

Smegenų kraujotakos autoreguliacijos sutrikimai ir radiologiniai galvos smegenų pakitimai, esant sunkaus laipsnio simptominei miego arterijos stenozėi

T. Žuromskis*

D. Jatužis**

D. Gedvilas***

D. Obelienė****

R. Volkmann*****

*Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika,
Department of Neurology,
Hull Royal Infirmary, Hull, UK

**Vilniaus universiteto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika

***Kauno medicinos universiteto
Radiologijos klinika

****Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika

*****Department of Clinical
Physiology, Sahlgrenska
University Hospital,
Göteborg, Sweden

Santrauka. Sunkaus laipsnio (> 70%) vidinės miego arterijos stenozė gali sutrikdyti normalią galvos smegenų perfuziją ir smegenų kraujotakos autoreguliaciją (SKA). Manoma, kad SKA sutrikimas, esant karotidinei stenozėi, susijęs su didesne insulto rizika. Tačiau SKA sutrikimų ryšiai su klinikiniais simptomais, VMA stenozės laipsniu, galvos smegenų pažeidimais iširti nepakankamai.

Darbo tikslai: 1) naudojant transkranijinės doplerografijos (TKD) metodą su funkciniais mėginiais įvertinti SKA būklę pacientams, turintiems sunkaus laipsnio simptominę VMA stenozę; 2) įvertinti, ar SKA pakitimai siejasi su išeminiais galvos smegenų pažeidimais, VMA stenozės laipsniu ir intrakranijinių arterijų stenozėmis.

Tyrimo metodai: prieš karotidinę endarterektomiją iširta 80 pacientų su simptomine sunkaus laipsnio VMA stenozėmis. Galvos smegenų pažeidimai verifikuoti magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir / arba kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimais, o pagal radinius pacientai suskirstyti į lakūninių infarktų-be pakitimų (LIN), teritorinių-embolinių infarktų (TEI) ir paribinių zonų infarktų (PZI) grupes. VMA stenozės laipsniai buvo suskirstyti į 70–79%, 80–89% ir 90–99% grupes, remiantis ultragarsinio tyrimo metu nustatytais intrastenozinės kraujotakos sistoliniais ir diastoliniais greičiais bei VMA ir bendrosios miego arterijos (BMA) maksimalių sistolinių greičių santykiu. Intrakranijinės stenozės 50% diagnozuotos magnetinio rezonanso arba kompiuterine tomografine angiografija. Intrakranijinės kraujotakos rodikliai tirti PMD 100 (Spencer Technologies, JAV) TKD aparatu. SKA įvertinimui panaudoti TKD funkciniai mėginiai (kvėpavimo sulaikymo / hiperventiliacijos ir BMA kompresijos testai), monitoruojant vidurinės smegenų arterijos kraujotaką, registruojant jos pokyčius ir apskaičiuojant vazomotorinio reaktyvumo (VMR) rodiklį ir tranzitorinės hiperemijos santykį (THS).

Rezultatai. Vidutinis VMR simptominėje pusėje buvo $47,36 \pm 15,64$ (N = 73), asimptominėje – $54,00 \pm 16,50$ (N = 65) (p = 0,001). Mažiausias VMR rastas PZI grupėje (simptominės VMA pusėje) – $39,05 \pm 12,59$, kuris reikšmingai (p < 0,05) skyrėsi nuo VMR kitose grupėse (palyginimui VMR LIN grupėje – $52,78 \pm 16,21$; TEI grupėje – $47,84 \pm 14,30$). THS vertintas tik simptominėje pusėje ir vidutiniškai tarp visų pacientų buvo $1,20 \pm 0,21$, o atskirose grupėse: LIN $1,25 \pm 0,17$, TEI $1,22 \pm 0,31$, PZI $1,11 \pm 0,13$ (statistiškai patikimas skirtumas, lyginant LIN ir PZI grupes; p = 0,004). Didėjant VMA stenozės laipsniui, ryškėja SKA sutrikimas: ir VMR, ir THS 90–99% VMA stenozės grupėje buvo reikšmingai mažesni nei 70–79% stenozės grupėje (atitinkamai p < 0,05 ir p < 0,001). Skirtingais funkciniais mėginiais gaunami VMR ir THS patikimai koreliavo tarpusavyje (Pearsono koreliacijos koeficientas r = 0,340, p = 0,004). Daugumai pacientų (9 iš 11), kuriems, be sunkios VMA stenozės, nustatytos ir intrakranijinės stenozės, randami hipoperfuziniai PZI.

Išvados. SKA yra sutrikusi daugumai ligonių, turinčių VMA simptominę sunkaus laipsnio stenozę, ypač simptominėje pusėje ir VMA stenozėi viršijus 90%. Tarp pacientų, kuriems rasti paribinių zonų infarktai, dažniau randami sunkesnio laipsnio VMR sutrikimai. Paribinių zonų hipoperfuzinių infarktų riziką didina kombinuota ekstrakranijinių ir intrakranijinių arterijų patologija.

Raktažodžiai: smegenų kraujotakos autoreguliacija, vidinės miego arterijos stenozė, insultas, hipoperfuzija, paribinių zonų infarktas, transkranijinė doplerografija, vazomotorinis reaktyvumas, tranzitorinės hiperemijos santykis.

Neurologijos seminarai 2006; 10(29): 148–157

Adresas:

Tadas Žuromskis
Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
Mob. (8 699) 43879; el. paštas: tadaszuromskis@netscape.net

ĮVADAS

Smegenų kraujotakos autoreguliacija (SKA) – fiziologinių procesų visuma, užtikrinanti vienodą galvos smegenų kraujotaką skirtingo smegenų perfuzinio spaudimo (SPS) sąlygomis. Kai SKA normali, slėgis smegenų kapiliaruose bei bendra smegenų kraujotaka nekinta ir nepriklauso nuo sisteminio arterinio kraujo spaudimo (AKS) svyravimų, kol vidutinis AKS yra tarp 60 mmHg ir 160 mmHg. Normalios SKA dėka galvos smegenys labai greitai prisitaiko prie nuolat kintančių hemodinaminių veiksnių, o jautriausios išemijos ir hipoksijos žmogaus organizmo ląstelės – neuronai – yra saugomos nuo žalojančio per mažos arba per didelės kraujotakos poveikio [1]. Įvairių patologiinių būklių atvejais sutrikus SKA, galvos smegenų bendrinė ir regioninė kraujotaka tampa tiesiogiai priklausoma nuo sisteminio AKS, o neuronai – kur kas lengviau pažeidžiami, todėl didėja insulto rizika. Pagrindinis SKA mechanizmas – SPS pokyčiams proporcingi galvos smegenų smulkiųjų arteriolių spindžio kitimai (vazodilatacija, mažėjant SPS, ir vazokonstrikcija, didėjant SPS), dėl kurių pasipriešinimas į galvos smegenis tekančiam kraujui tuojau pat prisitaiko prie naujų perfuzijos sąlygų. Reguluojant arteriolių sienelių tonusą ir diametrą labai svarbų vaidmenį atlieka cheminiai faktoriai, ypač pCO₂ slėgis arteriniame kraujyje. Hiperkapnija sukelia distalinių arteriolių vazodilataciją, todėl kraujotakos greitis proksimalinėse Vilizijaus rato arterijose padidėja. Hipokapnijos atveju vystosi vazokonstrikcija, o kraujotaka Vilizijaus rate sulėtėja [2, 3]. CO₂ reaktyvumas (dar vadinamas vazomotoriniu reaktyvumu – VMR) atspindi smegenų arteriolių galimybes išsiplėsti, reaguojant į mažėjantį SPS arba kraujagysles plečiančius dirgiklius. Todėl VMR įvertinimas dažnai naudojamas kaip SKA rezervo rodiklis.

Transkranijinė doplerografija (TKD) – saugus ir klinikinėje praktikoje plačiai naudojamas ultragarsinės diagnostikos metodas, kuriuo registruojama intrakranijinė arterinė kraujotaka galvos smegenų pamato arterijose. Šio tyrimo metu matuojami kraujo tėkmės greičiai, kryptis, pulsacijos indeksas ir dėl įvairių veiksnių atsirandantys jų pokyčiai. Reikšmingai susiaurėjus arba užsikimšus ekstrakranijinėms miego arterijoms, TKD metodu tiriama tėkmė intrakranijinėse šakose distaliau obstrukcijos ir kolateralinė kraujotaka, kompensuojanti sumažėjusį SPS patologijos baseine. Be šių įprastinių indikacijų TKD taip pat taikomas VMR matavimams, pagal kuriuos vertinamos SKA galimybės [4].

Vidinės miego arterijos (VMA) stenozė yra laikoma neabejotinai insulto rizikos veiksniu [5–7]. VMA ateroskleroziniai pažeidimai gali sukelti galvos smegenų hipoperfuziją dėl sumažėjusio pratekančio kraujo tūrio (esant hemodinamiškai reikšmingai VMA stenozėi arba užsikimšimui) arba emboliją į galvos smegenų kraujagysles iš nestabilių aterosklerozinių VMA plokštelių [8, 9, 10]. Dėl hemodinamiškai reikšmingos VMA obstrukcijos sumažėjęs SPS karotidiniame baseine gali būti kompensuojamas: 1) įsijungiant kolateralinei kraujotakai – persitvarkant intrakranijinei kraujotakai ir kompensuojant mažą kraujota-

kos tūrį kitų baseinų dėka per Vilizijaus ratą ir / arba akies arteriją; 2) veikiant SKA mechanizmams – išsiplečiant reaktyvioms galvos smegenų arteriolėms ir prekapiliarams, dėl to mažėjant rezistentiškumui bei lengvėjant kraujo patekimui į smegenų kapiliarus; 3) didėjant deguonies ekstrakcijos frakcijai smegenų audinyje – neuronams pasisavinant didesnę nei normaliomis sąlygomis deguonies kiekį iš pratekančio arterinio kraujo. Jei šių mechanizmų nepakanka, nebeužtikrinami smegenų kraujotakos poreikiai ir prasideda negrįžtami smegenų audinio išeminiai pokyčiai [11]. Yra nustatyta, kad esant VMA sunkaus laipsnio stenozėi arba okliuzijai, VMR (ir tuo pačiu – SKA rezervai) neretai būna sumažėjęs arba visai išnykęs. Tokiais atvejais VMR sutrikimas atspindi didelę VMA patologijos įtaką smegenų hemodinamikai ir nepakankamą kolateralinę kraujotaką. Nurodoma, kad dėl VMA obstrukcijos sutrikus SKA, didėja insulto rizika [12–15].

VMR gali būti tiriamas, matuojant vidurinės smegenų arterijos (VSA) greitį ir jo kitimus TKD tyrimo metu [3], naudojant farmakologinius (į veną leidžiant acetazolamidą) ir fizinius (sulaikant kvėpavimą arba inhaliuojant CO₂, hiperventiliuojant, trumpam užspaudžiant bendrąją miego arteriją – BMA) funkcinis mėginis, kurie trumpam laikui išplečia arba sutraukia galvos smegenų distalines kraujagysles. Nustatyta, kad Vilizijaus rato proksimalinių arterijų diametras, atliekant TKD funkcinis mėginis, keičiasi nežymiai, todėl galima daryti prielaidą, kad TKD registruojami kraujotakos pokyčiai Vilizijaus rato arterijose yra sąlygojami kitimų, kurie vyksta smulkiosiose distalinėse arteriolėse [2]. Suleidus acetazolamido, davus kvėpuoti CO₂ ar paprašius sulaikyti kvėpavimą, sukeliami hiperkapnija, distalinė vazodilatacija, todėl kraujotakos greitis proksimalinėje VSA didėja. Jei tiriamasis giliai ir dažnai kvėpuoja (hiperventiliuoja), dėl hipokapnijos atsiranda vazokonstrikcija, o VSA kraujotaka lėtėja. Jei SPS yra žemas (pvz., esant sunkaus laipsnio karotidinei stenozėi), arteriolės ir kapiliarai, kompensuodami mažą kraujotakos tūrį distaliau stenozės, jau yra savaimė maksimaliai išsiplėtę ir į minėtus dirgiklius nebereaguoja, todėl VSA greitis TKD funkcinis mėginis metu daugiau nebekinta ar keičiasi minimaliai. Tuomet galima teigti, kad VMR ir SKA yra sutrikę [2, 11]. Tačiau SKA neinvazinių įvertinimo metodų patikimumas ir rezultatų koreliacija, SKA sutrikimų dažnumas esant VMA sunkaus laipsnio stenozėi, jų ryšys su klinikiniais simptomais ir galvos smegenų išeminiais struktūriniais pokyčiais, klinikinė reikšmė, vertinant insulto riziką, kol kas ištirti nepakankamai.

TYRIMO TIKSLAI

Mūsų tyrimo tikslai: 1) naudojant TKD metodą su funkciniais mėginiais įvertinti SKA būklę pacientams, turintiems sunkaus laipsnio simptominę VMA stenozę; 2) įvertinti, ar SKA pakitimai turi ryšį su skirtingos patogenezės išeminiais struktūriniais galvos smegenų pažeidimais; 3) įvertinti ryšį tarp SKA ir VMA stenozės laipsnio simptominėje pusėje bei intrakranijinių arterijų stenozė buvimo.

PACIENTAI IR TYRIMŲ METODAI

Pacientai tirti Švedijos Geteborgo universiteto Sahlgrenska ligoninės (GUSL) klinikinės fiziologijos skyriuje 2004 metų sausio-gruodžio mėnesiais. Į tyrimą įtraukta 80 ligonių, kurių amžius svyravo nuo 44 iki 82 metų (vidut. $69,8 \pm 8,8$ m.). Pacientai atvyko išsamiam TKD ištyrimui prieš operaciją (karotidinę endarterektomiją) dėl nustatytos sunkaus laipsnio VMA stenozės (70–99%). Visų ligonių VMA stenozės laipsnis buvo įvertintas dviem skirtingais metodais: ekstrakranijinių kraujagyslių ultragarsiniu tyrimu ir angiografija (magnetinio rezonanso angiografija – MRA, ir / arba kompiuterine tomografinė angiografija – KTA). Stenozės laipsniai buvo papildomai suskirstyti į 70–79%, 80–89%, 90–99% grupes, remiantis ultragarsinio tyrimo metu nustatytais kraujotakos sistoliniais (Vsist) ir diastoliniais (Vdiast) greičiais, bei VMA ir BMA sistolinių greičių santykiu (Vvma/Vbma): 1) VMA 70–79% stenozė, kai Vsist 250–329 cm/s, Vdiast 50–69 cm/s, Vvma/Vbma 3,0–3,4; 2) VMA 80–89% stenozė, kai Vsist 330–400 cm/s, Vdiast 70–100 cm/s, Vvma/Vbma 3,5–4,0; 3) VMA 90–99% stenozė, kai Vsist > 400 cm/s, Vdiast > 100 cm/s, Vvma/Vbma > 4,0. Be to, remiantis MRA ir KTA intrakranijinių arterijų būklės įvertinimu, pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes: 1) rastos intrakranijinės stenozės (< 50%); 2) hemodinamiškai reikšmingų intrakranijinių arterijų pažeidimų nerasta.

VMA stenozė laikyta simptomine, kadangi visi pacientai per paskutinius 6 mėn. buvo persirgę ūminiu galvos smegenų kraujotakos sutrikimu (praeinančiu galvos smegenų išemijos priepuoliu ir / ar galvos smegenų infarktu) patologinės VMA pusei atitinkančiame karotidiniame bazine.

Siekiant verifikuoti išeminius židinius galvos smegenyse, visi pacientai buvo ištirti neuroradiologiniais metodais – galvos magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ir / arba kompiuterine tomografija (KT). MRT tyrimams naudoti T1, T2, T2-FLAIR ir protonų tankio (*proton density*) režimai. MRT ir KT vaizdus nepriklausomai vienas nuo kito vertino du neuroradiologai, kurie nebuvo informuoti apie TKD tyrimo rezultatus. MRT/KT vaizduose matomi išeminiai židiniai buvo suskirstyti į: 1) lakūninius, 2) teritorinius-embolinius, 3) paribinių zonų (*low flow*, *s. border zone*, *s. watershed infarct*) smegenų infarktus, kadangi šie galvos smegenų pažeidimai turi skirtingus patogenezinius mechanizmus. Išeminiai pakitimai taip suskirstyti, remiantis A. Rovira ir kt. (2005) bei E. B. Ringelstein ir kt. (2001) metodika ir rekomendacijomis [16, 17]. Statistinėje analizėje naudoti tik simptominės VMA pusės radiologinių pakitimų duomenys.

Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jei turėjo ryškių pažintinių funkcijų sutrikimų (dėl to negalėjo atlikti kvėpavimo mėginių), sunkių invalidizuojantį insultą (>2 balai pagal modifikuotą Rankino skalę), intrakranijinę kraujosruvą ar galvos smegenų naviką, nustatytą MRT ar KT, prieširdžių virpėjimą ar plazdėjimą, mechaninius ar biologinius širdies vožtuvų protezus arba įtariant kitokios kilmės kardiogeninę ar paradoksinę embolizaciją.

Intrakranijinių arterijų kraujotaka buvo sėkmingai iširta ir SKA įvertinta 73 ligoniams (61 vyrui ir 12 moterų). 7 (8,7%) pacientams intrakranijinės kraujotakos kokybiškai iširti nepavyko dėl blogo kaukolės kaulų laidumo ultragarso spinduliams, todėl statistinei analizei jų duomenų nenaudojome. Intrakranijinė kraujotaka buvo tiriama PMD 100 (*Spencer Technologies*, JAV) TKD aparatu. Tyrimo pradžioje gulintiems pacientams atlikta diagnostinė TKD – naudojant 2 MHz rankinį daviklį ir remiantis pripažinta standartine TKD metodika [18, 19] registruota kraujotaka vidurinėse, priekinėse, užpakalinėse smegenų arterijose, akių arterijose, VMA sifonuose, slankstelių arterijų intrakranijinėse dalyse ir pamatinėje arterijoje (matuojami arterinio kraujo tėkmės greičiai, kryptis, pulsacijos indeksas ir vertinami kolateralinės kraujotakos ypatumai). Po to 2 davikliai buvo pritvirtinti abipus smilkininkaulių srityse, naudojant specialų *MARC-600* šalną. 50–56 mm gylyje surasti optimalūs abiejų pusių VSA kraujotakos dopleriniai signalai, kurie, užfiksavus daviklių padėtį, buvo stebimi atliekant TKD mėginus. SKA atspindintis VMR ir dėl jo atsirandantis VSA kraujotakos kitimai buvo vertinami 2 skirtingais funkciniais mėginiais: naudojant kvėpavimo mėginius (hiperventiliaciją ir kvėpavimo sulaikymą) ir BMA kompresinius testus.

Kvėpavimo sulaikymo-hiperventiliacijos testas (vazomotorinis reaktyvumas)

Mėginio pradžioje, pacientui ramiai gulint ir normaliai kvėpuojant, normokapnijos sąlygomis užregistruotas VSA vidutinis greitis (Vvid-normok). Po to ligonis buvo prašomas 30 sekundžių nekvėpuoti (po normalaus iškvėpimo sulaikyti kvėpavimą). Šios mėginio dalies pabaigoje užregistruotas didžiausias VSA vidutinis greitis hiperkapnijos sąlygomis (Vvid-hiperk). Paskui tiriamasis 5 min. išsėjosi, vėliau 30 sekundžių giliai ir ritmiškai (pagal tyrėjo nurodymus – įkvėpimo ir iškvėpimo trukmė po 4 sek.) kvėpavo. Užregistruotas mažiausias VSA vidutinis greitis hipokapnijos metu (Vvid-hipok). Dėl VSA absoliučių linijinių greičių variabilumo tarp pacientų statistinėje analizėje naudota VSA kraujotakos greičio pokyčių procentinė išraiška, Vvid-normok prilyginant 100%. Vvid-hiperk ir Vvid-hipok skaitmeninės reikšmės apskaičiuotos, lyginant procentinį pokytį nuo Vvid-normok (1 pav.).

VMR reaktyvumas buvo apskaičiuojamas pagal E. B. Ringelstein (1988) pasiūlytą formulę [3]:

$$\text{VMR} = \frac{V(\text{vid-hiperk}) - V(\text{vid-hipok})}{V(\text{vid-normok})} \cdot 100\%$$

VMR – vazomotorinis reaktyvumas;

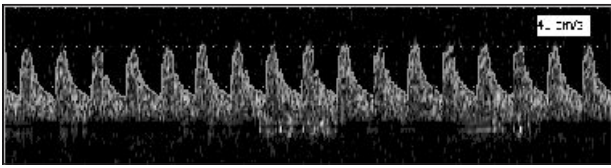
Vvid-hiperk – vidutinis kraujo tekėjimo greitis VSA kvėpavimo sulaikymo metu;

Vvid-hipok – vidutinis kraujo tekėjimo greitis VSA hiperventiliacijos metu;

Vvid-normok – vidutinis kraujo tekėjimo greitis VSA normalaus kvėpavimo metu.

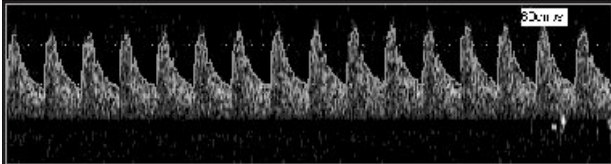
Vertindami VMR rezultatus, rėmėmės E. B. Ringelstein ir kt. (1988) metodika ir rekomendacijomis, kuris savo darbe išskyrė tokius VMR sutrikimo laipsnius: lengvas 66%, vidutinis 39–65% ir sunkus 38%. Normaliu VMR buvo laikomas $85,63 \pm 15,96$ rezultatas [3].

A. Pradinis VSA kraujotakos greitis normaliai kvėpuojant (normokapnija)



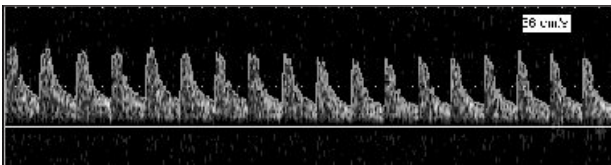
Vvid-normok = 49 cm/s (100%).

B. To paties paciento VSA kraujotakos greitis kvėpavimo sulaikymo metu (hiperkapnija)



Vvid-hiperk = 60 cm/s. Dėl arteriolių vazodilatacijos kraujotakos greitis padidėjo ir sudaro 122% pradinio greičio normokapnijos sąlygomis.

C. VSA kraujotakos greitis hiperventiliacijos metu (hipokapnija)

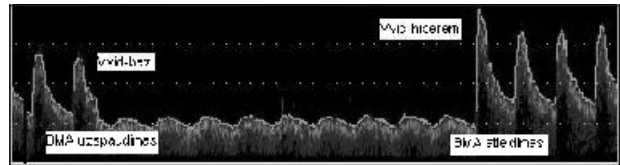


Vvid-hipok = 36 cm/s. Dėl arteriolių vazokonstrikcijos kraujotakos greitis sumažėjo ir sudaro 73% pradinio greičio normokapnijos sąlygomis.

1 pav. Kvėpavimo sulaikymo-hiperventiliacijos testas (vazomotorinis reaktyvumas)

Bendrosios miego arterijos kompresinis testas (BMA-komp)

Mėginys buvo atliekamas atsargiai, prieš tai ultragarsu ištyrus ekstrakranijines arterijas ir įsitikinus, kad BMA kompresijos vietoje nėra aterosklerozinių plokštelių [20]. Vazoreaktyvumo įvertinimas BMA-komp testu buvo atliekamas pagal standartizuotą metodiką [18, 21]. Pradžioje dviem pirštais virš raktikaulio buvo randama BMA proksimalinė dalis. Po 5 min. poilsio, sekant VSA kraujotakos signalą, gulinčiam pacientui sagitaline kryptimi 10 sekundžių (7–10 širdies susitraukimams) proksimalinėje dalyje užspaudžiama BMA, po to atleidžiama [22]. Smegenų kraujagyslių reaktyvumas buvo vertinamas pagal VSA kraujotakos vidutinio greičio pokyčius, lyginant jį prieš BMA užspaudimą ir tuoj po jo. Esant normaliam vazoreaktyvumui, pastebėtas ir registruotas laikinas VSA kraujotakos pagreitėjimas po BMA atleidimo (vertinta pirmoji doplerinio signalo banga po BMA atleidimo) – poišeminė trumpalaikė VSA baseino hiperemija dėl užspaudimo metu prasiplėtusių (reaktyvių) smulkiųjų kraujagyslių tiriamosios VSA baseine (2 pav.).



2 pav. Bendrosios miego arterijos kompresinis testas

Kiekybiškai vazoreaktyvumas buvo vertinamas apskaičiuojant tranzitorinės hiperemijos santykį (THS):

$$THS = \frac{Vvid\text{-hiperem}}{Vvid\text{-baz}}$$

Vvid-hiperem – VSA hipereminės kraujotakos vidutinis greitis (po BMA kompresijos);

Vvid-baz – VSA bazinės kraujotakos vidutinis greitis (iki BMA kompresijos).

Autoreguliacijos rezervai buvo laikomi pakankamais, jei THS buvo > 1,10 – VSA kraujotaka po BMA atleidimo laikinai pagreitėjo > 10%. BMA užspaudimai buvo atliekami abipus, jei asimptominėje pusėje nebuvo VMA ar BMA okliuzijos. Asimptominės pusės BMA buvo užspaudžiama trumpiau (tik tiek, kiek reikalinga kolateralinei kraujotakai Vilizijaus rate įvertinti), neišlaikant 10 sek. ir neskaičiuojant THS. Todėl į statistinę analizę buvo įtraukti tik simptominės pusės rezultatai.

STATISTINĖ ANALIZĖ

Statistinė analizė atlikta SPSS v.11 duomenų analizės paketu. Kintamieji išreikšti absoliučiais skaičiais ir procentais, arba aritmetiniais vidurkiais su imties standartiniais nuokrypiais. Intrakranijinės kraujotakos parametrinių rodiklių (THS, VMR) vidurkiams lyginti tarp grupių naudotas nepriklausomų imčių t-testas, VMR rodikliams tarp skirtingų pusių tiems patiems pacientams – porinių imčių t-testas. Kokybinių (neparametrinių) kintamųjų skirtumams tarp grupių vertinti naudotas chi-kvadrato testas. Ryšiai tarp VMR ir THS rodiklių nustatyti naudotas Pearsono koreliacijos koeficientas *r*. Statistiškai patikimu skirtumu laikytas *p* < 0,05.

REZULTATAI

Abu neurovizualiniai tyrimai (KT ir MRT) atlikti 56 (77%) pacientams, vien tik KT – 17 (23%). Išeminiai galvos smegenų židiniai konstatuoti 52 ligoniams (71%), pakitimų KT ir MRT tyrimuose nerasta 21 (29%) pacientui, iš jų 12 buvo atlikta tik KT. Pagal radinius pacientai buvo suskirstyti į 3 grupes: 1) lakūniniai infarktai arba norma (LIN; N = 32), 2) teritoriniai-emboliniai infarktai (TEI; N = 19), 3) paribinių zonų infarktai (PZI; N = 22). Kadangi lakūniniai infarktai dažniausiai vystosi dėl smulkiųjų kraujagyslių pažeidimo, o ne dėl VMA stenozės sąlygotos embolizacijos arba hipoperfuzijos, ligoniai su šia patologija buvo išskirti į atskirą grupę (LIN), juos apjungiant kartu su tais, kuriems

1 lentelė. Vazomotorinis reaktyvumas pacientų grupėse pagal galvos smegenų išeminius pažeidimus.

	VMR		Porinių imčių t-testas
	Simptominė pusė	Asimptominė pusė	
LIN (N = 32)	52,78 ± 16,21	59,97 ± 13,64	p = 0,010
TEI (N = 19)	47,84 ± 14,30	50,56 ± 15,90	p = 0,751
PZI (N = 22)	39,05 ± 12,59	46,78 ± 18,51	p = 0,030

Pateiktos vidutinės reikšmės ir (±) standartiniai nuokrypiai.

VMR – vazomotorinis reaktyvumas, LIN – lakūninių infarktų / be pakitimų grupė, TEI – teritorinių-embolinių infarktų grupė, PZI – paribinių zonų infarktų grupė.

2 lentelė. Vazomotorinio reaktyvumo sutrikimo laipsniai simptominėje pusėje pacientų grupėse pagal galvos smegenų išeminius pažeidimus.

VMR	LIN (N = 32)	TEI (N = 19)	PZI (N = 22)
66% (norma arba lengvas sutrikimas)	8 (25%)	3 (16%)	0 (0%)
39–66% (vidutinis sutrikimas)	19 (59%)	11 (58%)	13 (59%)
38% (sunkus sutrikimas)	5 (16%)*	5 (26%)	9 (41%)*

* – p < 0,05. Pateikti absoliutūs skaičiai ir procentai.

VMR – vazomotorinis reaktyvumas, LIN – lakūninių infarktų / be pakitimų grupė, TEI – teritorinių-embolinių infarktų grupė, PZI – paribinių zonų infarktų grupė.

3 lentelė. Tranzitorinės hiperemijos santykis pacientų grupėse pagal galvos smegenų išeminius pažeidimus.

	Pakitimai galvos smegenyse (N = 61)		
	LIN (N = 27)	TEI (N = 15)	PZI (N = 19)
THS	1,25 ± 0,17*	1,22 ± 0,31	1,11 ± 0,13*

* – p < 0,005. Pateiktos vidutinės reikšmės ir (±) standartiniai nuokrypiai.

THS – tranzitorinės hiperemijos santykis, LIN – lakūninių infarktų / be pakitimų grupė, TEI – teritorinių-embolinių infarktų grupė, PZI – paribinių zonų infarktų grupė.

4 lentelė. Vazomotorinis reaktyvumas ir tranzitorinės hiperemijos santykis pacientų grupėse pagal VMA stenozės laipsnį simptominėje pusėje.

	70–79% (N = 13)	80–89% (N = 10)	90–99% (N = 50)
VMR	55,46 ± 15,44	53,10 ± 11,00	44,10 ± 15,23
THS	1,41 ± 0,24	1,30 ± 0,17	1,12 ± 0,14

Pateiktos vidutinės reikšmės ir (±) standartiniai nuokrypiai.

VMR – vazomotorinis reaktyvumas, THS – tranzitorinės hiperemijos santykis.

5 lentelė. Neuroradiologinių pakitimų galvos smegenyse pasiskirstymas, atsižvelgiant į priešingos pusės VMA pažeidimo laipsnį ir intrakranijinių stenozė buvimą.

	LIN (N = 32)	TEI (N = 19)	PZI (N = 22)
Kontralateralinė 0–69% stenozė (N = 51)	24 (75,0%)	13 (68,4%)	14 (63,6%)
Kontralateralinė 70–99% stenozė (N = 16)	7 (21,9%)	5 (26,3%)	4 (18,2%)
Kontralateralinė okliuzija (N = 6)	1 (3,1%)	1 (5,3%)	4 (18,2%)
Intrakranijinės stenozės 50% (N = 11)	1 (4,8%)	1 (5,3%)	9 (40,9%)

Pateikti absoliutūs skaičiai ir procentai.

LIN – lakūninių infarktų / be pakitimų grupė, TEI – teritorinių-embolinių infarktų grupė, PZI – paribinių zonų infarktų grupė.

6 lentelė. Vazomotorinis reaktyvumas ir tranzitorinės hiperemijos santykis pacientų grupėse pagal intrakranijinių stenozė buvimą.

	Intrakranijinės stenozės [-]	Intrakranijinės stenozės [+]	Porinių imčių t-testas
VMR	49,15 ± 13,85 (N = 48)	39,67 ± 15,70 (N = 11)	p = 0,085
THS	1,20 ± 0,21 (N = 41)	1,15 ± 0,20 (N = 10)	p = 0,487

Pateiktos vidutinės reikšmės ir (±) standartiniai nuokrypiai.

VMR – vazomotorinis reaktyvumas, THS – tranzitorinės hiperemijos santykis.

židinių pažeidimų nenustatyta. Jei KT/MRT nustatytas embolinis infarktas (-ai), bet nebuvo „paribinių zonų“ pakitimų, pacientas buvo priskiriamas TEI grupei, nepaisant lakūninių židinių buvimo. Analogiškai, jei KT/MRT rastas paribinių zonų infarktas (-ai), pacientas priskirtas PZI grupei, nepaisant lakūninių židinių ir / ar teritorinių-embolinių infarktų radimo. Intrakranijinės stenozės rastos 11 pacientų. Intrakranijinėms stenozėms priskirtos slankstelių arterijų intrakranijinių segmentų, pamatinės arterijos, VSA, VMA sifono stenozės. Stenozinių pakitimų užpakalinėje ir priekinėje smegenų arterijoje nerasta.

Tiriant ligonių intrakranijinę kraujotaką TKD metodu su kvėpavimo mėginiais, nustatytas VMR kiekybiškai skyrėsi tarp vienos ir kitos pusės: simptominiame pusėje VMR sudarė $47,36 \pm 15,64$ ($N = 73$), asimptominėje – $54,00 \pm 16,50$ ($N = 65$). Lyginant puses, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas (porinių imčių t-testas; $p = 0,001$). Tačiau VMR rezultatai rodo, kad esant sunkaus laipsnio VMA stenozėi VMR sutrikimas dažnai yra abipus (ir vienos, ir kitos pusės VMR vidurkiai atitinka vidutiniame VMR sutrikimo laipsniui). Vertinant rezultatus atskirose grupėse, ryškiausias VMR sutrikimas rastas PZI grupėje, pataloginės VMA pusėje (1 lentelė).

Lyginant VMR rezultatus atskirų grupių simptominiame pusėje, PZI grupės VMR statistiškai patikimai skyrėsi nuo kitų grupių: $p = 0,002$, lyginant LIN su PZI, ir $p = 0,043$, lyginant TEI su PZI (nepriklausomų imčių t-testas). Tačiau tarp LIN ir TEI simptominių pusių VMR patikimai nesiskyrė ($p = 0,278$). Tai rodo, kad esant VMA sunkaus laipsnio stenozėi smegenų kraujagyslių reaktyvumo sutrikimas patologijos pusėje gali būti svarbus veiksnys vystytis hipoperfuziniams paribinių zonų smegenų infarktais.

Siekdami įvertinti, kokio laipsnio VMR sutrikimai vyravo esant skirtingiems galvos smegenų išeminiams pažeidimams, atlikome VMR rezultatų analizę pacientų grupėse pagal galvos smegenų struktūrinius pažeidimus, nustatytus neurovizualiniais tyrimais (2 lentelė).

Iš 2 lentelės duomenų matyti, kad kur kas didesnė procentinė dalis ligonių su PZI, lyginant su LIN grupe, turėjo sunkaus laipsnio VMR sutrikimą (chi-kvadrato testas; $p < 0,05$). VMR sunkaus sutrikimo dažnis PZI ir TEI grupėse (atitinkamai 41% ir 26%) taip pat skyrėsi, bet neįgijo statistinio patikimumo dėl nedidelio tiriamųjų skaičiaus. Be to, likę PZI grupės pacientai turėjo vidutinio laipsnio VMR sutrikimą, ir tarp jų nepasitaikė nė vieno, kuriam būtų rastas normalus VMR ar tik lengvo laipsnio VMR sutrikimas.

12 iš 73 pacientų BMA-komp testas buvo neinformatyvus. 5 pacientams BMA nepavyko užspausti dėl anatomicinių kaklo ypatumų. 7 ligoniams, nors BMA buvo užspaus-ta sėkmingai, VSA kraujotakos greitis nesikeitė, kadangi VSA buvo pilnai maitinama iš kitų baseinų – priešingos VMA arba vertebrobasilinio, o pataloginės VMA tėkmė nebeturėjo apčiuopiamos reikšmės VSA kraujotakai. Statistinėje analizėje naudoti 61 paciento simptominiame pusės BMA-komp testų rezultatai. Vertinant visų pacientų BMA-komp rezultatus, apskaičiuotas vidutinis THS sudarė $1,2 \pm 0,21$. Simptominiame pusės THS vidutinės reikšmės ($\pm SD$) atskirose pacientų grupėse pateikiamos 3 lentelėje.

Lyginant THS tarp atskirų grupių, statistiškai patikimas skirtumas gautas tik tarp LIN ir PZI ($p < 0,005$). Skirtumas tarp PZI ir TEI THS rodiklių irgi yra akivaizdus ir neįgyja statistinio reikšmingumo greičiausiai tik dėl nedidelio skaičiaus tiriamųjų abiejose grupėse ($p = 0,170$). Lyginant LIN ir TEI, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp THS verčių taip pat negauta ($p = 0,686$).

Pagal THS rezultatus daugelio pacientų SKA rezervai formaliai laikytini pakankamais, kadangi THS $> 1,10$. Sumažėjusio THS reikšmės ($< 1,10$) gautos: PZI grupėje – 9 pacientams iš 19 (47,4%), TEI – 5 iš 15 (33,4%), o LIN – tik 3 iš 27 (11%) (statistiškai patikimas skirtumas tarp PZI ir LIN grupių: chi-kvadrato testas, $p < 0,01$). Tai rodo, kad atliekant BMA-komp mėginį SKA sutrikimas dažniau nustatomas pacientams, turintiems paribinių zonų išeminius pažeidimus.

Ryšiui tarp SKA rodiklių, gaunamų skirtingais TKD metodais (naudojant kvėpavimo mėginius ir BMA kompresijos testą), įvertinti apskaičiuotas Pearsono koreliacijos koeficientas r tarp simptominiame pusės VMR ir THS. Gauta nestipri, tačiau statistiškai patikima koreliacija: $r = 0,340$ ($p = 0,004$).

4 lentelėje pateikiamos VMR ir THS vidutinės reikšmės ($\pm SD$) pacientų grupėse pagal VMA stenozės laipsnį. Rezultatai rodo, kad 90–99% grupės VMR statistiškai patikimai mažesnis už 70–79% grupės VMR rodiklį ($p < 0,05$). Tarp 70–79% ir 80–89% grupių reikšmingo VMR skirtumo negauta. THS skirtumas tarp 90–99% grupės ir abiejų kitų yra dar ryškesnis ir statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$, lyginant 90–99% su 70–79% ir 90–99% su 80–89% grupėmis). Šios lentelės rezultatai įtikinamai rodo, kad SKA sutrikimas ryškėja, didėjant VMA stenozės laipsniui. Tai nustatoma abiem TKD funkciniais testais.

5 lentelėje pateikiamas galvos smegenų struktūrinių išeminių pažeidimų pasiskirstymas tarp ligonių, priklausomai nuo kitų galvos smegenų arterijų būklės. Išskirtos pacientų grupės pagal priešingos pusės (asimptominės) VMA būklę (0–69% stenozė; 70–99% stenozė; okliuzija). Čia taip pat matome, kokie struktūriniai pažeidimai galvos smegenyse pasitaikė, esant MRA/KTA patvirtintoms hemodinamiškai reikšmingoms (50%) intrakranijinių arterijų stenozėms. Akivaizdžiai vyraujantis insultų tipas, kai yra intrakranijinė stenozė – ne trombozinis ar embolinis (LIN arba TEI – po 1 atvejį), kaip būtų galima tikėtis, bet hipoperfuzinis paribinių zonų infarktas (PZI buvo patvirtinti 9 iš 11 pacientų, kuriems rastos intrakranijinės stenozės).

Norėdami įvertinti, ar dažni PZI, esant sunkios VMA stenozės ir intrakranijinės stenozės kombinacijai, nėra susiję su SKA sutrikimu ir ribotais smegenų perfuzijos rezervais, palyginome VMR ir THS rodiklius tarp pacientų, kuriems yra arba nėra intrakranijinių stenozių (6 lentelė).

Pacientų grupėse, suskirstytose pagal intrakranijinių stenozių buvimą, THS skiriasi nereikšmingai, tačiau VMR – pakankamai ryškiai ($p < 0,1$): pacientų, kuriems nustatytos intrakranijinės stenozės, VMR mažesnis, vadinasi, ir SKA galimybės silpnesnės. Statistiniam reikšmingumui pasiekti reikėtų didesnio pacientų skaičiaus.

REZULTATŲ APTARIMAS

Ligoniams, turintiems sunkaus laipsnio VMA stenozę, KT ir / arba MRT tyrimais dažniausiai nustatomi teritoriniai-emboliniai ir paribinių zonų infarktai. Teritoriniai-emboliniai išeminiai galvos smegenų pažeidimai susiję su embolizacija iš širdies, VMA okliuzija, VMA disekacija arba embolizacija iš aterosklerozinės plokštelės miego arterijose. Paribinių zonų infarktai atsiranda blogiausiai krauju aprūpinamose galvos smegenų vietose – sandūroje tarp dviejų skirtingų arterijų kraujotakos baseinų, pvz., tarp vidurinės ir priekinės smegenų arterijų, arba tarp vidurinės ir užpakalinės smegenų arterijų baseinų. Paribinių zonų infarkto dažna priežastis yra pažeistosios galvos smegenų vietos užsitęsusi ar pagilėjusi hipoperfuzija, pvz., kai yra baseiną maitinančios arterijos stenozė arba okliuzija ir prisideda AKS (kartu ir SPS) kritimas [16]. Lakūniniams infarktams atsirasti svarbesni kiti mechanizmai – arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, išplitusi aterosklerozė. Šie patologiniai procesai pažeidžia smulkiąsias arterijas, kurių spindis < 200 μm. Jose vystosi lipohialinozė ir okliuzija dėl vietiskai padidėjusio kraujo krešėjimo [23]. Pati VMA patologija *per se* tiesioginio patogenezinio ryšio su lakūniniais infarktais neturi.

Taigi VMA patologijos nulemtų galvos smegenų išeminių pažeidimų patogenezė yra nevienalytė. Pastaruoju metu manoma, kad ir VMA sąlygoti neurologiniai klininiai simptomai, ir KT/MRT tyrimais nustatomi išeminiai židiniai galvos smegenyse atsiranda dėl abiejų patogenezinių mechanizmų (smegenų hipoperfuzijos ir embolizacijos). Tačiau, ko gero, svarbesnis vaidmuo tenka hemodinamikos pakitimams ir cerebrinės autoreguliacijos sutrikimams [16, 24]. Galvos smegenų kraujotakos patofiziologiniai pokyčiai, kuriuos nulemia hemodinamiškai reikšminga karotidinė stenozė, tyrinėjami palyginti neseniai ir nėra pakankamai išaiškinti, todėl iki šiol lieka daug neatsakytų svarbių klausimų, pvz., ar galima, esant VMA stenozei, insulto rizikos veiksniu laikyti ultragarsiniais metodais nustatytą SKA sutrikimą (t.y., ar SKA sutrikimas yra reikšmingas kliniškai); ar SKA sutrikimas labiau siejasi su kuria nors išeminio insulto rūšimi; ar skiriasi SKA būklė esant simptominei arba asimptominei VMA stenozei; kokie veiksniai labiausiai sutrikdo SKA ir pan.

Mūsų atliktas tyrimas patvirtino, kad pacientų, kurie yra neseniai persirgę išeminiiais galvos smegenų kraujotakos sutrikimais ir turi VMA sunkaus laipsnio stenozę, VMR dažnai būna sutrikęs, ypač VMA patologijai atitinkančiame karotidiniame baseine. Gauti rezultatai rodo, kad SKA dažniau būna sutrikusi ligoniams, kuriems neuroradiologiniais tyrimais randami PZI. Pastarųjų atsiradimą gali sąlygoti sunkaus laipsnio miego arterijų pažeidimas ir apsauginių smegenų kraujotakos rezervų nepakankamumas. Šiai nuomonei neprieštarauja ir mūsų darbo rezultatai. Iš patvirtinto ryšio tarp sutrikusios SKA (mūsų darbe nustatytos TKD metodu), intrakranijinių stenozė ir

dažnesnių PZI (patvirtintų KT/MRT tyrimais) galima teigti, kad nevisavertė SKA yra susijusi su apsunkinta, nestabili smegenų perfuzija ir silpnesne smegenų apsauga, ypač susiaurėjusios VMA baseine ir ties juo esančiose paribinėse zonose. Pacientų, kuriems nustatomas SKA sutrikimas, galvos smegenys yra labiau pažeidžiamos, mažėjant SPS, svyruojant AKS, mažėjant širdies išmetamajam tūriui ir cirkuliuojančiam kraujo kiekiui, progresuojant kitų ekstrakranijinių ar intrakranijinių arterijų patologijai – galime teigti, kad SKA sutrikimas yra kliniškai reikšmingas, nes didina insulto riziką. Šie mūsų tyrimo rezultatai atitinka anksčiau atliktų tyrimų duomenis [3, 16, 25, 26]. Svarbu paminėti, kad dalis pacientų, kuriems buvo nustatyti PZI, turėjo pakankamai gerą VMR. Tai galėtų būti paaiškinama, kad VMR gerėja, bėgant laikui. Y. Hasegawa ir kt. (1992) nustatė, kad didžiąjai daliai pacientų, turinčių VMA okliuziją, galvos smegenų kraujagyslių dilatacinės savybės ženkliai pagerėja, tiriant pacientus po vienerių metų nuo pradinio įvertinimo. Tarp turinčiųjų abipusę VMA okliuziją SKA pagerėjo kur kas mažesnei daliai pacientų [27].

E. B. Ringelstein ir kt. (1988) tyrė pacientų, turinčių vienos ar abiejų VMA okliuziją, vazomotorinį reaktyvumą. Šiame darbe buvo sudaryta kontrolinė grupė iš 40 asmenų. Tiriant kontrolinius asmenis buvo nustatytos normalaus VMR reikšmės ($85,63 \pm 15,96\%$). Pacientų grupėje buvo išskirti VMR sutrikimo laipsniai: lengvas 66%, vidutinis 39–65% ir sunkus 38% [3], kuriuos mes panaudojome ir šiame darbe. SKA sutrikimas buvo ryškesnis pacientams, turintiems PZI, nei esant emboliniais, lakūniniams infarktams ar nesant išeminių židinių galvos smegenyse. Mūsų darbe tiriamieji pacientai turėjo ne VMA okliuziją, bet sunkaus laipsnio, hemodinamiškai reikšmingą simptominę VMA stenozę vienoje arba abiejose pusėse. Tačiau SKA sutrikimo ryšys su žymiai didesne hipoperfuzinių insultų rizika taip pat pasitvirtino. Kita svarbi tendencija, kuri išryškėjo tiriant pacientus – SKA rezervai blogėja, didėjant VMA stenozės laipsniui (nuo 70 iki 99%) simptominėje pusėje.

Įdomūs ir gana netikėti mūsų darbo SKA ir hipoperfuzinių infarktų radiniai tarp pacientų, kuriems yra kombinuota VMA ir intrakranijinių arterijų patologija. Autoreguliacijos rodiklių rezultatai rodo, kad bent jau VMR yra labiau sutrikęs pacientams, kuriems nustatytos intrakranijinių arterijų stenozės. Turinčiųjų intrakranijines stenozes blogesniais SKA rezervais galima aiškinti ir tarp jų dažnesnius PZI. Galime daryti prielaidą, kad intrakranijinės stenozės blogina kolateralinės kraujotakos galimybes, todėl jau esant VMA sunkaus laipsnio patologijai smegenų hipoperfuzija yra sunkesnė, dažnai sąlygojanti smegenų infarktų atsiradimą paribinėse zonose. Literatūros šaltinių, aptariančių intrakranijinių stenozė ryšį su autoreguliacijos sutrikimais, yra nedaug. C. Haubrich ir kt. (2003) ir X. P. Gong ir kt. (2006) savo moksliniuose darbuose nustatė dinaminės autoreguliacijos ir smegenų arteriolių funkcijos sutrikimus, esant VSA stenozei arba okliuzijai [28, 29]. Autoriai daro prielaidą, kad SKA sutrikimas, kaip papildomas kriterijus greta kitų insulto rizikos veiksnių,

suteikia galimybę išskirti pacientų grupę, kuri turi didesnę riziką pakartotiniams smegenų kraujotakos sutrikimams išsivystyti. Tačiau šiuose darbuose neminima ekstrakranijinių VMA būklė. Todėl mūsų darbe užčiuoptą kombinuotos ekstrakranijinės ir intrakranijinės arterinės patologijos įtaką SKA būklei ir ryšį su išeminio insulto patogenezės variantais reikėtų patikrinti didesniuose ir specialiai tam tikslui skirtuose tyrimuose.

R. P. White ir kt. (1997) vertino ligonių, turinčių ryškų VMA pažeidimą, autoreguliacijos indeksą. Autoriai nustatė, kad VMA stenozę ar okliuziją turinčių pacientų autoreguliacinis indeksas yra žymiai mažesnis, lyginant su kontroline grupe [7]. H. S. Markus ir kt. (2001) savo darbo išvadoje teigė, kad pacientams, turintiems VMA okliuziją ir asimptominę miego arterijos stenozę, sunkus SKA sutrikimas padidina riziką susirgti pakartotiniais išeminiais smegenų kraujotakos sutrikimais [30]. Mes, tirdami pacientus su VMA sunkaus laipsnio simptomine stenoze, patvirtinome dažną SKA sutrikimą, ryškesnę patologinę VMA pusėje, tačiau neturėjome galimybės įvertinti SKA įtakos atokių insultų rizikai, kadangi pagal dabartinius tarptautinius algoritmus sunkaus laipsnio simptominės karotidinės stenozės gydymas chirurginiu būdu. Nurodoma, kad po KEA autoreguliacijos indekso reikšmės pagerėja [7], tačiau mes šiame darbe to netyrėme. G. H. Visser ir kt. atliktas darbas išaiškino, kad ligoniams, turintiems sunkaus laipsnio VMA stenozę, CO₂ reaktyvumo sutrikimas liudija ne tik nepakankamą kolateralinių arterijų funkciją, bet ir galvos smegenų metabolizmo sutrikimą, nustatomą magnetinio rezonanso spektrometrijos būdu [31].

BMA-komp testas dažnai naudojamas TKD metu, siekiant nustatyti Vilizijaus rato būklę, įvertinti kolateralinių buvimą ir jų funkcionavimą, kai yra ekstrakranijinių ir intrakranijinių arterijų obstrukcija. Be to, BMA-komp gali būti pakankamai informatyvus, nustatant SKA rezervus [21, 32, 33]. P. Smielewski ir kt. (1996) duomenimis, metodiškai tiksliai ir standartizuotai atliekant BMA-komp testą ir vertinant VSA kraujotakos pokyčius, gauti rezultatai tikslumu nenusileidžia acetazolamido ir CO₂ mėginiais, o prieinamumu, pigumu bei atlikimo greičiu – juos pralenkia [21]. Retkarčiais BMA-komp mėginys gali sukelti trumpalaikius smegenų hipoperfuzijos reiškinis ar širdies ritmo sutrikimus (dažniausiai bradikardiją ar trumpalaikę asistoliją dėl karotidinio sinuso hiperjautrumo). Aprašyti keli embolinio insulto atitrūkusia aterosklerozine plokšte atvejais [34, 35]. Literatūroje nėra pakankamai duomenų apie šio testo taikymą vertinant SKA, kai yra sunkaus laipsnio VMA stenozė. Tikėtina, kad daugelis tyrėjų vengia atlikti BMA-komp mėginį dėl rizikos sukelti jatrogeninį embolinį insultą. GUSL Klinikinės fiziologijos skyriuje 2004 m. sausio mėn. – 2005 m. liepos mėn. TKD tyrimu buvo ištirti 183 pacientai, persirgę išeminiais galvos smegenų kraujotakos sutrikimais ir turintys sunkaus laipsnio VMA stenozę. Tik 7 iš 183 ligonių (3,8%) TKD tyrimo metu, atliekant BMA-komp mėginį, buvo registruoti asimptominiai mikroemboliniai signalai. Svarbu paminėti, kad 6 pacientams iš minėtų 7 mikroembolai taip pat registruoti ir spontaniš-

kai, dar prieš BMA-komp, todėl priežastinį ryšį tarp BMA kompresijos ir mikroembolizacijos patvirtinti sunku [36].

Lietuvoje paskelbta labai mažai darbų, liečiančių SKA ypatumus VMA patologijos atvejais. D. Jatužis savo disertaciniame darbe (1999) tyrė ir lygino pacientų, turinčių VMA stenozę > 70% arba okliuziją ir kontrolinės grupės asmenų intrakranijinių arterijų kraujotaką. Vazoreaktyvumui įvertinti buvo atliekama TKD su BMA-kt funkciniais mėginiais; kvėpavimo mėginiai nebuvo naudojami [37]. Kontrolinėje grupėje THS svyravo nuo 1,13 iki 1,75; vidutinė vertė – $1,35 \pm 0,12$ [38]. THS < 1,10 rastas 34 pacientams iš 50 (68,0%). Tačiau mūsų tyrime šis sutrikimas nustatytas mažesnei daliai pacientų – 17 iš 61 (28%). Nors BMA-komp atlikimo metodika iš esmės nesiskyrė, viena iš galimų THS skirtumo priežasčių – nevienodi tiriamųjų atrankos kriterijai, nes šiame darbe buvo tiriami pacientai tik su karotidinėmis stenozėmis ir tik su neseniais VMA stenozės klinikiniais pasireiškimais.

Remiantis mūsų rezultatais, galima daryti išvadą, kad SKA įvertinimas gali būti įdomus ne tik moksliniu požiūriu (toliau tiriant VMA patologijos sukeltų klinikinių sindromų patogenezinius mechanizmus), bet prasmingas ir klinikinei praktikai (jei padėtų identifikuoti ligonius su VMA stenoze, kuriems insulto pavojus yra ypač didelis ir todėl reikalingas skubesis gydymo taktikos pasirinkimas). Kartu su mikroembolinių signalų diagnostika VMR ir THS ultragarsinis įvertinimas papildė VMA patologijos neinvazinių tyrimų arsenalą, kuris leidžia tiksliau ir saugiau įvertinti konkretaus paciento intrakranijinės kraujotakos būklę ir pirmojo arba pakartotinio insulto riziką.

Iš šio tyrimo sunku tvirtai teigti, kuris iš TKD funkcinių mėginių – THS ar kvėpavimo mėginiai – yra geresnis (patikimesnis, saugesnis). Abu jie yra patogūs klinikinėje praktikoje, nereikalauja papildomos įrangos ar medikamentų, atliekami įprastinės diagnostinės TKD metu ir gali sėkmingai vienas kitą papildyti. Jų patikimumui palyginti reikėtų specialaus darbo, lyginančio abu neinvazinius TKD funkcinius metodus su „auksiniu standartu“. Tokiais standartiniais tyrimais pretenduoja būti smegenų perfuzijos įvertinimas fotonų emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT) metodu arba TKD su intravenine vazodilatoriaus acetazolamido infuzija. Deja, abu jie yra palyginti brangūs ir bent jau Lietuvoje mažai ar visai neprieinami. Todėl pigus ir pakankamai patikimas neinvazinis TKD metodas turėtų neabejotinai pranašumų, vertinant SKA būklę VMA obstrukcijos ir kitos smegenų perfuziją veikiančios patologijos atvejais.

Gauta:
2006 08 31

Priimta spaudai:
2006 09 15

Literatūra

1. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 161–92.
2. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, et al. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries

- using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12: 15–21.
3. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, et al. Noninvasive assessment of CO₂-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 1988; 19: 963–9.
 4. Park CW, Sturzenegger M, Douville CM, et al. Autoregulatory response and CO₂ reactivity of the basilar artery. *Stroke* 2003; 34: 34–9.
 5. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F. Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology* 1986; 36: 861–3.
 6. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. AHA Prevention Conference IV: stroke – risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–17.
 7. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 1997; 28: 1340–4.
 8. Mohr JP, Pessin MS. Extracranial carotid artery disease. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, eds. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill Livingstone, 1986; 293–336.
 9. Schroeder T. Hemodynamic significance of internal carotid artery disease. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 353–72.
 10. Wechsler LR, Kistler JP, Davis KR, et al. The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke* 1986; 17: 714–8.
 11. Marshall RS, Rundek T, Sproule DM, et al. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbod dioxide inhalation in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke* 2003; 34: 945–9.
 12. Kjällman L, Blomstrand C, Holm J, et al. Patients with low stump pressure and possible pressure fall in the middle cerebral artery during carotid surgery may be identified preoperatively by transcranial Doppler. *Eur Neurol* 1995; 35: 259–63.
 13. Klijn CJM, Kappelle LJ, Tulleken CAF, et al. Symptomatic carotid artery occlusion: a reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997; 28: 2084–93.
 14. Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral flow reactivity. *J Neurosurg* 1993; 79: 483–9.
 15. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, et al. Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1995; 21: 338–44.
 16. Rovira A, Grive E, Rovira A, et al. Distribution territories and causative mechanisms of ischaemic stroke. *Eur Radiol* 2005; 15: 416–26.
 17. Ringelstein EB, Stogbauer F. Border zone infarcts. In: Bogousslavsky J, Caplan LR, eds. *Strokes syndromes*. Cambridge University Press, 2001; 564–82.
 18. Ringelstein EB. A practical guide to transcranial Doppler sonography. In: Weinberger J, ed. *Noninvasive imaging of cerebrovascular disease*. New York: Alan R Liss, 1989; 75–121.
 19. Otis SM, Ringelstein EB. The transcranial Doppler examination: principles and applications of transcranial Doppler sonography. In: Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR, eds. *Neurosonology*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996; 113–28.
 20. DeWitt LD, Rosengart A, Teal PA. Transcranial Doppler ultrasonography: normal values. In: Babikian VL, Wechsler LR, eds. *Transcranial Doppler ultrasonography*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993; 29–38.
 21. Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, et al. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke* 1996; 27: 2197–203.
 22. Jatužis D, Zachrisson H, Blomstrand C, et al. Evaluation of posterior cerebral artery blood flow by transcranial Doppler sonography: value and risk of common carotid artery compression. *Journal of Clinical Ultrasound* 2000; 28: 452–60.
 23. de Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke* 2002; 33: 2072–6.
 24. Del Sette M, Eliasziw M, Streifler JY, et al. Internal border-zone infarction: a marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET) Group. *Stroke* 2000; 3: 631–6.
 25. Reinhard M, Muller T, Roth M, et al. Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion-cerebral autoregulation dynamics and collateral flow pattern. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145: 1053–60.
 26. Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001; 124: 457–67.
 27. Hasegawa Y, Yamaguchi T, Tsuchiya T, et al. Sequential change of hemodynamic reserve in patients with major cerebral artery occlusion or severe stenoses. *Neuroradiology* 1992; 34: 15–21.
 28. Haubrich C, Kruska W, Diehl RR, et al. Dynamic autoregulation testing in patients with middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 2003; 34: 1881–5.
 29. Gong XP, Li Y, Jiang WJ, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation in middle cerebral artery stenosis. *Neurol Res* 2006; 28: 76–81.
 30. Markus HS, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001; 124: 457–67.
 31. Visser GH, van der Grond J, van Huffelen AC, et al. Decreased transcranial Doppler carbon dioxide reactivity is associated with disordered cerebral metabolism in patients with internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 252–60.
 32. Hetzel A, von-Reutern GM, Wernz MG, et al. The carotid compression test for therapeutical occlusion of the internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 194–9.
 33. Cavill G, Simpson EJ, Mahajan P. Factors affecting assessment of cerebral autoregulation using the transient hyperaemic response test. *Br J Anaesth* 1998; 81: 317–21.
 34. Beal MF, Park TS, Fisher M. Cerebral atheromatous embolism following carotid sinus pressure. *Arch Neurol* 1981; 38: 310–2.
 35. Khaffaf N, Karnik R, Winkler W-B, et al. Embolic stroke by compression maneuver during transcranial Doppler sonography. *Stroke* 1994; 25: 1056–7.
 36. Zuromskis T, Watterholm R, Lindqvist FJ, et al. Prevalence of microemboli in symptomatic carotid artery disease: a transcranial Doppler study before carotid endarterectomy (įsīūstas spaudai).
 37. Jatužis D. Galvos smegenų kraujotakos pokyčiai ir klinika esant ekstrakranijinių miego arterijų obstrukcijai. *Neurologijos seminarai* 1999; 3(7): 51–9.
 38. Jatužis D. Įvairaus amžiaus žmonių galvos smegenų kraujotakos TKD rodiklių normatyvai. *Neurologijos seminarai* 1999; 3(7): 43–50.

T. Žuromskis, D. Jatužis, D. Gedvilas, D. Obelienienė, R. Volkman

DISTURBANCE OF CEREBRAL AUTOREGULATION AND NEURORADIOLOGICAL CHANGES IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH HIGH GRADE CAROTID STENOSIS

Summary

Background and aims: severe stenosis (>70%) of internal carotid artery (ICA) might be of hemodynamic relevance and interact with cerebral autoregulation (CA). CA impairment in patients with carotid stenosis may be related to increased risk for stroke. However, relationship of CA impairment with clinical symptoms, grade of ICA stenosis, and ischemic cerebral lesions are usually underestimated. This study was aimed at evaluating CA in patients with symptomatic high grade ICA stenosis using transcranial Doppler (TCD) with functional tests. We also investigated deficient CA relation with any particular type of ischemic stroke, grade of ICA stenosis, and intracranial arterial stenoses.

Methods: 80 symptomatic patients with high grade ICA stenosis (70–99%) were investigated before carotid endarterectomy. Cerebral ischemic lesions were evaluated by MRI and/or CT scan, and patients were grouped in 3 subgroups according to findings: 1) lacunar infarctions/no lesions (LIN), 2) territorial-embolic infarctions (TEI), and 3) low-flow (watershed) infarctions (LFI). Severity of ICA stenosis was partitioned into 70–79%, 80–89% and 90–99% subgroups according to intrastenotic systolic (Vsyst) and diastolic velocities and Vsyst ICA/Vsyst CCA ratio. Presence of intracranial stenosis 50% was determined by MRA or CTA. Intracranial circulation was investigated by PMD

100 (Spencer Technologies, USA) TCD machine. CA was evaluated by means of TCD with functional tests: breath holding/hyperventilation and proximal common carotid artery compression (compCCA) test. Vasomotor reactivity (VMR) and transient hyperemic ratio (THR) were calculated and used to assess autoregulatory response.

Results: VMR was significantly reduced in symptomatic side (47.36 ± 15.64 , $N=73$) comparing with asymptomatic side (54.00 ± 16.50 , $N=65$; $p=0.001$). VMR values on ICA symptomatic side differ in the subgroups by ischemic lesions as well: LIN 52.78 ± 16.21 , TEI 47.84 ± 14.30 , LFI 39.05 ± 12.59 (LIN vs. LFI $p=0.002$; TEI vs. LFI $p=0.043$). Mean THR on symptomatic side was 1.20 ± 0.21 , and THR mean values in subgroups were: LIN 1.25 ± 0.17 ; TEI 1.22 ± 0.31 ; LFI 1.11 ± 0.13 (LIN vs. LFI $p=0.004$). The increase of grade of stenosis results in higher impairment of CA. The difference of VMR and THR comparing 70–79% and 90–99% ICA stenosis subgroups was statistically significant ($p<0.05$ and $p<0.001$, respectively). VMR and THR values were correlated significantly (Pearson's $r=0.340$; $p=0.004$). Majority of patients (9 out of 11) with combined severe carotid and intracranial stenoses had watershed LFI.

Conclusions: CA is impaired in majority of patients with symptomatic high grade ICA stenosis particularly on symptomatic side and in cases of ICA stenosis >90%. Severe impairment of VMR is more frequent in patients with low flow (watershed) infarctions. Presence of combined extracranial and intracranial (>50%) stenosis is associated with higher risk of low flow (watershed) infarctions.

Keywords: cerebral autoregulation, carotid stenosis, stroke, hypoperfusion, low flow infarction, transcranial Doppler, vasomotor reactivity, transient hyperemic ratio.