

U wszystkich włączonych do badania chorych

W grupie wszystkich chorych wykazano zależność między wielkością ogniska w DWI oraz przepływem globalnym obustronnym (obejmującym przepływ przez obie tętnice szyjne wspólne oraz obie tętnice kręgowe), a także przepływem globalnym prawostronnym (czyli sumą przepływów tętnicy szyjnej wspólnej prawej i tętnicy kręgowej prawej) w trzeciej dobie od udaru mózgu. Stwierdzono, że im większe ognisko niedokrwienne ocenione w sekwencji dyfuzyjnej, tym mniejsza objętość przepływającej krwi. Może to wskazywać na wpływ wielkości ogniska niedokrwiennego, oporu stawianego przez zwężone lub niedrożne naczynia wewnątrzczaszkowe, który musi pokonać przepływająca krew, na objętość jej przepływu. Jak wspomniano powyżej obliczenia różnicy oporu naczyniowego (wyrażonego za pomocą różnicy mediany PI) wskazują, że opór naczyniowy zmienia się w czasie. Dla tętnicy środkowej mózgu (ryc. 27., 28.) oraz, w mniejszym stopniu dla tętnicy szyjnej wspólnej (ryc. 20., 21.) wzrasta do 3. doby, co wskazuje na zwiększenie się oporu naczyniowego, być może w wyniku narastającego obrzęku ogniska niedokrwiennego, w tym otaczającego naczynia tętnicze, by ponownie zbliżyć się do wartości wyjściowych w 7. dobie. Innym wytłumaczeniem może być istnienie zwężeń naczyń zewnątrzczaszkowych, spowodowanych istotnymi hemodynamicznie zmianami miażdżycowymi. Wada i wsp. w 1991r., stwierdzili, że określona objętość krwi oceniona za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych wspólnych wiąże się z wielkością stenozy tętnic szyjnych oraz tętnic wewnątrzczaszkowych – mniejszy przepływ przez tętnice szyjne wspólne występuje wraz z istotnym hemodynamicznie zwężeniem naczynia [147]. W innym badaniu Lam i wsp. wykazali powiązanie zwężeń naczyń spowodowanych radioterapią raka nosowo-gardłowego z mniejszymi objętościami krwi przepływającej przez tętnice szyjne [148]. Wg zasady Spencera objętość przepływającej krwi pozostaje na względnie stałym poziomie nawet w obecności zwężenia, aż do osiągnięcia określonej istotnej hemodynamicznie stenozy (70%), po przekroczeniu której objętość krwi dopływającej do narządu szybko spada. Mimo przyspieszenia prędkości przepływu krwi, powierzchnia drożna przekroju poprzecznego naczynia jest zbyt mała, by utrzymać objętość przepływającej krwi na stałym poziomie. Dodatkowo, gdy zwężenie naczynia osiągnie około

90% średnicy, spada prędkość przepływu, co dodatkowo przyczynia się do zmniejszenia objętości krwi docierającej do określonego obszaru mózgu [125].

7.2.2. Objętość przepływów w badaniu USG, a sekwencja perfuzyjna

U wszystkich chorych

W całej zbadanej grupie zależność między objętością ogniska zaburzonej perfuzji a oceną ultrasonograficzną wykazano jedynie w przepływie globalnym prawostronnym w 7. dobie. W przeprowadzonych wcześniej badaniach oceniano już korelację przepływu mózgowego w ultrasonografii i jakości perfuzji mózgowej w obrazowaniu rezonansu magnetycznego. Wykorzystywano do tego ultrasonografię przezczaszkową (TCD). Sorond i wsp. wykazali wzajemną zależność zarówno w perfuzji z kontrastem podawanym dożylnie, jak i w metodzie znakowania spinów krwinek. Stwierdzili, że badanie z użyciem TCD jest wiarygodnym narzędziem do oceny perfuzji mózgowej [149]. Podobnie Kern i wsp. w opublikowanej w 2011r. pracy donoszą, że ocena przepływów mózgowych metodą przezczaszkowej ultrasonografii odzwierciedla perfuzję mózgową rezonansu magnetycznego [150]. Czy podobne zależności dotyczą oceny przepływów ultrasonografii zewnątrzczaszkowej? Wydawałoby się, że można spodziewać się odpowiedzi twierdzącej. Jednak w prezentowanym badaniu własnym wykazano jedynie pojedynczą zależność w całej grupie pacjentów. Przypuszczalnie wynika to z relatywnie małej grupy badanej oraz dość znacznego zróżnicowania sytuacji klinicznych i warunków anatomicznych. Pomimo, że dla większości przepływów globalnych nie wykazano zależności istotnych, we wszystkich przeprowadzonych pomiarach stwierdzono korelacje ujemne, tzn. czym większe zaburzenia perfuzji mózgowej tym mniejsze wartości przepływu.

Jednak uzyskanie istotnych wyników nawet dla jednego parametru wskazuje na korelacje pomiędzy PWI a objętością krwi przepływającej domózgowo. Potwierdzają to cytowane badania. Dodatkowo dotyczy ona przepływów dokonanych tydzień po pojawieniu się objawów udaru mózgu. A ze względu na związek czasowy wydaje się, że zaburzenia przepływu w badaniu ultrasonografii mogą wynikać z wielkości ogniska niedokrwiennego, a nie odwrotnie. Niewykluczone, że podobnie jak w badaniu korelacji sekwencji dyfuzyjnej z przepływami, zwiększenie grupy o kolejnych chorych mogłoby wzmocnić zależności.

Po podzieleniu na podgrupy – chorzy z uszkodzeniem prawej półkuli mózgu i lewej półkuli mózgu.

Wykazano, że wielkość ogniska zaburzonej perfuzji w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu wiąże się z objętościami przepływów w siódmej dobie od początku zachorowania (dotyczy przepływu prawostronnego globalnego, czyli sumy przepływów tętnicy szyjnej wspólnej i kręgowej po stronie prawej, oraz prawostronnego mózgowego a mianowicie sumy przepływów tętnicy szyjnej wewnętrznej i kręgowej, po stronie prawej). Z uwagi na powiązanie czasowe – badanie perfuzji rezonansu magnetycznego w zerowej dobie, a badanie ultrasonograficzne w dobie siódmej, wydaje się, że wniosek, jaki można z tego wysnuć dotyczy wpływu wielkości ogniska nieprawidłowej perfuzji ocenionej za pomocą TTP na objętość przepływów przez naczynia domózgowe, nie odwrotnie. Podobnie w uszkodzeniu lewej półkuli mózgu stwierdzono, że przepływ globalny lewostronny (suma przepływów z tętnicy szyjnej wspólnej oraz tętnicy kręgowej) z doby trzeciej koreluje z wielkością zaburzonej perfuzji w zerowej dobie. Tą zależność można wytłumaczyć tak samo, jak w ocenie prawej półkuli mózgu – oddziaływaniem wielkości zaburzonej perfuzji na objętości przepływającej krwi. Jak wykazywano we wcześniejszej części pracy, między 0. a 3. dobą zwiększa się opór naczyniowy dla przepływu krwi przez tętnice środkowe mózgu, co może wynikać z kształtującego się obrzęku ogniska niedokrwiennego. Im większe są zmiany ogniskowe, tym większy powodują obrzęk śródmiąższowy i tym silniejszy wpływ mogą wywierać na zwiększenie się oporu naczyniowego. Efektem jest zmniejszenie objętości dopływającej do mózgu krwi. Dodatkowo wykazano, że przepływ globalny lewostronny w dobie zerowej koreluje z wielkością zaburzonej perfuzji. Ze względu na niemal jednoczesową ocenę obiema metodami, z analizy tej mamy prawo wnioskować, że w zaistniałej sytuacji, przepływ oceniony za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej może warunkować zaburzenia uwidocznione w badaniu rezonansu magnetycznego. Ponieważ objętość przepływu wykazującego istotne korelacje dotyczy zarówno części wewnątrz, jak i zewnątrzczaszkowej można się spodziewać, że wielkość potencjalnego uszkodzenia lewej półkuli mózgu zależy zarówno od krążenia mózgowego, jak i obocznego. Wielokrotnie wykazywano, że krążenie oboczne ma znaczenie w warunkowaniu zaburzeń perfuzji ocenionych za pomocą mapy TTP [61, 151]. Przy dobrze rozwiniętym krążeniu obocznym zaburzenia perfuzji są mniejsze i pojawiają się po dłuższym okresie zaburzonego ukrwienia [151].

Ważnym głosem w sprawie wiarygodności i znaczenia badania rezonansu magnetycznego głowy w udarze mózgu jest praca Farr i Wegener [17]. Stwierdzono, że próba kwalifikacji pacjentów do leczenia trombolitycznego na podstawie wyniku badania PWI rezonansu magnetycznego jest ryzykowna i kontrowersyjna. Istniejące przesłanki, do podejmowania decyzji terapeutycznych bazując na wynikach badania rezonansu magnetycznego, opierają się na danych z badań klinicznych, które niejednokrotnie nie odzwierciedlają rzeczywistych warunków panujących w praktyce neurologicznej. Ryzyko związane z tłumaczeniem wyników badań klinicznych na język codziennej praktyki jest związane z kilkoma czynnikami – z trudnościami w interpretacji danych statystycznych, z ogólnie przyjętymi założeniami w projektowaniu i prowadzeniu badań klinicznych, z nieprawidłowościami w publikacjach. Z tego względu niezbędne są dalsze doświadczenia i próby kliniczne do uwiarygodnienia zastosowania badania rezonansu magnetycznego przy podejmowaniu decyzji leczniczych oraz do przewidywania stanu klinicznego chorych w udarze mózgu.

7.3. Badanie rezonansu magnetycznego a stan kliniczny chorych

7.3.1. Badanie DWI i PWI a stan kliniczny chorych

W prezentowanym badaniu obecność zmian niedokrwiennych mózgu w sekwencji dyfuzyjnej MRI stwierdzono u 36 chorych, co stanowi 95% grupy badanej. W badaniu Ay i wsp., spośród 782 pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem udaru mózgu u 27 osób, (czyli 3,45%) nie wykazano zmian w sekwencji dyfuzyjnej [152]. W badaniu tym, po uzupełnieniu diagnostyki, u 63% chorych z pierwotnie negatywnym badaniem DWI rozpoznano incydenty naczyniowe (udar mózgu, w tym udary lakunarne oraz półkulowe lub przemijające niedokrwienie mózgu), u pozostałych 37% choroby klinicznie naśladujące udar mózgu (migrena, napady padaczkowe, zaburzenia funkcjonalne).

Liczba pacjentów z negatywnym wynikiem badania DWI w badaniu własnym (2/38, 5,3%) wskazuje na zbliżoną czułość tej sekwencji, jak w populacji do tej pory zbadanych pacjentów, prezentowanych w innych projektach badawczych [45, 57, 152, 153].

Natomiast zmiany w badaniu PWI stwierdzono u 32 chorych (dokładne zależności w opisie wyników badań).

W badaniu własnym analizowano korelację objętości ogniska niedokrwiennego mózgu w obrazowaniu dyfuzyjnym oraz perfuzyjnym rezonansu magnetycznego głowy ze stanem klinicznym w poszczególnych dniach – 0., 3., 7., 30. i 90. dobie.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że objętość ogniska niedokrwiennego mózgu mierzona w sekwencji dyfuzyjnej oraz perfuzyjnej, oceniana do 12 godzin od początku zachorowania koreluje ze stanem klinicznym niezależnie od zastosowanej skali klinimetrycznej. Badanie pokazało, że im większe ognisko niedokrwienne w badaniu DWI oraz PWI, tym cięższy stan kliniczny chorego.

Większość udarów niedokrwienych w przedstawionym badaniu lokalizuje się w przedniej części krążenia mózgowego (33/38, co stanowi 86,8%), przy czym w 15 (39,5%) przypadkach dotyczy prawej półkuli mózgu, a w 18 (47,4%) przypadkach lewej półkuli mózgu. Objętości ogniska udarowego w mapie ADC (DWI) oraz TTP (PWI) są większe w uszkodzeniu lewostronnym. Ze względu na mało liczną i niejednorodną pod względem wielkości i heterogenną pod względem lokalizacji ogniska niedokrwiennego trudno określić znaczenie rodzaju udaru mózgu dla stanu klinicznego, jak i objętości krążącej krwi.

Silną zależność między objętością ogniska niedokrwiennego w mapie DWI oraz PWI wykazano w całej grupie badanych dla skali NIHSS, a także dla skal funkcjonalnych mRankin i Barthel.

Uzyskane wyniki analizy własnej są zgodne z rezultatami badań przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat. Niejednokrotnie podejmowano tematykę korelacji stanu klinicznego chorych z obrazem rezonansu magnetycznego. Tym zagadnieniem zajmowała się m.in. Baird i wsp. [154]. Stwierdzili oni w 2001r., że połączenie trzech metod oceny – skali NIHSS, pomiaru czasu od objawów udaru mózgu do wykonania badania dyfuzji rezonansu magnetycznego oraz objętości ogniska niedokrwiennego korelują ze stanem klinicznym po trzech miesiącach ocenianym w skali Barthel. Również Johnston i wsp. oceniali przydatność łączonego zastosowania badania klinicznego i obrazowego mózgu. Po przeprowadzeniu analizy wykazano, że skala NIHSS jest bardzo dobrym predyktorem stanu klinicznego pacjentów, natomiast uzupełniający pomiar wielkości ogniska udarowego (w tym przypadku badanie tomografii komputerowej), po tygodniu od wystąpienia udaru mózgu, nie stanowi dodatkowej pomocy prognostycznej [155]. W kolejnym badaniu, opublikowanym w 2002r. przez Wardlaw i wsp., wykazano, że wielkość ogniska w ADC koreluje ze stanem klinicznym

po 6 miesiącach od udaru mózgu. Jednak nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy ognisko ocenione w ADC stanowi odosobniony czynnik prognozujący stan kliniczny pół roku od zachorowania [156].

Pacjenci z uszkodzeniem prawej lub lewej półkuli mózgu

Taką samą analizę przeprowadzono również po podzieleniu chorych na dwie podgrupy: z uszkodzeniem prawej i lewej półkuli mózgu. Także w tej sytuacji wykazano istotną statystycznie zależność stanu klinicznego pacjentów od wielkości ogniska niedokrwiennego ocenionego w badaniu rezonansu magnetycznego.

U pacjentów z uszkodzeniem prawostronnym szczególnie silną korelację wykazano między wielkością ogniska niedokrwiennego w badaniu DWI a stanem klinicznym ocenianym w skalach mRankin oraz Barthel, zarówno na początku zachorowania, jak i w fazie przewlekłej udaru mózgu (doba 30. i 90.). Podobnie stan kliniczny ewaluowany w skali NIHSS, szczególnie w trzeciej i siódmej dobie, ukazał istotną statystycznie zależność z objętością ogniska niedokrwiennego.

Wśród chorych z uszkodzeniem lewej półkuli mózgu, w przeciwieństwie do uszkodzenia prawostronnego, zależność stanu klinicznego od wielkości ogniska niedokrwiennego w badaniu DWI i PWI dotyczy głównie oceny klinicznej z zastosowaniem skali GCS oraz NIHSS.

Natomiast w przypadku objętości ogniska niedokrwiennego ocenianego w badaniu PWI MRI wykazano istotną korelację ze stanem funkcjonalnym w skali mRankin i Barthel niezależnie od strony uszkodzenia.

Zastanawiające jest, dlaczego w ocenie korelacji objętości ogniska niedokrwiennego DWI a stanem klinicznym w przewlekłym okresie zachorowania zależności wykazano jedynie wśród chorych z uszkodzeniem prawostronnym. Wiele dotychczasowych badań klinicznych wykazuje, że sekwencja dyfuzyjna jest silnym i wiarygodnym prognostykiem stanu funkcjonalnego chorych, niezależnie od strony uszkodzenia.

Prawdopodobnie niewielka liczba pacjentów włączonych do badania własnego może warunkować ostateczny wynik zależności między stanem klinicznym, a wielkością ogniska

niedokrwiennego mózgu. Ponadto na funkcjonowanie pacjentów wpływa nie tylko objętość ogniska w badaniu dyfuzji rezonansu magnetycznego, ale również uszkodzenie obszarów elokwentnych mózgu. W prezentowanym badaniu średnia objętość ogniska niedokrwiennego w sekwencji dyfuzyjnej w uszkodzeniu prawej półkuli mózgu jest jedynie nieznacznie większa niż w uszkodzeniu lewopółkulowym. Stwierdzana różnica między wartościami mediany i średnią objętości ogniska niedokrwiennego wynika zapewne z dużej różnorodności zbadanych osób – są wśród nich chorzy z niewielkimi zmianami niedokrwiennymi, udarami lakunarnymi i w dobrym stanie klinicznym, z drugiej zaś strony chorzy ze znacznymi objętościowo ogniskami niedokrwiennymi, obejmującymi całe krążenie w zakresie tętnicy środkowej mózgu, w ciężkim stanie neurologicznym. Trudno zatem jednoznacznie wytłumaczyć brak istotnej statystycznie korelacji uszkodzenia lewostronnego ze stanem klinicznym w późnym okresie zachorowania, różnicą w objętości ogniska niedokrwiennego między prawą i lewą półkulą. Ponadto na wyniki analizy może mieć także wpływ brak oceny topograficznej uszkodzeń mózgu.

Jak wcześniej wspomniano, i o czym pisał już J.M. Wardlow i wsp., objętość ogniska niedokrwiennego ocenianego na podstawie mapy ADC jest związana ze stanem funkcjonalnym chorych [156]. Natomiast niejednoznaczne wnioski uzyskane z badań mogą być efektem różnic w założeniach projektu badawczego, liczebnością grupy badanej oraz różnorodnością przypadków klinicznych, w poszczególnych badaniach.

Pośrednio założenia przedstawione w pracy potwierdza inne badanie, przeprowadzone przez Alison E. Baird i wsp., które wykazało, że skorelowanie stanu klinicznego pacjentów ocenianego we wczesnej fazie udaru mózgu z użyciem skali NIHSS i objętości ogniska DWI pozwala na dokładniejszą predykcję stanu funkcjonalnego pacjentów w przewlekłej ocenie, niż samodzielne stosowanie każdego z nich. Zależność oceniono na grupie 66 chorych [154].

Należy dodać, że punktacja samej tylko skali NIHSS koreluje także ze stanem funkcjonalnym chorych w późniejszym okresie [157].

W innym badaniu ognisko niedokrwienne oceniano za pomocą dwóch metod – tomografii komputerowej w ostrej fazie udaru oraz tomografii rezonansu magnetycznego w fazie przewlekłej (średnio po dwunastu miesiącach). Stan kliniczny chorych był ewaluowany z użyciem skali NIHSS oraz MMSE. W podsumowaniu badania wnioskowano, że stan kliniczny pacjentów korelował z wielkością ogniska niedokrwiennego [158].

Powyższe przykłady wskazują, że wprowadzenie nawet relatywnie mało precyzyjnego narzędzia klinimetrycznego, jak skala NIHSS lub skala MMSE zwiększyło zdolność prognostyczną badania morfologicznego. Niewątpliwie poszerzenie takich analiz o dokładne badania neuropsychologiczne oraz nowe skale klinimetryczne może być obiecującym kierunkiem dalszych badań.

7.3.2. Wartości średnie mapy TTP a stan kliniczny chorych.

Wszyscy chorzy włączeni do badania – 38 osób

W prezentowanym badaniu przeprowadzono korelację między wartościami średnimi mapy TTP a stanem klinicznym chorych.

Pomiaru objętości zaburzonej perfuzji można dokonywać na podstawie każdej z map perfuzji. Nie istnieje jednoznaczny schemat, obowiązujący w pracach badawczych ani w praktyce klinicznej, który wyróżniałby określoną mapę, jako podstawę do szacowania objętości zaburzeń perfuzji oraz do oceny penumbry. W różnych badaniach klinicznych stosowane są odmienne mapy [159, 160]. W przedstawionej pracy doktorskiej, podobnie jak w niektórych wcześniej przeprowadzonych badaniach [161, 162], do pomiaru objętości obszaru o zaburzonym ukrwieniu posłużono się mapą TTP. Wykorzystano także wartości średnie pomiarów tej mapy.

Głównym zadaniem mapy TTP jest uwidocznienie zaburzeń przepływu krwi przez określoną strefę mózgu. W sytuacji niedrożności lub istotnego hemodynamicznie zwężenia naczynia mózgowego, jak w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu (najczęściej z przedniej części krążenia mózgowego, [163]), dochodzi do spowolnionego przepływu krwi, co w badaniu uwidacznia się jako opóźnienie przepływu zakontrastowanej krwi [161, 162]. Opóźnienie osiągnięcia maksymalnego stężenia zakontrastowanej krwi w określonym obszarze mózgu koreluje z zaburzeniami perfuzji. W przedstawionym badaniu stopień opóźnienia TTP wiąże się ze stanem klinicznym chorych ocenianym za pomocą wszystkich zastosowanych skal klinimetrycznych. W pojedynczych dniach koreluje ze skalą GCS oraz NIHSS (jedynie w zerowej dobie) oraz stabilniej ze skalami oceniającymi funkcjonowanie chorych w późniejszym okresie zachorowania, a mianowicie ze skalą mRankin oraz Barthel.

Ograniczona do określonych dni (dla skali GCS i NIHSS – 0. doba, dla skali mRankin – 3., 7. i 90. doba, dla skali Barthel 30 i 90. doba) zależność w stanie klinicznym od wielkości ogniska o zaburzonej perfuzji w mapie TTP, może wynikać z małej grupy pacjentów włączonych do badania. Tym niemniej uzyskane wyniki wskazują na istotną zależność stanu klinicznego pacjentów od objętości ogniska zaburzonej perfuzji wykazanej za pomocą mapy TTP. Niewykluczone, że zwiększenie liczby badanej próby, przyczyniłoby się do wzmocnienia wyników i poszerzyło o kolejne dni oceny funkcjonowania chorych.

We wcześniej przeprowadzonych badaniach wykazano, że opóźnienie TTP powyżej 4 s w ognisku niedokrwiennym, w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, wiąże się z wyższą punktacją w skali NIHSS w dniu przyjęcia [162]. Świadczy to o gorszym stanie klinicznym przy istotnych zaburzeniach perfuzji wykazanych w mapie TTP. Stwierdzono także, że opóźnienie TTP powyżej 6 sekund obejmujące obszar niedokrwienny w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, w stosunku do półkuli nieuszkodzonej, koreluje z ostateczną wielkością ogniska niedokrwiennego [164]. Wiąże się też ze stanem klinicznym chorych – pacjenci w cięższym stanie klinicznym mają większe ognisko o zaburzonej perfuzji w TTP [164]. Farr i Wegener sugerują, że, podobnie jak w prezentowanym badaniu własnym, istnieje silna korelacja między wielkością ogniska o upośledzonej perfuzji, a stanem klinicznym w późnym okresie od zachorowania [17]. Wskazują też, że zaburzenia perfuzji scharakteryzowane za pomocą mapy TTP mogą być bardziej miarodajne, niż zmiany perfuzji w pozostałych mapach. Innymi słowy duże znaczenie ma opóźnienie TTP dla ostatecznej wielkości udaru mózgu, co może przekładać się na stan kliniczny chorych.

7.4. **Zmiany miażdżycowe**

W efekcie analizy przeprowadzonej pod względem zmian miażdżycowych stwierdzono, że w grupie chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej między $\geq 40\%$ i $< 70\%$ istnieje korelacja między przepływem ocenianym w badaniu ultrasonograficznym a stanem klinicznym. Wpływ objętości przepływającej krwi na ewaluację kliniczną chorych jest szczególnie istotny w przepływach ocenianych w 7. dobie: w globalnym prawostronnym, globalnym obustronnym oraz mózgowym lewostronnym. W omawianych badaniach wartości przepływu wykazywały najsilniejszą korelację ze stanem funkcjonalnym pacjentów ocenianym za pomocą skali mRankin oraz Barthel w 7. i 30. dobie.

Pojedyncze zależności stwierdzono także w grupie pacjentów bez zmian miażdżycowych. Istotną korelację wykazano między przepływem globalnym lewostronnym w 3. dobie oraz przepływem globalnym obustronnym też w 3. dobie, a stanem klinicznym w skali mRankin, w 3. dobie.

W badaniu grupy chorych z niedrożnością ICA nie wykazano korelacji istotnych statystycznie, prawdopodobnie ze względu na zbyt małą liczebność (5 chorych).

Za przyczynę występowania istotnej zależności między przepływami ocenionymi ultrasonograficznie, a stanem klinicznym w grupie pacjentów ze zwężeniem poniżej 70% (ale $\geq 40\%$) w tętnicy szyjnej wewnętrznej można uznać prawdopodobieństwo istnienia niestabilnych warunków hemodynamicznych w zwężonych naczyniach w tej populacji chorych. Niewykluczone, że zaburzenia krążenia wynikają z narastania zmian miażdżycowych w sposób niekontrolowany, skokowy, przy braku przystosowanego krążenia obocznego. Natomiast u osób ze stwierdzoną niedrożnością lub krytycznym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej mogło wykształcić się krążenie oboczne zapewniające skuteczną perfuzję mózgu. Dopiero w warunkach załamania krążenia pojawił się deficyt perfuzji mózgowej doprowadzający do udaru niedokrwiennego mózgu. W badaniu przeprowadzonym przez Zachrisson i wsp. jako kryterium istotnego hemodynamicznie zwężenia brano pod uwagę wykształcenie funkcjonalnego krążenia obocznego; jego istnienie potwierdzano ultrasonograficzną oceną przezczaszkową [165]. W badaniu własnym stwierdzono także różnicę w stanie klinicznym między grupą pacjentów ze zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $< 70\%$ i brakiem zmian miażdżycowych a grupą chorych, u których zdiagnozowano zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszące $\geq 70\%$ oraz z niedrożnością tej tętnicy. Także porównanie grupy chorych ze zwężeniem $\geq 40\%$ ICA i niedrożnością ICA z grupą chorych bez zmian miażdżycowych w ICA uwidocznilo, że u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi ($\geq 40\%$ aż do niedrożności) wykazano gorszy stan kliniczny.

Ponadto wykazano zróżnicowanie w objętościach ogniska zaburzonej perfuzji ocenianych w sekwencji perfuzyjnej badania rezonansu magnetycznego u pacjentów z obecnością blaszek miażdżycowych w ICA (powodujących $\geq 40\%$ zwężenie ICA), a osobami bez zmian miażdżycowych w ICA. Podobną zależność stwierdzono między chorymi z niedrożnością a chorymi bez niedrożności w ICA. Neumann-Haefelin i wsp. przeprowadzili badanie wpływu istotnego hemodynamicznie zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej na wielkość niezgodności PWI/DWI w ostrej fazie udaru mózgu oraz na objętość ogniska niedokrwiennego ocenianego

przy użyciu sekwencji dyfuzyjnej i T2. U pacjentów z istotną hemodynamicznie stenozą po stronie udaru mózgu obszar niezgodności PWI/DWI (*penumbra*) był większy niż u chorych bez takiego zwężenia. Jednak badanie ilościowe mapy perfuzyjnej (TTP) wykazało mniejsze spowolnienie przepływu zakontrastowanej krwi, czyli mniejsze zaburzenia perfuzji w uszkodzonym obszarze mózgu u chorych ze zwężeniem naczynia powyżej 70%. Także powiększenie się ogniska niedokrwienego oraz ostateczna objętość ogniska udarowego były mniejsze u pacjentów z dużym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej [166]. Podobne wyniki mogą wskazywać na wcześniejsze, stopniowe wykształcenie wydajnego krążenia obocznego u chorych z rozwiniętą stenozą tętnicy szyjnej wewnętrznej. W sytuacji zamknięcia głównego naczynia zaopatrującego określony obszar mózgu, to prawdopodobne krążenie przez kolaterale pozwoliło na ograniczenie uszkodzenia zagrożonej strefy mózgu.

7.5. Chorzy leczeni i nieleczeni trombolitycznie

Wśród pacjentów włączonych do prezentowanego badania znajdują się także chorzy leczeni trombolitycznie. Stanowią oni stosunkowo dużą grupę (16 chorych, 42,1%).

Po podzieleniu chorych na leczonych i nieleczonych trombolitycznie przeprowadzono analizę dotyczącą istnienia różnicy w ich stanie klinicznym, w zależności od wdrożonego leczenia przyczynowego (w tym przypadku trombolizy dożylniej). Ponadto sprawdzono czy zastosowanie leczenia za pomocą trombolizy miało wpływ na objętość przepływów globalnych oraz mózgowych oraz czy dożylne podanie rtPA korelowało z objętością ogniska niedokrwienego w badaniu DWI i PWI. W przeprowadzonej analizie nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Jednak, jak wcześniej wykazywano, wśród chorych leczonych trombolitycznie zaobserwowano poprawę w stanie klinicznym mierzonym za pomocą skali NIHSS, większą niż w grupie nieleczonej rtPA. Poprawa (zmniejszenie punktacji) w tej skali, korelowała ze spadkiem objętości przepływającej krwi. Różnica objętości domózgowego przepływu krwi pomiędzy daniami 0. a 3. była większa w przypadku chorych trombolizowanych, w porównaniu z grupą nie leczoną trombolitycznie. W świetle przedstawionych powyżej rozważań wydaje się to efektem spodziewanym. Świadczyć by to mogło o skutecznej rekanalizacji naczynia pod wpływem trombolizy, co miało wpływ na poprawę stanu neurologicznego chorych. Być może ze względu na małą grupę chorych włączonych do

badania wyniki nie wykazują istotności statystycznej. Mimo to tendencja wykazana na podstawie uzyskanych danych wskazuje na istniejący mechanizm, którego potwierdzenie można by odnaleźć po powiększeniu badanej grupy o kolejnych chorych.

8. OGRANICZENIA PRACY

Zaprezentowane badanie wykazuje pewne ograniczenia, wynikające głównie z faktu małej liczebności grupy – reprezentuje ją 38 osób. Poza tym nie jest ona homogenna: zrekrutowani chorzy są w różnym stanie klinicznym, z uszkodzeniem zarówno półkuli dominującej jak i niedominującej oraz przedniego i tylnego krążenia mózgowego. Duża jest rozpiętość wiekowa i występowanie chorób współistniejących. U dwóch osób wystąpił ponowny udar niedokrwienny mózgu. Ponadto część pacjentów (16 chorych) została poddana leczeniu trombolitycznemu. Dodatkowo jeden pacjent nie wyraził zgody na trzecie, ostatnie badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych. Jedna chora nie miała wykonanej sekwencji perfuzyjnej ze względu na wynacznienie środka kontrastowego poza żyłę. Dwa inne badania PWI nie zostały zinterpretowane z powodu niemożliwości odczytania obrazów perfuzji przez program do analizy perfuzji (*PMA Analyzer, ITK-Snap*).

Badanie MRI, szczególnie badanie z opcjami PWI, nie jest powszechnie stosowane w Polsce w fazie ostrej udaru, jednak w wielu innych krajach z większą dostępnością do specjalistycznego sprzętu, także liczba tych badań jest relatywnie mniejsza niż potrzeby w tym zakresie [167].

Również konieczność podziału chorych na grupy ze zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych ocenionych metodą ultrasonografii oraz bez takich zmian spowodowała dalsze zmniejszenie liczebności grup.

Mimo to uzyskano szereg pozytywnych wyników, co może wskazywać na istnienie realnych i dość silnych zależności pomiędzy ocenianymi parametrami.

Z tych względów pożądane byłyby kolejne badania na większych grupach, które pozwoliłyby na potwierdzenie zaprezentowanych wyników i wniosków oraz na wyjaśnienie kwestii wątpliwych. Być może dałyby również na odpowiedź na ważne pytanie – czy zastosowanie nowych metod terapeutycznych, wykorzystujących wspomaganie krążenia mózgowego i obocznego, pozwoli na skuteczniejsze leczenie chorych z udarem niedokrwiennym mózgu?

9. WNIOSKI

1. Obustronny globalny przepływ krwi w tętnicach szyjnych wspólnych i kręgowych koreluje dodatnio z lepszym stanem klinicznym chorych na udar mózgu, zarówno w obserwacji krótkoterminowej, jak i długoterminowej.
2. Istnieje ujemna korelacja pomiędzy przepływem globalnym obustronnym (oraz prawostronnym i lewostronnym), a objętością ogniska niedokrwienego w sekwencji DWI (badanie dyfuzyjne, *Diffusion Weighted Imaging*) oraz objętością zaburzeń perfuzji w badaniu PWI (badanie perfuzyjne, *Perfusion Weighted Imaging*).
3. Istnieje zależność między wielkością ogniska niedokrwienego określonego przy pomocy sekwencji dyfuzyjnej (DWI) oraz zaburzeniami perfuzji (PWI), a stanem klinicznym chorych określanym przy pomocy skal klinimetrycznych (GCS – skala śpiączki Glasgow, *Glasgow Coma Scale*, NIHSS – skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia, *National Institutes of Health Stroke Scale*, Barthel, mRankin), zarówno we wczesnej fazie udaru niedokrwienego mózgu, jak i w obserwacji długoterminowej.
4. Wykazano, że wartość średnia TTP (czas osiągnięcia szczytu krzywej amplitudy, *time to peak*) koreluje ze stanem klinicznym chorych we wszystkich wykorzystanych do badania skalach klinimetrycznych, szczególnie tych oceniających stan funkcjonalny chorych (skala mRankin i Barthel). Wskazuje to na potencjalną przydatność badania TTP w prognozowaniu stanu klinicznego w przypadku zachorowania na udar mózgu.
5. Stwierdzono, że zmiany miażdżycowe tętnic szyjnych wewnętrznych korelują z gorszym stanem klinicznym chorych, zmniejszeniem całkowitego przepływu krwi przez tętnice domózgowe oraz ze zwiększeniem objętości zaburzeń perfuzji w badaniu rezonansu magnetycznego.

LITERATURA

1. Demarin V, Žikić M, Rabi Žikić T. Stroke: a historical overview and contemporary management. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip* 2011;19:15-23
2. *Cerebri Anatome* Thomas Willis, 1664.
3. *Historiae apoplecticorum*, Johann Jakob Wepfer, 1658.
4. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J* 2012;33:705-713
5. Howard G, Cushman M, Kissela BM. Traditional Risk Factors as the Underlying Cause of Racial Disparities in Stroke: Lessons From the Half-Full (Empty?) Glass. *Stroke* 2011;42:3369-3375
6. Barreto AD. Intravenous Thrombolytics for Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics* 2011;8:388-399
7. Jeong HS, Song HJ, Kim SB. A Comparison of Stent-Assisted Mechanical Thrombectomy and Conventional Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Cerebral Infarction. *J Clin Neurol* 2013;9:91-96
8. Baltacıoglu F, Afsar N, Ekinçi G, Tuncer-Elmaci N, Çagatay Çimşit N, Aktan S, Erzen C. Intraarterial thrombolysis with r-tPA for treatment of anterior circulation acute ischemic stroke: Technical and clinical results. *Interventional Neuroradiology* 2003;9:273-282
9. Leistner S, Michelson G, Laumeier I. Intensified secondary prevention intending a reduction of recurrent events in TIA and minor stroke patients (INSPIRE-TMS): a protocol for a randomised controlled trial. *BMC neurology* 2013;13:11:1-8
10. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:601-636
11. Hoeffner EG, Mukherji SK, Srinivasan A, Quint DJ. Neuroradiology Back to the Future: Brain Imaging *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:5–11

12. Nobel Prize, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/
13. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-3
14. Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in Cancer: XVI. Fonar Image of the Live Human Body. *Physiol. Chem & Phys* 1977;9:98-108
15. Pearson H. Physician launches public protest over medical Nobel. *Nature* 2003;425:648
16. Bradley WG. Contemporary Imaging for Acute Stroke. Faculty and Disclosures http://www.medscape.org/viewarticle/761327_2
17. Farr TD, Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:703–17
18. Kaźmierski R. Wprowadzenie – miejsce ultrasonografii w diagnostyce obrazowej układu nerwowego. W: Kaźmierski R. (red.) Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii. Wyd. Czelej, Lublin 2011;1-8
19. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114
20. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8:319-329
21. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM i wsp. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2011;125:2–220
22. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-Year Survival of Intracerebral Hemorrhage in a Population-Based Registry. *Stroke* 2008;40:394–9
23. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL i wsp. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;127:6–245
24. Stroke Association (Great Britain) IWP for S, Royal College of Physicians of London. National clinical guidelines for stroke. London: Royal College of Physicians; 2012;1:4

25. Auer RN, Sutherland GR. Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. *Can J Neurol Sci* 2005;32:3-12
26. Welty TE, Horner TG. Pathophysiology and treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clin Pharm.* 1990;9:35-9
27. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41
28. Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Carita P, Gabriel S. Przedział czasowy i czynniki predykcyjne ustępowania niesprawności po nawrocie niedokrwiennego udaru mózgu. *Neurology* 2007;2:45-49
29. Mehndiratta M, Pandey S, Nayak R, Alam A. Posterior Circulation Ischemic Stroke--Clinical Characteristics, Risk Factors, and Subtypes in a North Indian Population: A Prospective Study. *The Neurohospitalist* 2012;2:46–50
30. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-508
31. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC i wsp. Stroke Subtype Classification to Mechanism-Specific and Undetermined Categories by TOAST, A-S-C-O, and Causative Classification System: Direct Comparison in the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke* 2010;41:1579–86
32. Asdaghi, N, Jeerakathil T, Hameed B i wsp. Oxfordshire Community Stroke Project Classification Poorly Differentiates Small Cortical and Subcortical Infarcts. *Stroke* 2011;42:2143–2148
33. Bamford J, Sandercock P, Dennis M i wsp. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337:1521-1526
34. Towfighi A, Saver JL. Stroke Declines From Third to Fourth Leading Cause of Death in the United States: Historical Perspective and Challenges Ahead. *Stroke* 2011;42:2351-2355

35. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM i wsp. Heart disease and stroke statistics; 2011 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:18-209
36. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM i wsp. AHA Heart Disease and Stroke Statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:46-215
37. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F i wsp. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718-779
38. Connor MD, Walker R, Modi G, Warlow CP. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* 2007;6:269-278
39. The SASPI Project Team. Prevalence of Stroke Survivors in Rural South Africa: Results From the Southern Africa. Stroke Prevention Initiative (SASPI) Agincourt Field Site. *Stroke* 2004;35:627-632
40. Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A, Keenan NL. Stroke in South Asia: A Systematic Review of Epidemiologic Literature from 1980 to 2010. *Neuroepidemiology* 2012;38:123–129
41. Viriyavejakul A. Stroke in Asia: an epidemiological consideration. *Clin Neuropharmacol* 1990;13:26-33
42. Véronique LR, Go AS, Lloyd-Jones DM i wsp. The International Stroke Trial database, Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation* 2012;125:2-220
43. Sandercock PAG, Niewada M, Członkowska A. The International Stroke Trial database, *Trials*. 2012;13:24
44. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L i wsp. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The Interstroke Study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123
45. Lövblad, K-O, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1061–1066

46. Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of Clinical Stroke Misclassification ('Clinical-Imaging Dissociation') in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:395-402
47. Chung SP. Emergency department experience of primary diffusion weighted magnetic resonance imaging for the patient with lacunar syndrome. *Emergency Medicine Journal* 2006; 23:675-678
48. Szarmach A, Szurowska E, Kozera G, Studniarek M. Współczesne metody diagnostyki obrazowej zmian udarowych w obrębie struktur mózgowych tylnego dołu czaszki. *Udar Mózgu. Problemy Interdyscyplinarne* 2008;10:27-26
49. Barrett KM, Levine JM, Johnston KC. Diagnosis of Stroke and stroke Mimics in the Emergency setting. 2008, American Academy of Neurology. *Continuum: Lifelong Learning Neurol* 2008;14:13-27
50. Sylaja PN, Dzialowski I, Puetz V, Eliasziw M, Hill MD, Krol A, O'Reilly C, Demchuk AM. Does intravenous rtPA benefit patients in the absence of CT angiographically visible intracranial occlusion?. *Neurol India* 2009;57:739-43
51. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR. Importance of Early Ischemic Computed Tomography Changes Using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115
52. Nighoghossian N, Baseline Magnetic Resonance Imaging Parameters and Stroke Outcome in Patients Treated by Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Stroke* 2003;34:458-463
53. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R i wsp. The MRA-DWI Mismatch Identifies Patients With Stroke Who Are Likely to Benefit From Reperfusion. *Stroke* 2008;39:2491-2496
54. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician* 2009;80:33
55. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment—systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453
56. Grotta JC, Chiu D, Lu M i wsp. Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999;30:1528-33

57. Bochar SA. Diffusion and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of acute ischemic stroke. *Applied Radiology* 2001;30:38-44
58. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke* 2011;42:S7-S11
59. Pera J. Niedokrwienie – zmiany molekularne. W: Szczudlik A, Członkowska A, Kwieciński H, Słowik A. *Udar mózgu*. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego 2007:52-62
60. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit - concept review. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;210:790-98
61. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, Freund HJ. Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI: The DWI/PWI Mismatch Region in Acute Stroke. *Stroke* 1999;30:1591-7
62. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:581-589
63. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Yang Q, Gerraty RP, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:418-426
64. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:864-870
65. Bitar R, Leung G, Perng R i wsp. MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know but Is Afraid to Ask1. *Radiographics* 2006;26:513-37
66. Pięciak T. Analiza odkształceń i prędkości odkształceń mięśnia sercowego na podstawie obrazów rezonansu magnetycznego. 2010;6-12
67. Elster AD, Burdette JH; 2001; *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging*, 2e; Mosby, Inc. 1:1-18
68. Hawala S R, *Słowniczek terminów MR*, ZDO MSW, Poznań, 1996

69. Schild HH, Zrozumieć rezonans magnetyczny, Schering Polska sp. z o.o. S:72-74
70. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR* 1992;13:1555-1564
71. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, Bradley WG, Scidmore G. Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) for Assessment of Cerebral Infarction. *Stroke* 1996;27:1187-1191
72. Crawley AP, Poubanc J, Ferrari P, Roberts TP. Basics of diffusion and perfusion MRI. *Applied Radiology* 2003;32:13-24
73. Parker GJM. Analysis of MR diffusion weighted images. *Br J Radiol* 2004;77:176-185
74. Koroshetz WJ, Gonzalez G. Diffusion-weighted MRI: an ECG for “brain attack”? *Ann Neurol* 1997;41:565-566
75. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG i wsp. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 2002;224:353-360
76. Tonarelli L. Diffusion-Weighted MRI of Ischemic Stroke, CEwebservice.com; 10.2012
77. da Cruz Jr LCH, Gasparetto EL, Roberto C, Domingues RC, Domingues RC. Diffusion-Weighted MR Imaging in Brain Tumor. *MAGNETOM Flash* 2008;2:21-29
78. Yoneda Y, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol* 1999;45:794-7
79. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics* 2006;26:S75–S95
80. Levey AS, Coresh J, Greene T i wsp. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54

81. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic Systemic Fibrosis. Risk Factors and Incidence Estimation. *Radiology* 2007; 243:148-157
82. Alhadad A, Sterner G, Svensson Å, Alhadad H, Leander P. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at a large University hospital In Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:48-53
83. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, Patel R, Ruggieri PM, Heyka RJ. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med* 2008;75:95–111
84. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:264-267
85. Pennell DJ. T2* Magnetic Resonance: Iron And Gold†; *JACC: Cardiovascular imaging* 2008;1:579-581
86. Aviv RI, d’Esterre CD, Murphy BD i wsp. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology* 2009;250:867–877
87. Thornhill RE, Chen S, Rammo W, Mikulis DJ, Kassner A. Contrast-enhanced MR imaging in acute ischemic stroke: T2* measures of blood-brain barrier permeability and their relationship to T1 estimates and hemorrhagic transformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1015–1022
88. Shen Q, Ren H, Fisher M, Duong TQ. Statistical prediction of tissue fate in acute ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1336-45
89. Pierzchała K, Wawrzyńczyk M, Kaźmierski R. Podstawy fizyczne i aparaturowe badania ultrasonograficznego. W: Kaźmierski R. (red.) *Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii*. Wyd. Czelej, Lublin 2011;17-33
90. Ho SSY, Chan YL, Yeung DKW, Metreweli C. Blood flow volume quantification of cerebral ischemia: comparison of three noninvasive imaging techniques of carotid and vertebral arteries. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:551–6

91. Ho SSY, Metreweli C, Preferred Technique for Blood Flow Volume Measurement in Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2000;31:1342-1345
92. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Cerebrovascular Ultrasonography: Technique and Common Pitfalls. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:121–127
93. Mills JN, Mehta V, Russin J, Amar AP, Rajamohan A, Mack W J. Advanced Imaging Modalities in the Detection of Cerebral Vasospasm. *Neurol Res Int* 2013;2013:415960
94. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych PTN. *Neurol Neurochir Pol* 2012;46,1: 16-18
95. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ i wsp. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology Affirms the Value of This Guideline as an Educational Tool for Neurologists. *Circulation* 2007;115:478-534
96. Ringleb PA, Bousser M-G, Ford G. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, *Cerebrovascular Diseases* 2008;25:457-507
97. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych PTN. *Neurol Neurochir Pol* 2012;46(supl.1):30-39
98. Hemorrhagic Stroke. <http://emedicine.medscape.com/article/1916662-overview>
99. Grotta J, Marler J. Intravenous rt-PA: a tenth anniversary reflection. *Surgical Neurology* 2007;68:12–16
100. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g): Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke* 2000;31:811–6

101. Hacke W, Kaste M, Fieschi C i wsp. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025
102. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE). *Stroke* 2008;39:2257-2263
103. Lansberg MG, Straka M, Kemp S i wsp. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:860-867
104. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7
105. Kaźmierski R. Diagnostyka i leczenie chorych w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2014;8:423-436
106. Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochirur Pol* 2012;46(supl.1):24-29
107. Jauch EC, Jeffrey L, Saver JL i wsp. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947
108. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E i wsp. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-29
109. Aoi MC, Hu K, Lo M-T, Selim M, Olufsen MS, Novak V. Impaired Cerebral Autoregulation Is Associated with Brain Atrophy and Worse Functional Status in Chronic Ischemic Stroke. *PLoS ONE* 2012;7:46794
110. Østergaard L, Jespersen SN, Mouridsen K i wsp. The role of the cerebral capillaries in acute ischemic stroke: the extended penumbra model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:635-648

111. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke* 2003;34:2279–84
112. Lima FO, Furie KL, Silva GS i wsp. The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients With Large Vessel Intracranial Occlusion. *Stroke* 2010;41:2316-2322
113. Jung S, Gilgen M, Slotboom J i wsp. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain* 2013;136:3554–3560
114. Ho SS. Nowa koncepcja patomechanizmu udaru mózgu i jej potencjalny wpływ na zasady postępowania terapeutycznego. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2007;7:325-328 (wyd. polskie)
115. Ho SS, Metreweli C, Yu CH. Color velocity imaging quantification in the detection of intracranial collateral flow. *Stroke* 2002;33:1795-8
116. Ho SS, Lam WW, Wong KS, Leung CS, Metreweli C. Potential value of post stroke extracranial arterial blood flow volume in the prediction of stroke functional outcome. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:54-90
117. Han JH, Ho SS, Lam WW, Wong KS. Total cerebral blood flow estimated by color velocity imaging quantification ultrasound: a predictor for recurrent stroke? *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:850-6
118. Perfusion mismatch analyzer <http://asist.umin.jp/index-e.htm>
119. ITK-SNAP <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>
120. Spangler EL, Brown C, Roberts JA, Chapman BE. Evaluation of internal carotid artery segmentation by InsightSNAP. *Proceedings of SPIE* 2007;6512:65123F
121. Kazmierski R, Watala C, Lukasik M, Kozubski W. Common Carotid Artery Remodeling Studied by Sonomorphological Criteria. *Journal of Neuroimaging* 2004;14:258-264
122. Schoning M, Scheel P. Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume: Intra- and Interobserver Reproducibility and Habituation to Serial Measurements in Normal Subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:523-531

123. Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schöning M. Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke* 2000;31:147–50
124. Kazmierski R, Watala C, Podsiadly E, Dorszewska J, Kozubski W. Association of atherosclerotic risk factors with carotid adventitial thickness assessed by ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2009;37:333-341
125. Kaźmierski R. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w odcinku zewnątrzczaszkowym. W: Kaźmierski R. (red.) Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii. Wyd. Czelej, Lublin 2011; 82-91
126. Wojczal J, Kaźmierski R, Kozera G. i wsp. Standardy badań neurosonologicznych. W: Kaźmierski R. (red.) Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii. Wyd. Czelej, Lublin 2011;412-416
127. Kaźmierski R. Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych w odcinku zewnątrzczaszkowym. W: Kaźmierski R. (red.) Podręcznik diagnostyki ultrasonograficznej w neurologii. Wyd. Czelej, Lublin 2011;94-96
128. Schöning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994;25:17–22
129. Caplan LR, Wong KS, Gao S, Hennerici MG. Is Hypoperfusion an Important Cause of Strokes? If So, How? *Cerebrovasc Dis* 2006;21:145–53
130. Huybrechts KF, Caro JJ. The Barthel Index and modified Rankin Scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: a qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1627-36
131. Wade DT, Hower RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:177–182
132. Aries MJ, Elting JW, Stewart R, De Keyser J, Kremer B, Vroomen P. Cerebral blood flow velocity changes during upright positioning in bed after acute stroke: an observational study. *BMJ Open* 2013;3:1-8

133. Shuaib A, Butcher K, Mohammad AA, Saqqur M, Liebeskind DS. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target. *Lancet Neurol* 2011;10:909-21
134. Bang OY, Saver JL, Kim SJ i wsp. Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011;42:693-9
135. Calleja AI, Cortijo E, Garcia-Bermejo P i wsp. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2013;20:795-802
136. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-6
137. Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N. Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-84
138. Hsieh C-L, Sheu C-F, Hsueh I-P, Wang C-H. Trunk Control as an Early Predictor of Comprehensive Activities of Daily Living Function in Stroke Patients. *Stroke* 2002;33:2626-30
139. Jehkonen M, Ahonen JP, Dastidar P, Koivisto AM, Laippala P, Vilkki J, Molnár G. Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. *Acta Neurol Scand* 2000;101:195-201
140. Nielsen JA, Zielinski BA, Ferguson MA, Lainhart JE, Anderson JS. An Evaluation of the Left-Brain vs. Right-Brain Hypothesis with Resting State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging. He Y, editor. *PLoS ONE*. 2013;8:71275;1-11
141. Hellmann A, Kaźmierski R. Zastosowanie skal klinimetrycznych w profilaktyce, diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu udaru mózgu. *Neuroskop* 2009;11:12-143
142. Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, Laureys S. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in brain research*. 2005;150:397-413

143. Weir NU, Counsell CE, McDowall M, Gunkel A, Dennis MS. Reliability of the variables in a new set of models that predict outcome after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003;74:447-451
144. Fink JN, Frampton CM, Lyden P, Lees KR, on behalf of the VISTA Investigators. Does Hemispheric Lateralization Influence Functional and Cardiovascular Outcomes After Stroke?: An Analysis of Placebo-Treated Patients From Prospective Acute Stroke Trials. *Stroke* 2008;39:3335-40
145. Woo D, Broderick JP, Kothari RU i wsp. Does the National Institutes of Health Stroke Scale Favor Left Hemisphere Strokes? *Stroke* 1999;30:2355-9
146. Oktar SO, Yücel C, Karaosmanoglu D i wsp. Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:363-9
147. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Okamura T. Correlation of common carotid flow volume measured by ultrasonic quantitative flow meter with pathological findings. *Stroke* 1991;22:319-323
148. Lam WWM, Ho SSY, Leung SF, Wong KS, Metreweli C. Cerebral blood flow measurement by color velocity imaging in radiation-induced carotid stenosis. *J Ultrasound Med* 2003;22:1055-60
149. Sorond FA, Hollenberg NK, Panych LP, Fisher NDL. Brain Blood Flow and Velocity. Correlations Between Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Doppler Sonography. *Ultrasound Med* 2010;29:1017-1022
150. Kern R, Diels A, Pettenpohl A, Kablau M, Brade J, Hennerici MG, Meairs S. Real-time ultrasound brain perfusion imaging with analysis of microbubble replenishment in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1716-1724
151. Hachaj T, Komputerowe generowanie dynamicznych map perfuzji mózgu, ich analiza i znaczenie w neuroradiologii. *Elektrotechnika I Elektronika* 2008;27:26-36
152. Ay H, Buonanno FS, Rordorf G i wsp. Normal diffusion-weighted MRI during stroke-like deficits. *Neurology* 1999; 52:1784-1792

153. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute cerebral infarction: Quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology* 1999;212:333-339
154. Baird AE, Dambrosia J, Janket S i wsp. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* 2001;357:2095–2099
155. Johnston KC, Wagner DP, Haley EC, Connors AF. Combined Clinical and Imaging Information as an Early Stroke Outcome Measure. *Stroke* 2002;33:466–72
156. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381–1387
157. Adams Jr HP, Davis PH, Leira EC i wsp. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-131
158. Rossi ME, Jason E, Marchesotti S, Dastidar P, Ollikainen J, Soimakallio S. Diffusion tensor imaging correlates with lesion volume in cerebral hemisphere infarctions. *BMC Med Imaging* 2010;10:21
159. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV i wsp. Acute Stroke Imaging Research Roadmap. *Stroke* 2008;39:1621–8
160. Warach S. Use of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging as a tool in acute stroke clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:38–44
161. Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt F-G, i wsp. Which Time-to-Peak Threshold Best Identifies Penumbra? A Comparison of Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2004;35:2843–7
162. Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V i wsp. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Early Perfusion- and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003;34:1892–9

163. Draga J, Baird AE, Talavera F i wsp. Anterior Circulation Stroke. Medscape 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1159900-overview>
164. Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack H-J, Siebler M. Initial Ischemic Event: Perfusion-weighted MR Imaging and Apparent Diffusion Coefficient for Stroke Evolution . Radiology 2005;237:1020–8
165. Zachrisson H, Fouladiun M, Blomstrand C, Holm J, Volkmann R. Functional assessment of high-grade ICA stenosis with duplex ultrasound and transcranial Doppler. Clin Physiol Funct Imaging 2012;32:241-6
166. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. Stroke 2000;31:1311-7
167. Ringelstein EB1, Meckes-Ferber S, Hacke W, i wsp. European Stroke Facilities Survey: the German and Austrian perspective. Cerebrovasc Dis. 2009;27:138-45

STRESZCZENIE

Wstęp i cel pracy

Udar mózgu to choroba najczęściej doprowadzająca do niepełnosprawności w krajach rozwiniętych ekonomicznie i stanowiąca drugą przyczynę ośpienia oraz czwartą w kolejności przyczynę zgonów. Mimo rozwijających się metod diagnostycznych i terapeutycznych, leczenie udaru mózgu nadal stanowi wyzwanie. Dostępne sposoby leczenia przyczynowego są ograniczone jedynie do względnie wąskiej grupy pacjentów z udarem mózgu, spełniających stosunkowo restrykcyjne kryteria. Z tego względu należy podjąć badania próbujące zarówno przybliżyć się do wyjaśnienia patomechanizmu udaru mózgu, jak i znajdujące nowe, dostępne metody leczenia i prognozowania stanu klinicznego chorych.

W przedstawionej pracy podjęto się przede wszystkim wyjaśnienia czy globalny i domózgowy przepływ krwi oceniony za pomocą metody ultrasonografii Duplex może mieć wpływ na przebieg udaru mózgu (na stan kliniczny i funkcjonalny chorych) oraz na objętość ogniska niedokrwiennego ocenianego w badaniu rezonansu magnetycznego. Ponadto postawiono sobie pytanie czy objętość ogniska niedokrwiennego oceniana w badaniu dyfuzji i perfuzji rezonansu magnetycznego koreluje ze stanem klinicznym i jaki ma wpływ na funkcjonowanie chorych.

Materiał i metody

Do badania włączono 38 chorych, przyjętych do Kliniki Neurologii i Chorób Naczyniowych Układu Nerwowego z podejrzeniem udaru mózgu, rekrutowanych od końca grudnia 2011r. do kwietnia 2013r. Przy przyjęciu chorzy mieli wykonane badanie MRI głowy (do 12 godzin od początku objawów) oraz badanie USG tętnic szyjnych, kręgowych i przezczaszkowe. Następnie jeszcze dwukrotnie w czasie hospitalizacji powtarzano badanie USG-Duplex. Informacje na temat stanu klinicznego uzyskiwano na podstawie punktacji w skalach klinimetrycznych, w czasie hospitalizacji w skali GCS, NIHSS (w dniu przyjęcia, 3. i 7. dobie) oraz po zakończeniu leczenia szpitalnego w skali mRankin oraz Barthel (30. i 90. doba). Do analizy statystycznej wykorzystano program STATISTICA PL wersję 10, zastosowano następujące metody: test Shapiro-Wilka, współczynnik zależności rangowej r_s Spearmana, test Manna-Whitney'a, test ANOVA Friedmana i test post-hoc Dunn'a.

Wyniki

W badanej grupie było 19 kobiet i 19 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65,9 lat (38-93 lat, SD 14,3). Jedna osoba zmarła w czasie hospitalizacji (2,6%), pozostali chorzy przeżyli aż do 90. dnia oceny klinicznej. Z przeprowadzonej analizy uzyskano wyniki świadczące o istnieniu silnej zależności stanu klinicznego chorych zarówno od objętości przepływającej krwi (CBFV) ocenianej za pomocą badania ultrasonograficznego (szczególnie w trzeciej dobie badania dla przepływów globalnych obustronnych i stanu funkcjonalnego w 30. i 90. dobie: GCS w 3. dobie: $n=38$, $r_s=0,3446$, $p=0,0341$; mRankin w 30. dobie: $n=36$, $r_s=-0,3677$, $p=0,0274$; mRankin w 90. dobie: $n=35$, $r_s=-0,4326$, $p=0,0095$; Barthel w 30. dobie: $n=35$, $r_s=0,5289$, $p=0,0011$; Barthel w 90. dobie: $n=34$, $r_s=0,3944$, $p=0,0210$), jak i od objętości ogniska niedokrwiennego ewaluowanego przy użyciu badania DWI-MRI (GCS w 0.dobie: $n=38$, $r_s=-0,4803$, $p=0,0023$; NIHSS w 0. dobie: $n=38$, $r_s=0,4200$, $p=0,0090$; mRankin w 7. dobie: $n=38$, $r_s=0,0455$, $p=0,0041$; Barthel w 7. dobie: $n=37$, $r_s=-0,3793$, $p=0,0189$) i PWI-MRI (GCS w 0. dobie: $n=37$, $r_s=-0,5643$, $p=0,0003$; NIHSS w 0. dobie: $n=37$, $r_s=0,5400$, $p=0,0010$; mRankin w 7. dobie: $n=37$, $r_s=0,5084$, $p=0,0013$; Barthel w 7.dobie: $n=37$, $r_s=-0,4530$, $p=0,0049$). Istotną jest także wzajemna zależność objętości przepływającej krwi i objętości ogniska niedokrwiennego ocenianego za pomocą badania DWI (przepływ globalny obustronny w 3. dobie: $n=38$, $r_s=-0,3307$, $p=0,0426$; przepływ globalny prawostronny w 3. dobie: $n=38$, $r_s=-0,3907$, $p=0,0153$) i w mniejszym stopniu PWI (przepływ globalny prawostronny w 7. dobie: $n=36$, $r_s=-0,3500$, $p=0,0364$). Ponadto otrzymane wyniki wskazują na znaczenie wpływu rekanalizacji naczynia, którego pośrednim dowodem jest spadek objętości przepływającej krwi, na stan kliniczny chorych, szczególnie wśród leczonych trombolitycznie.

Wnioski

Stwierdzono, że przepływ krwi w tętnicach domózgowych koreluje z lepszym stanem klinicznym chorych na udar mózgu, zarówno w obserwacji krótkoterminowej, jak i długoterminowej oraz z objętością ogniska niedokrwiennego w sekwencji DWI-MRI i objętością zaburzeń perfuzji w badaniu PWI-MRI.

Ponadto wykazano, że objętość ogniska niedokrwiennego w badaniu DWI i PWI, a także wartość średnia TTP koreluje ze stanem klinicznym chorych określanym przy pomocy skal klinimetrycznych (GCS, NIHSS, Barthel, mRankin), zarówno we wczesnej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, jak i w obserwacji długoterminowej.

SUMMARY

Background and purpose

Stroke is a disease most commonly feed to disability in developed countries economically, and forming the second cause of dementia and the fourth leading cause of death in the order. Although the developing diagnostic and therapeutic methods, the treatment of stroke is still a challenge. Available methods of causal treatment are limited to a relatively small group of patients with stroke, meet relatively stringent criteria. Therefore, researchers should take a closer examination of both trying to clarify the pathomechanism of stroke, and included new treatment options and prognosis of the clinical status of patients. The presented work primarily try to clarify whether total cerebral blood flow can affect the course of the stroke (for clinical and functional status of patients) and of stroke volume assessed by magnetic resonance imaging. In addition, there is an attempt to answer the question whether the volume of stroke in study of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging correlate with clinical status and how does it affect the functioning of the patients.

Material and methods

The presented study included 38 patients admitted to the Department of Neurology and Vascular Diseases of the Nervous System with suspected stroke, recruited from the end of December 2011. to April 2013. On the day of admission, patients underwent MRI of the head (up to 12 hours of onset of symptoms) as well as carotid, vertebral and transcranial ultrasound. Then twice more during hospitalization repeated ultrasound-Doppler. Data on clinical status was obtained on the basis of scoring clinical scales during hospitalization on the basis of GCS and NIHSS (day of admission, 3rd, and 7th day) and after hospital treatment on the basis of mRankin scale and Barthel (30th and 90th day). For statistical analysis was used STATISTICA PL version 10, using the following methods: Shapiro-Wilk test, the dependency ratio Spearman's rank r_s , Mann-Whitney Test, Friedman ANOVA test and post-hoc test of Dunn.

Results

The study group compromised 19 women and 19 men, mean age was 65.9 years (38-93 years, SD 14.3). One person died during hospitalization (2.6%), the remaining patients survived until the 90th day of clinical assessment. The analysis of the results shows the existence of a

strong relationship between clinical status of patients and both the volume of blood flow (CBFV) as well as by ultrasound

The analysis of the results shows the existence of a strong relationship between clinical status of patients in both the volume of blood flow (CBFV) assessed by ultrasound (especially in the third day of testing for the bilateral global blood flow and functional status in the 30th and 90th day: GCS on day 3: $n = 38$, $r_s = 0.3446$, $p = 0.0341$; mRankin on day 30: $n = 36$, $r_s = -0.3677$, $p = 0.0274$; mRankin on 90th day: $n = 35$, $r_s = -0.4326$, $p = 0.0095$; Barthel on 30th day: $n = 35$, $r_s = 0.5289$, $p = 0.0011$; Barthel on 90th day: $n = 34$, $r_s = 0.3944$, $p = 0.0210$), and the volume of ischemic foci evaluated using DWI-MRI study (GCS on the day of admission: $n = 38$, $r_s = -0.4803$, $p = 0.0023$; NIHSS on the day of admission: $n = 38$, $r_s = 0.4200$, $p = 0.0090$; mRankin on 7th day: $n = 38$, $r_s = 0.0455$, $p = 0.0041$; Barthel on 7th day: $n = 37$, $r_s = -0.3793$, $p = 0.0189$) and the PWI-MRI (GCS on the day of admission: $n = 37$, $r_s = -0.5643$, $p = 0.0003$; NIHSS on the day of admission: $n = 37$, $r_s = 0.5400$, $p = 0.0010$; mRankin on 7th day: $n = 37$, $r_s = 0.5084$, $p = 0.0013$; Barthel on 7th day: $n = 37$, $r_s = -0.4530$, $p = 0.0049$). Also important is the mutual dependence of the volume of blood flow and volume of stroke assessed by examining DWI (global bilateral blood flow on day 3: $n = 38$, $r_s = -0.3307$, $p = 0.0426$; global right-sided blood flow on day 3: $n = 38$, $r_s = -0.3907$, $p = 0.0153$) and to a lesser extent PWI (global right-sided blood flow on 7th day: $n = 36$, $r_s = -0.3500$, $p = 0.0364$). Moreover, the results show the importance of the impact of recanalization of the vessel, which is indirectly proven by the volume decrease of blood flow, to the clinical status of patients, particularly among treated with thrombolysis.

Conclusions

It was showed that the blood flow in the arteries supplying the brain correlates with better clinical status of patients, both the observation of short and long-term and with the stroke volume in DWI-MRI and with the perfusion disturbances in PWI-MRI.

Furthermore, it has been shown that the volume of stroke in a study of DWI and PWI, and the average value of TTP correlated with the clinical state of patients scored by clinical scales (GCS, NIHSS, Barthel, mRankin), both in the early phase of ischemic stroke, as well as long-term follow-up.

ANEKS

W aneksie zawarto załączniki przedstawiające protokoły i skale klinometryczne wykorzystane w metodologii:

Załącznik 1: Protokół ultrasonograficzny

USG (tętnic szyjnych) i przezczaszkowe:

1. Po leczeniu rtPA – do 3 godzin od zakończenia leczenia lub 2 godziny od wykonania badania rezonansu magnetycznego głowy, jednak nie później niż do 12 godzin od początku objawów udaru mózgu.

Data:

Godzina:

Strona		Średn.(d) mm				PS cm/s		ED cm/s		TAV cm/s	TAMX cm/s
		B – mode		M – mode		Ręcz.	Aut.	Ręcz.	Aut.		
		1	2	1	2						
PRAWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						
LEWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						

CBF

	RICA	LICA	R-VERT	L-VERT	CBF
TAV [cm/s]					-----
Diam.[mm]					-----

FV					

2. 72 godziny od leczenia rtPA lub od wykonania pierwszego RM głowy (+ 2 godziny).

Data:

Godzina:

Strona		Średn.(d) mm				PS cm/s		ED cm/s		TAV cm/s	TAMX cm/s
		B – mode		M – mode		Ręcz.	Aut.	Ręcz.	Aut.		
		1	2	1	2						
PRAWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						
LEWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						

CBF

	RICA	LICA	R-VERT	L-VERT	CBF
TAV [cm/s]					-----
Diam.[mm]					-----

FV					

3. Po 7 dniach od początku objawów udaru mózgu.

Data:

Godzina:

Strona		Średn.(d) mm				PS cm/s		ED cm/s		TAV cm/s	TAMX cm/s
		B – mode		M – mode		Ręcz.	Aut.	Ręcz.	Aut.		
		1	2	1	2						
PRAWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						
LEWA	CCA										
	ICA										
	ECA										
	VERT										
	MCA	-----	-----	-----	-----						

CBF

	RICA	LICA	R-VERT	L-VERT	CBF
--	------	------	--------	--------	-----

TAV [cm/s]					-----
Diam.[mm]					-----

FV					

Pomiar średnicy CCA jest dokonywany 2,5 do 3,5 cm poniżej bifurkacji.

Pomiar średnicy ICA, ECA jest dokonywany 1,5 do 2,5 cm powyżej bifurkacji.

Pomiar średnicy VA dokonywany jest w odcinku V2 na poziomie C3-C5

$$FV = TAV \times A$$

$$A = [(d/2)^2 \times \pi]$$

$$CBF = FV_{LICA} + FV_{RICA} + FV_{R-VERT} + FV_{L-VERT}$$

Załącznik 2: Protokół z badania tomografii rezonansu jądrowego (pełna postać protokołu – w postaci pdf – str. 133-144)

Skrócona forma protokołu jądrowego rezonansu magnetycznego

PARAMETRY	LOCALIZE R	PERFZUJA	DYFUZJA	FLAIR	T2*	T1
Signal-to-noise	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Number of slices	3+5+1	19	24	24	21	24
Distanc factor	30/30/50%	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %
Position	L0.0 A25.0 H0.0	Isocenter	R2.4A20.6H32	L0.0A18.8H16.3	R1.0A3.8H41.3	R5.0 A25.4 H20.0
Orientation	Sagittal	Arial transverse	T>C-12.0>S0	T>C-9.5>S0.7	Coronal	T > S1.3 > C-1.1
Phase enc. dir.	A >> P	A>>P	A>>P	R>>L	R>>L	R >> L
FOV read	250 mm	230 mm	255 mm	230 mm	230 mm	240 mm
FOV phase	100.0 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Slice thickness	7,0 mm	5,0 mm	5,0 mm	5,0 mm	5,0 mm	5,0 mm
TR	2000 ms	1500 ms	4700 ms	9000 ms	850 ms	490 ms
TE	107 ms	34 ms	113 ms	104 ms	26 ms	8,7 ms
Averages	1	1	4	1	1	1
Coil elements	HE1-4	HE 1-4	HE 1-4	HE 1-4 NE2	HE 1-4	HE1-4;NE2
Concetantations	1	1	1	2	1	1
Base resolution	256	128	192	256	256	256
Phase resolution	100%	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Flip angle	150 st.	90 st.	-	150 st.	20 st.	90 st.
Bandwidth	201 Hz/Px	1502 Hz/Px	1240 Hz/Px	362 Hz/Px	80 Hz/Px	150 Hz/Px
Echo sparing	7,64	0,89 ms	1,24 ms	6,14 ms	-	-
Allowed delay	0 s	-	-	30 s	-	30 s
Turbo factor	256	-	-	35	-	-
Measurements	1	50	-	1	1	1
Scanning time	20 s	84 s	202 s	146 s	117 s	128 s

Załącznik 3: Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (NIHSS)

<p>SKALA NIHSS</p> <p><u>1A- stan przytomności</u> 0 – pełen 1 - pacjent reaguje na słabe bodźce i spełnia</p> <p>Polecenia 2 - konieczne stosowanie powtarzanego lub bólowego bodźca 3 - chory nieprzytomny, śpiączka</p> <p><u>1B - stan przytomności-pytania</u> (pytamy pacjenta o jego imię i obecny miesiąc) 0 - obie odpowiedzi prawidłowe 1 - jedna odpowiedź prawidłowa 2 - brak prawidłowej odpowiedzi na oba pytania</p> <p><u>1C - stan przytomności-polecenia</u> (prosimy aby pacjent otworzył oczy i zacisnął zdrową rękę) 0 - wykonuje oba polecenia 1 - wykonuje jedno z dwóch poleceń 2 - nie wykonuje żadnego z dwóch poleceń</p> <p><u>2 – ruchomość gałek ocznych</u> 0 - prawidłowe ruchy gałek ocznych w poziomie 1 - częściowe porażenie skojarzonego spojrzenia 2 - całkowite porażenie skojarzonego spojrzenia</p> <p><u>3 - pole widzenia</u> 0 – prawidłowe 1 - częściowe niedowidzenie połowicze 2 - całkowite niedowidzenie połowicze 3 - obustronne niedowidzenie połowicze (ślepotą)</p> <p><u>4 - porażenie nerwu twarzowego</u> 0 - nie stwierdza się 1 - niewielki niedowład (spłycenie fałdu nosowowargowego) 2 - częściowy niedowład (dolna część twarzy) 3 - całkowity niedowład (dolna i górna część twarzy)</p> <p><u>5A - kończyna górna lewa - siła mięśniowa</u> <u>5B - kończyna górna prawa - siła mięśniowa</u> 0 - kończyna nie opada (przez 10 sekund) 1 - kończyna opada ale nie uderza o łóżko przed 10 s 2 - opada przed 10 s 3 - minimalne ruchy czynne 4 - porażenie kończyny</p>	<p><u>6A - kończyna dolna lewa - siła mięśniowa</u> <u>6B - kończyna dolna prawa - siła mięśniowa</u> 0 - kończyna nie opada (przez 5 sekund) 1 - kończyna opada ale nie uderza o łóżko przed 5 s 2 - opada przed 5 s 3 - minimalne ruchy czynne 4 - porażenie kończyny</p> <p><u>7 - ataksja kończyn</u> 0 – brak 1 - obecna w jednej kończynie 2 - obecna w dwóch kończynach</p> <p><u>8 – czucie</u> 0 - czucie prawidłowe 1 - niewielka lub umiarkowana jednostronna utrata Czucia 2 - całkowita jednostronna utrata czucia 3 - obustronna utrata czucia lub śpiączka</p> <p><u>9 – mowa</u> 0 - prawidłowa, bez afazji 1 - niewielka lub umiarkowana afazja 2 - nasiloną afazja 3 - całkowita afazja, śpiączka</p> <p><u>10 – dyzartria</u> 0 – brak 1 - niewielka lub umiarkowana 2 - znacznego stopnia, chory nie jest zrozumiany</p> <p><u>11- reakcja na bodźce zewnętrzne- (wzrokowe, słuchowe , czuciowe), pomijanie</u> 0 - bez zaburzeń 1 - w odpowiedzi na jeden rodzaj bodźca 2 - w odpowiedzi na więcej niż jeden bodziec</p>
--	---

Załącznik 4: Skala Śpiączki Glasgow (GCS, Glasgow Coma Scale)

SKALA ŚPIĄCZKI GLASOW
<i>Reakcja otwierania oczu</i>
1 - Brak - pozostają zamknięte 2 - W odpowiedzi na bodziec bólowy 3 - W odpowiedzi na bodziec słuchowy 4 - Spontaniczna
<i>Odpowiedź słowna</i>
1 - Brak 2 - Niezrozumiałe dźwięki 3 - Słowa nieadekwatne 4 - Zdezorientowana 5 - Zorientowana
<i>Odpowiedź ruchowa</i>
1 - Brak 2 - Nieprawidłowe prostowanie (odmóżdzenie) 3 - Nieprawidłowe zginanie (odkorowanie) 4 - Cofanie (reakcja ucieczki) 5 - Lokalizująca bodziec (obronna ukierunkowana) 6 - Zgodna z poleceniem

Załącznik 5: Zmodyfikowana skala niepełnosprawności Rankin (modified Rankin scale)

ZMODYFIKOWANA SKALA RANKIN
<i>0 = Brak objawów</i>
<i>1 = Brak znaczącej niepełnosprawności mimo objawów. Pacjent jest w stanie wykonywać wszystkie, typowe dla siebie, aktywności i obowiązki</i>
<i>2 = Niewielka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich typowych dla siebie aktywności, ale jest w stanie zająć się swoimi sprawami bez pomocy</i>
<i>3 = Umiarkowana niepełnosprawność. Pacjent wymaga pomocy, ale jest w stanie chodzić samodzielnie</i>
<i>4 = Umiarkowana ciężka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie chodzić samodzielnie i nie jest w stanie doglądać własnego ciała bez pomocy</i>
<i>5 = Ciężka niepełnosprawność. Pacjent leżący, nietrzymający moczu i kału, wymagający ciągłej opieki i nadzoru pielęgniarskiego.</i>
<i>6 = Zgon</i>

Załącznik 6: Skala codziennego funkcjonowania Barthel

SKALA BARTHEL	
<p><u>1. Spożywanie posiłków</u> 0 - nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 - potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. lub wymaga zmodyfikowanej diety 10 - samodzielny, niezależny</p> <p><u>2. Przemieszczanie się z łóżka na krzesło i z powrotem, siadanie</u> 0 - nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu 5 - większa pomoc fizyczna (jedna lub dwie osoby) 10 - mniejsza pomoc słowna lub fizyczna 15 - samodzielny</p> <p><u>3. Utrzymanie higieny osobistej</u> 0 - potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 - niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów (z zapewnionymi pomocami)</p> <p><u>4. Korzystanie z toalety (WC)</u> 0 - zależny 5 - potrzebuje pomocy, ale może coś zrobić sam 10 - niezależny, zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się</p> <p><u>5. Mycie, kąpiel całego ciała</u> 0 - zależny 5 - niezależny lub pod prysznicem</p>	<p><u>6. Poruszanie się po powierzchniach płaskich</u> 0 - nie porusza się lub < 50m 5 - niezależny na wózku; wliczając zakręty > 50m 10 - spacerzy z pomocą słowną lub fizyczną jednej osoby > 50m 15 - niezależny, ale może potrzebować pewnej pomocy, np. laski > 50m</p> <p><u>7. Wchodzenie i schodzenie po schodach</u> 0 - nie jest w stanie 5 - potrzebuje pomocy słownej, fizycznej; przenoszenie 10 - samodzielny</p> <p><u>8. Ubieranie i rozbieranie się</u> 0 - zależny 5 - potrzebuje pomocy, ale może wykonywać połowę czynności bez pomocy 10 - niezależny w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł, itp.</p> <p><u>9. Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu</u> 0 - nie panuje nad oddawaniem stolca lub potrzebuje lewatyw 5 - czasami popuszcza (zdarzenia przypadkowe) 10 - panuje, utrzymuje stolec</p> <p><u>10. Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego</u> 0 - nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny 5 - sporadyczne bezwiedne oddawanie moczu 10 - panuje, utrzymuje mocz</p>