

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη 24ωρων καταγραφών της αρτηριακής πίεσης σε υποομάδες ασθενών με υπερτασικής αιτιολογίας αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Γ. Τσιβγούλης¹
Κ. Σπέγγος¹
Ε. Μανιός²
Ε. Κορομπόκη²
Ι. Σπηλιοπούλου²
Β. Ζης¹
Κ. Βέμμος²
Ν. Ζακόπουλος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση κενοχωριωδών εγκεφαλικών εμφράκτων και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Συμβάλλει όμως και στην αθηροσκλήρωση των μεγάλων αγγείων προκαλώντας ισχαιμικά έμφρακτα αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να μελετήσει συγκριτικά τις παραμέτρους που προκύπτουν από την 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε υποομάδες ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) σχετιζόμενα αιτιοπαθογενετικά με την αρτηριακή υπέρταση και σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου. *Μεθοδολογία.* Διενεργήθηκαν 24ωρες καταγραφές της ΑΠ σε 249 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ (79 ασθενείς με αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας έμφρακτο, 92 με κενοχωριώδη έμφρακτα, 78 με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) και σε 80 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Στις περιπτώσεις όπου η νυκτερινή πτώση της συστολικής ΑΠ ήταν μικρότερη του 10% θεωρήθηκε ότι υφίσταται παθολογική κirkάδια μεταβλητότητα της ΑΠ. Η συσχέτιση των εξεταζόμενων παραμέτρων με την εκδήλωση των διαφόρων υποτύπων ΑΕΕ μελετήθηκε με τη βοήθεια αναλύσεων πολλαπλής παλινδρόμησης. *Αποτελέσματα.* Η ποσοστιαία κατανομή ασθενών με παθολογική κirkάδια μεταβλητότητα της ΑΠ και στις 3 υποομάδες των ΑΕΕ ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου. Η παθολογική κirkάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίασε συσχέτιση με την εκδήλωση αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας εμφράκτου (Odds Ratio: 2.353, 95% όρια εμπιστοσύνης: 1.213-4.564, $p=0.011$), κενοχωριώδους εμφράκτου (Odds Ratio: 2.172, 95% όρια εμπιστοσύνης: 1.168-4.042, $p=0.014$) και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (Odds Ratio: 2.957, 95% όρια εμπιστοσύνης: 1.420-6.161, $p=0.004$) ανεξάρτητα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου, τις συμβατικές μετρήσεις ΑΠ και τις υπόλοιπες παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ των ασθενών. *Συμπεράσματα.* Η παθολογική κirkάδια μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται ανεξάρτητα με την εκδήλωση αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας εμφράκτου, κενοχωριώδους εμφράκτου και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είναι λοιπόν δυνατό να αποτελέσει μη επεμβατικό μέσο εκτίμησης του κινδύνου εκδήλωσης ενός συγκεκριμένου υποτύπου ΑΕΕ σε υπερτασικούς ασθενείς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον πιο συχνό τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλι-

¹ Νευρολογική και

² Θεραπευτική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

κού επεισοδίου (ΑΕΕ)¹. Συσχετίζεται με την εκδήλωση ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών, καθώς και ισχαιμικών ΑΕΕ κενοχωριώδους ή αθηροθρομβωτικού τύπου².

Η υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) προκαλεί λιποϋαλίνωση του αρτηριακού τοιχώματος των τελικών διατρηαινουσών αρτηριών του εγκεφάλου οδηγώντας σε χρόνια φάση είτε στην απόφραξή τους, είτε στο σχηματισμό μικροανευρυσμάτων. Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι σε ασθενείς με χρόνια αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) οι λιποϋαλινωτικές διατρηαίνουσες τελικές αρτηρίες θα μπορούσαν είτε να αποφραχθούν και να προκαλέσουν κενοχωριώδες εμφράκτο ή να ραγούν προκαλώντας ενδοεγκεφαλική αιμορραγία³. Υπέρ της παραπάνω υπόθεσης συνηγορεί και το γεγονός ότι η εντόπιση των κενοχωριωδών εμφράκτων είναι πανομοιότυπη με αυτή των ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών υπερτασικής αιτιολογίας.

Η ΑΥ έχει συσχετισθεί με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας⁴ και της σκληρίας του τοιχώματος των καρωτίδων⁵. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα συστολικής και διαφορικής πίεσης (πίεση παλμού) αποτελούν ισχυρούς επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών⁶, την αύξηση του βαθμού στένωσης⁷ και τέλος την εξέλκωση και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες⁸, που με τη σειρά τους μπορούν να προκαλέσουν αθηροθρομβωτικού τύπου ΑΕΕ.

Οι μετρήσεις της ΑΠ με σφυγμομανόμετρο αποτελούν τη βασική μέθοδο διάγνωσης της νόσου και μέσο ελέγχου της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Σειρά συγκριτικών μελετών έχουν αποδείξει ότι οι τιμές ΑΠ που λαμβάνονται με σφυγμομανόμετρο είναι σαφώς υψηλότερες από τις καταγραφόμενες με τη βοήθεια κινητής συσκευής αυτόματης καταγραφής^{9,10}. Το γεγονός ότι η μέτρηση της ΑΠ με σφυγμομανόμετρο μπορεί να αποδειχτεί λιγότερο αξιόπιστη σε σύγκριση με την 24ωρη καταγραφή, μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στο σύνδρομο της λευκής μπλούζας¹¹. Θα πρέπει επιπλέον να ληφθεί υπόψη η μεγάλη διακύμανση των τιμών της ΑΠ κατά τη μέτρηση με σφυγμομανόμετρο. Η μεταβλητότητα αυτή των τιμών της ΑΠ επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, το βάρος, το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, το είδος της εργασίας και τη συναισθηματική φόρτιση του ασθενούς^{9,10}. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί κι ο ρόλος που παίζει η κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ, η οποία σχετίζεται με τη μείωση του τόνου του συ-

μπαθητικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου¹².

Η μέτρηση της ΑΠ με τα αυτοματοποιημένα συστήματα καταγραφής σε περιπατητικά άτομα δεν προκαλεί αντίδραση συναγερού και αντανακλαστική αύξηση της πίεσης και της καρδιακής συχνότητας^{9,10}. Επιπλέον, οι 24ωρες καταγραφές είναι σχετικά ακριβείς, αναπαραγωγίμες και αντιπροσωπευτικές των διακυμάνσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου¹³. Η αξιοπιστία των μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής και η συνεχής βελτίωση των συστημάτων από τεχνικής σκοπιάς καθιστούν την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής διερεύνησης υπερτασικών ασθενών¹⁴.

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι σε σύγκριση με τις κλασικές μετρήσεις ΑΠ με σφυγμομανόμετρο, οι 24ωρες τιμές ΑΠ συνδέονται πιο στενά με τη βλάβη στα όργανα-στόχους. Πέραν αυτών η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ μας επιτρέπει να διαχωρίσουμε τους ασθενείς με φυσιολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ, (dippers), από τους ασθενείς με παθολογική μεταβλητότητα της ΑΠ (nondippers)^{9,10,15}. Φαίνεται επίσης ότι η παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται με την εκδήλωση ΑΕΕ. Έχει ήδη περιγραφεί ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της ελαττωμένης πτώσης της νυκτερινής ΑΠ και της ύπαρξης σιωπηλών μικροϊσχαιμικών εμφράκτων ή μικροϊσχαιμικής λευκοεγκεφαλοπάθειας¹⁶. Επιπλέον, ασθενείς με ΑΕΕ παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ σε σύγκριση με ασθενείς της ομάδας ελέγχου¹⁷. Η μειωμένη νυκτερινή πτώση της ΑΠ έχει τέλος συσχετισθεί με την εκδήλωση κενοχωριώδους εμφράκτου σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁸⁻²⁰. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι τα παραπάνω δεδομένα αφορούν ασθενείς της Κίτρινης Φυλής, ενώ υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που να τεκμηριώνουν τις παραπάνω συσχετίσεις σε ασθενείς της Καυκάσιας Φυλής.

Δεδομένου ότι δεν έχει μέχρι στιγμής μελετηθεί η πιθανή συσχέτιση της παθολογικής κιρκάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ με τις διάφορες υποομάδες ΑΕΕ, στις οποίες η υπέρταση αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετήσει τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής ΑΠ (ημερήσιες και νυκτερινές τιμές ΑΠ, κιρκάδια μεταβλητότητα ΑΠ) μεταξύ υποομάδων ΑΕΕ που σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την υπέρταση (αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ, κενοχωριώδη ΑΕΕ, ενδοεγκεφαλική αιμορ-

ραγία) και σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΕΕ (ομάδα ελέγχου).

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Πληθυσμός της μελέτης

Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από διαδοχικούς ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ. Οι ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ ταξινομήθηκαν με βάση τα κριτήρια TOAST σε 4 υποομάδες ανάλογα με τον υποκείμενο παθογενετικό μηχανισμό²¹: (1) αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ, (2) καρδιοεμβολικά ΑΕΕ, (3) κενοχωριώδη ΑΕΕ και (4) ισχαιμικά ΑΕΕ αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.

Από το ιστορικό και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών αναζητήθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την εκδήλωση ΑΕΕ: (1) ηλικία, (2) φύλο, (3) δείκτης σωματικού βάρους, (4) αρτηριακή υπέρταση, (5) σακχαρώδης διαβήτης, (6) κάπνισμα, (7) υπερχοληστερολαιμία, (8) κατανάλωση αλκοόλ, (9) ιστορικό στεφανιαίας νόσου, (10) ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή άλλης καρδιακής αρρυθμίας, (11) ιστορικό βαλβιδοπάθειας, (12) ιστορικό ενδοκαρδίτιδας, (13) ιστορικό μυοκαρδίτιδας και (14) ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, η κλινική βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο και κατά τη διενέργεια της 24ωρης καταγραφής ΑΠ εκτιμήθηκε με βάση την τροποποιημένη κλίμακα αναπηρίας Rankin (εύρος 0-6, 0=καμία αναπηρία, 6=θάνατος).

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν ασθενείς που πληρούσαν όλα τα ακόλουθα κριτήρια: (1) κοσηλεία λόγω πρωτοεμφανιζόμενου αθηροθρομβωτικού ΑΕΕ ή κενοχωριώδους ΑΕΕ ή πρωτοπαθούς ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας· (2) καυκάσια Φυλή· (3) απεικόνιση των κενοχωριωδών εμφράκτων με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Τέλος, στην ομάδα ελέγχου συμπεριλήφθηκαν υπερτασικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ ή εγκατεστημένου ΑΕΕ.

Οι συμβατικές μετρήσεις της ΑΠ έγιναν με υδραγυρικό σφυγμομανόμετρο. Οι συστολικές και διαστολικές τιμές καθορίζονταν από την πρώτη και πέμπτη φάση των ήχων Korotkoff. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων ο ασθενής παρέμενε καθιστός με το χέρι του αναπαυτικά τοποθετημένο στο ύψος της καρδιάς. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε 24ωρη αυτόματα ταλαντομετρική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τις

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Υπερτασικής Εταιρείας⁹. Για την καταγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα συνεχούς καταγραφής ΑΠ Spacelabs 90217 Ambulatory Blood Pressure Monitor (Spacelabs Inc., Redmond, Washington). Η περιχειρίδα τοποθετούνταν γύρω από το μη επικρατές άκρο στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Στους ασθενείς με ΑΕΕ η περιχειρίδα τοποθετήθηκε στο μη παρετικό άνω άκρο, λόγω της συσχέτισης της τυχόν σπαστικότητας με υψηλότερες τιμές και μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ²². Σε όλους τους ασθενείς η ακρίβεια των τριών πρώτων ταλαντομετρικών μετρήσεων ελέγχθηκε με τη βοήθεια σφυγμομανόμετρου. Στην περίπτωση που μία συμβατική μέτρηση με το σφυγμομανόμετρο διέφερε της αντίστοιχης ταλαντομετρικής περισσότερο από 5 mmHg, η 24ωρη καταγραφή δεν λαμβανόταν υπόψη και ο ασθενής αποκλειόταν από τη μελέτη. Οι μετρήσεις της ΑΠ επαναλαμβάνονταν αυτόματα κάθε 15 λεπτά. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν τουλάχιστον 3 έγκυρες μετρήσεις ανά ώρα. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν 72 ως 96 ζεύγη τιμών συστολικής και διαστολικής ΑΠ, καθώς και 72 ως 96 τιμές καρδιακής συχνότητας προκειμένου να υπολογισθούν οι παράμετροι της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Ως ημερήσιες μετρήσεις ορίστηκαν όλες εκείνες οι οποίες καταγράφηκαν το χρονικό διάστημα μεταξύ 6:00 π.μ και 10:00 μ.μ. Ως νυκτερινές μετρήσεις ορίστηκαν όλες εκείνες οι οποίες καταγράφηκαν το χρονικό διάστημα μεταξύ 10:00 μ.μ και 6:00 π.μ. Ο βαθμός της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ υπολογίστηκε ως εξής^{19,20}:

$$\left[\frac{\text{μέση ημερήσια τιμή} - \text{μέση νυκτερινή τιμή}}{\text{μέση ημερήσια τιμή}} \right] \times 100$$

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας ορίστηκε ως η σταθερά απόκλιση της μέσης ημερήσιας τιμής της καρδιακής συχνότητας για κάθε ασθενή ξεχωριστά²³. Ο βαθμός της νυκτερινής πτώσης της καρδιακής συχνότητας υπολογίστηκε ως εξής²⁴:

$$\left[\frac{\text{μέση ημερήσια τιμή} - \text{μέση νυκτερινή τιμή}}{\text{μέση ημερήσια τιμή}} \right] \times 100$$

Οι ασθενείς σύμφωνα με το βαθμό της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ χωρίστηκαν σε 2 ομάδες²⁴: ασθενείς με φυσιολογική κινράδια μεταβλητότητα της ΑΠ (νυκτερινή πτώση της συστολικής ΑΠ <10%), ασθενείς με παθολογική κινράδια μεταβλητότητα της ΑΠ (νυκτερινή πτώση της συστολικής ΑΠ ≥10%).

Τόσο οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου, όσο και οι ασθενείς με ΑΕΕ έλαβαν οδηγίες να κοιμούνται ή να μένουν ξαπλωμένοι κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 10:00 μ.μ και 6:00 π.μ, ενώ κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 6:00 π.μ και 10:00 μ.μ τους συνεστήθη να κινούνται και να συνεχίσουν κανονικά τις καθημερινές δραστηριότητες τους²⁵. Επιπλέον τους συνεστήθη να αποφύγουν να κοιμηθούν κατά τις απογευματινές ώρες. Όσοι ασθενείς δεν κοιμήθηκαν ή δεν παρέμειναν ξαπλωμένοι κατά τη διάρκεια των νυκτερινών μετρήσεων εξαιρέθηκαν της μελέτης.

Στατιστική ανάλυση

Για τη σύγκριση ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ δύο ή περισσότερων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test ή η δοκιμασία ANOVA (analysis of variance) αντίστοιχα. Κατά τη σύγκριση ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων με τη δοκιμασία ANOVA χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni για τη διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων. Για τη σύγκριση ενός ποιοτικού χαρακτηριστικού μεταξύ δύο ή περισσότερων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Σε περίπτωση που η μικρότερη αναμενόμενη τιμή των παρατηρήσεων ήταν μικρότερη του 5 χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fischer (Fischer's exact test). Η ανάλυση τύπου ANCOVA χρησιμοποιήθηκε για τις τιμές ΑΠ των ασθενών (συστολική ΑΠ, διαστολική ΑΠ, πίεση παλμού).

Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις παλινδρόμησης (univariate and multivariate logistic regression analyses) χρησιμοποιήθηκαν για τη συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών, των αγγειακών παραγόντων κινδύνου και των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής ΑΠ με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ. Στις αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας η τιμή $p < 0.1$ για να ανιχνευθούν οι μεταβλητές εκείνες που ήταν υποψήφιες για εισαγωγή στο μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης, έτσι ώστε να περιοριστεί κατά το δυνατό ο κίνδυνος στατιστικού σφάλματος τύπου II. Στην τελική πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας η τιμή $p < 0.05$. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc, version 10.0 for Windows).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από 79 ασθενείς με αθηροθρομβωτικό έμφρακτο, 92 ασθενείς με κενοχωριώδες έμφρακτο, 78 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 80 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερχοληστερολαιμίας και της στεφανιαίας νόσου διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των 4 υποομάδων ασθενών. Δεν καταγράφηκαν όμως μεταξύ τους στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συμβατικές και 24ωρες καταγραφές ΑΠ σε υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Οι τιμές των συμβατικών μετρήσεων της συστολικής και διαστολικής ΑΠ δεν παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων. Αντίθετα και στις 3 υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ καταγράφηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες τιμές νυκτερινής και διαστολικής ΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, η μεταβλητότητα των τιμών της καρδιακής συχνότητας ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στις 3 υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η σύγκριση των συμβατικών μετρήσεων και των 24ωρων καταγραφών ΑΠ δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 υποομάδων ασθενών με ΑΕΕ.

Στον πίνακα 3 καταγράφονται οι τιμές της κωκιάδας μεταβλητότητας της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας στις υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Στις υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά μικρότερες τιμές της νυκτερινής πτώσης της συστολικής και διαστολικής ΑΠ, καθώς και της καρδιακής συχνότητας, σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Οι 4 υποομάδες διέφεραν στατιστικώς σημαντικά όσον αφορά τη συχνότητα ασθενών με παθολογική κωκιάδα μεταβλητότητα της ΑΠ (nondipping status: νυκτερινή πτώση συστολικής ΑΠ < 10%). Στην εικόνα 1 απεικονίζεται η ποσοστιαία κατανομή ασθενών με παθολογική κωκιάδα μεταβλητότητα της ΑΠ στις 3 υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Το 50% της ομάδας ελέγχου παρουσίαζε παθολογική κωκιάδα μεταβλητότητα

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου σε υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου

Μεταβλητές	Αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (n=79)	Κενοχωριώδη έμφρακτα (n=92)	Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (n=78)	Ομάδα Ελέγχου (n=80)	p value
<i>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</i>					
Ηλικία (έτη)	66,5 (9,3)	65,0 (9,6)	64,3 (10,4)	63,3 (7,5)	0,200
Φύλο (άνδρες)	57 (72,2)	69 (75,0)	58 (74,4)	53 (66,3)	0,585
ΔΣΒ (χγμ/τ.μ)	27,2 (2,9)	26,9 (3,1)	26,4 (3,7)	26,7 (3,0)	0,482
<i>Παράγοντες κινδύνου</i>					
Υπέρταση	56 (70,9)	76 (82,6)	58 (74,4)	59 (73,8)	0,305
Σακχαρώδης Διαβήτης	22 (27,8)	27 (29,3)	11 (14,1)	14 (17,5)	0,045
Υπερχοληστερολαιμία	31 (39,2)	26 (28,6)	13 (16,7)	22 (27,5)	0,019
Κάπνισμα	31 (39,2)	34 (37,0)	29 (37,2)	23 (28,8)	0,521
Κατανάλωση αλκοόλ	7 (8,9)	5 (5,4)	9 (11,5)	8 (10,0)	0,475
Στεφανιαία νόσος	21 (26,6)	12 (13,2)	7 (9,0)	15 (18,8)	0,020

Η συντομογραφία ΔΣΒ αντιστοιχεί στο δείκτη σωματικού βάρους, ο οποίος μετράται σε χιλιόγραμμα/τετραγωνικό μέτρο (χγμ/τ.μ). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται οι τιμές της σταθερής απόκλισης. Οι μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται τα ποσοστά επί τοις εκατό.

Πίνακας 2. Συμβατικές και 24ωρες καταγραφές της αρτηριακής πίεσης σε υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου

Παράμετροι	Αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (ΑΘΗ) (n=79)	Κενοχωριώδη έμφρακτα (ΚΕΝ) (n=92)	Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (ΕΕΑ) (n=78)	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) (n=80)
<i>Συμβατικές μετρήσεις</i>				
ΣΑΠ (mmHg) *	153,4 (13,3)	154,8 (14,9)	155,5 (18,4)	148,7 (13,1)
ΔΑΠ (mmHg) *	89,1 (9,7)	91,8 (9,9)	92,6 (13,9)	88,8 (11,3)
<i>24ωρες μετρήσεις</i>				
ΣΑΠ (mmHg) †	136,9 (17,3)	136,1 (15,3)	140,2 (19,4)	131,8 (13,2)
ΔΑΠ (mmHg) **	80,6 (10,1)	81,1 (10,2)	85,4 (14,3)	77,9 (8,8)
ΚΣ (σφύξεις/λεπτό) ††	71,5 (10,9)	71,1 (9,6)	73,7 (11,5)	68,4 (9,8)
Μεταβλητότητα ΚΣ (σφύξεις/λεπτό) ***	8,9 (3,1)	8,7 (2,6)	8,1 (3,2)	11,4 (4,9)
<i>Ημερήσιες μετρήσεις</i>				
ΣΑΠ (mmHg) *	139,5 (17,7)	139,2 (14,9)	142,5 (18,9)	136,4 (13,7)
ΔΑΠ (mmHg) †††	82,8 (10,9)	83,8 (10,1)	87,2 (14,1)	81,0 (9,4)
ΚΣ (σφύξεις /λεπτό) *	73,8 (11,6)	73,5 (9,8)	75,4 (11,5)	72,0 (10,8)
<i>Νυκτερινές μετρήσεις</i>				
ΣΑΠ (mmHg) #	131,8 (18,1)	130,5 (17,7)	136,2 (21,9)	123,5 (13,4)
ΔΑΠ (mmHg) ##	76,3 (10,5)	75,4 (11,4)	81,8 (15,7)	70,8 (9,3)
ΚΣ (σφύξεις/λεπτό) ***	67,6 (10,5)	67,0 (10,3)	71,5 (16,1)	62,5 (9,9)

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΚΣ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα αντίστοιχα.

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται οι σταθερές απόκλισης των μέσων τιμών των μεταβλητών.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με ανάλυση τύπου ANOVA με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni για τη διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων

* Οι συγκρίσεις των τιμών αρτηριακής πίεσης μεταξύ όλων των ομάδων δεν ανέδειξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ($p > 0.05$).

† ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p = 0.007$, ** ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0.001$, †† ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p = 0.009$, *** ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0.001$; ΕΝ έναντι ΟΕ $p < 0.001$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p < 0.001$, ††† ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p = 0.004$, # ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0.001$; ΚΕΝ έναντι ΟΕ $p = 0.048$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p = 0.038$, ## ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0.001$; ΚΕΝ έναντι ΟΕ $p = 0.049$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p = 0.041$

Πίνακας 3. Κιρκάδια μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας σε υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ και σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου

Παράμετροι	Αθηροθρομβωτικά έμφρακτα (ΑΘΗ) (n=79)	Κενοχωριώδη έμφρακτα (ΚΕΝ) (n=92)	Ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες (ΕΕΑ) (n=78)	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) (n=80)
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (%)*	5,3 (3,6-7,0)	6,3 (4,9-7,8)	4,5 (3,1-6,0)	9,5 (8,5-10,4)
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (%)†	7,5 (5,6-9,5)	8,9 (7,1-10,7)	6,4 (4,6-8,3)	12,5 (10,9-14,0)
Νυκτερινή πτώση ΚΣ (%)**	7,1 (5,4-8,9)	7,8 (6,4-9,3)	5,0 (2,6-7,4)	12,9 (10,9-14,9)
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ ††	54 (68,4)	63 (68,5)	59 (75,6)	40 (50,0)

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΚΣ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα αντίστοιχα. Η νυκτερινή πτώση της ΣΑΠ, ΔΑΠ και της ΚΣ μετράται σε εκατοστιαίες μονάδες (%).

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται οι τιμές των 95% ορίων εμπιστοσύνης. Οι μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται τα ποσοστά επί τοις εκατό.

* ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0,001$; ΚΕΝ έναντι ΟΕ $p = 0,008$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p < 0,001$

† ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0,001$; ΚΕΝ έναντι ΟΕ $p = 0,029$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p = 0,001$

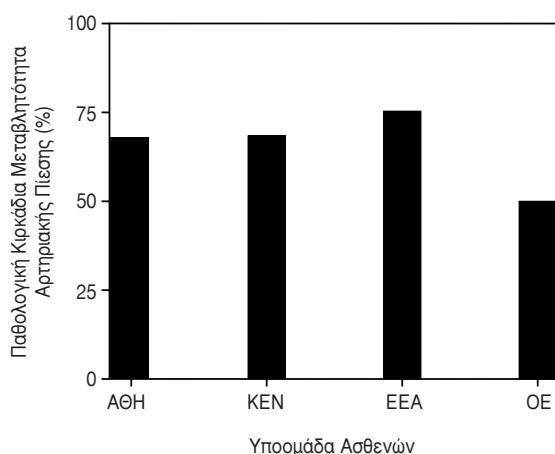
** ΕΕΑ έναντι ΟΕ $p < 0,001$; ΚΕΝ έναντι ΟΕ $p = 0,049$; ΑΘΗ έναντι ΟΕ $p = 0,025$

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με ανάλυση τύπου ANOVA με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni για τη διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων

†† $p = 0,005$. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με ανάλυση τύπου χ^2 .

της ΑΠ, ενώ οι ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ή κενοχωριώδες έμφρακτο και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία παρουσίαζαν μεγαλύτερη συχνότητα παθολογικής κιρκάδιας μεταβλητότητας (68.4 % - 68.5 % - 75.0 %).

Σε ότι αφορά την κιρκάδια μεταβλητότητα της



Εικ. 1. Οι υποομάδες ΑΘΗ, ΚΕΝ, ΕΕΑ και ΟΕ αντιστοιχούν στις ομάδες ασθενών με αθηροθρομβωτικό έμφρακτο, κενοχωριώδες έμφρακτο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και στην ομάδα ελέγχου. Στην εικόνα απεικονίζεται η ποσοστιαία κατανομή ασθενών με παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα σε κάθε υποομάδα (δοκιμασία $\chi^2 = 12.725$, $p = 0.005$).

ΑΠ και λαμβάνοντας υπόψη τη θέση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, δε διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ποικίλης εντόπισης παρεγχυματικό αιμάτωμα. Αντίθετα οι ασθενείς με πολλαπλά κενοχωριώδη έμφρακτα παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες τιμές νυκτερινής πτώσης συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς με μονήρες κενοχωριώδες έμφρακτο (Πίν. 4). Επιπρόσθετα το ποσοστό των ασθενών με πολλαπλά κενοχωριώδη έμφρακτα που παρουσίαζαν παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν στατιστικώς σημαντικά ($p = 0.001$) υψηλότερο (90.6 %) σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό μεταξύ των ασθενών με μονήρες κενοχωριώδες έμφρακτο (56.7 %).

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής ΑΠ με την εκδήλωση αθηροθρομβωτικού εμφράκτου σε πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου έγινε στατιστική προσαρμογή των συσχετίσεων ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου. Η παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίασε ανεξάρτητη και στατιστικώς σημαντική ($p = 0.011$) συσχέτιση με την αύξηση της πιθανότητας αθηροθρομβωτικού εμφράκτου κατά 135.3% (95% ΟΕ: 21.3%-356.4%).

Πίνακας 4. Κιρκάδια μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε υποομάδες ασθενών με κενοχωριώδεις έμφρακτο.

Παράμετροι 24ωρης καταγραφής	Μονήρες κενοχωριώδεις Έμφρακτο (n=60)	Πολλαπλά κενοχωριώδη Έμφρακτα (n=32)	p value
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (%)*	8,9% (7,3%-10,6%)	3,3% (1,4%-5,2%)	<0,001
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (%)*	10,4% (9,4%-13,4%)	6,5% (4,0%-9,0%)	0,004
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ †	34 (56,7)	29 (90,6)	0,001

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η νυκτερινή πτώση της ΣΑΠ και της ΔΑΠ μετράται σε μονάδες επί τοις εκατό. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται οι τιμές των 95% ορίων εμπιστοσύνης. Οι μη συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές, ενώ εντός της παρένθεσης αναγράφονται τα ποσοστά επί τοις εκατό.

* Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με ανάλυση τύπου ANOVA με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni για τη διενέργεια πολλαπλών συγκρίσεων.

† Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με ανάλυση τύπου χ^2 .

Πίνακας 5. Συσχέτιση των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης με τον κίνδυνο εκδήλωσης αθηροθρομβωτικού εμφράκτου στην πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης

Παράμετροι Αρτηριακής Πίεσης	Odds Ratio (95% OE)	p value
Συμβατική ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,011 (0,965-1,059)	0,652
Συμβατική ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,024 (0,996-1,054)	0,101
24ωρη ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,012 (0,991-1,033)	0,274
24ωρη ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,040 (0,989-1,093)	0,131
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,082 (0,978-1,197)	0,085
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,001 (0,928-1,079)	0,983
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ	2,353 (1,213-4,564)	0,011

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση.

Ο υπολογισμός των Odds Ratio με τα αντίστοιχα 95% όρια εμπιστοσύνης (95% OE) έγινε χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου ως ομάδα αναφοράς.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης έγινε στατιστική προσαρμογή των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών της αρτηριακής πίεσης και της εκδήλωσης αθηροθρομβωτικού εμφράκτου για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου των ασθενών.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής ΑΠ με την εκδήλωση κενοχωριώδους εμφράκτου σε πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου έγινε στατιστική προσαρμογή ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου. Η παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίασε ανεξάρτητη και στατιστικώς σημαντική ($p=0.014$) συσχέτιση με την αύξηση της πιθανότητας κενοχωριώδους εμφράκτου κατά 117.2 % (95% OE: 16.8%-404.2%).

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής ΑΠ με την εκδήλωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου έγινε στατιστική προ-

σαρμογή ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου. Η παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίασε ανεξάρτητη και στατιστικώς σημαντική ($p=0.004$) συσχέτιση με την αύξηση της πιθανότητας κενοχωριώδους εμφράκτου κατά 195.7 % (95% OE: 42.0%-516.1%).

Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής ΑΠ με τις υποομάδες κενοχωριωδών εμφράκτων (μονήρες κενοχωριώδεις έμφρακτο έναντι πολλαπλών κενοχωριωδών εμφράκτων) σε πολύ-παραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου έγινε στατιστική προσαρμογή ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου και τα απεικονιστικά ευρήματα. Η

Πίνακας 6. Συσχέτιση των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης με τον κίνδυνο εκδήλωσης κενοχωριώδους εμφράκτου στην πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης

Παράμετροι Αρτηριακής Πίεσης	Odds Ratio (95% ΟΕ)	p value
Συμβατική ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,007 (0,975-1,041)	0,652
Συμβατική ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,002 (0,957-1,047)	0,978
24ωρή ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,029 (0,993-1,066)	0,098
24ωρή ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,042 (0,978-1,067)	0,975
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,084 (0,981-1,201)	0,073
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,005 (0,923-1,082)	0,989
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ	2,172 (1,168-4,042)	0,014

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Ο υπολογισμός των Odds Ratio με τα αντίστοιχα 95% όρια εμπιστοσύνης (95% ΟΕ) έγινε χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου ως ομάδα αναφοράς.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης έγινε στατιστική προσαρμογή των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών της αρτηριακής πίεσης και της εκδήλωσης κενοχωριώδους εμφράκτου για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου των ασθενών.

Πίνακας 7. Συσχέτιση των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης με τον κίνδυνο εκδήλωσης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας στην πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης

Παράμετροι Αρτηριακής Πίεσης	Odds Ratio (95% ΟΕ)	p value
Συμβατική ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,016 (0,988-1,044)	0,262
Συμβατική ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,004 (0,967-1,042)	0,852
24ωρή ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,049 (1,000-1,100)	0,049
24ωρή ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,005 (0,971-1,042)	0,763
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,143 (1,058-1,235)	0,001
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,034 (0,985-1,086)	0,173
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ	2,957 (1,420-6,161)	0,004

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Ο υπολογισμός των Odds Ratio με τα αντίστοιχα 95% όρια εμπιστοσύνης (95%ΟΕ) έγινε χρησιμοποιώντας την ομάδα ελέγχου ως ομάδα αναφοράς.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης διενεργήθηκε στατιστική προσαρμογή των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών της αρτηριακής πίεσης και της εκδήλωσης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου των ασθενών.

Πίνακας 8. Συσχέτιση των παραμέτρων της συμβατικής και 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης με τις υποομάδες κενοχωριωδών εμφράκτων (μονήρες κενοχωριώδεις έμφρακτο έναντι πολλαπλών κενοχωριωδών εμφράκτων) στην πολυπαραγοντική ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης

Παράμετροι Αρτηριακής Πίεσης	Odds Ratio (95% ΟΕ)	p value
Συμβατική ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,029 (0,980-1,079)	0,244
Συμβατική ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,004 (0,967-1,042)	0,852
24ωρή ΣΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,032 (0,972-1,096)	0,298
24ωρή ΔΑΠ (ανά αύξηση κατά 1 mmHg)	1,005 (0,971-1,042)	0,763
Νυκτερινή πτώση ΣΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,171 (1,071-1,280)	0,002
Νυκτερινή πτώση ΔΑΠ (ανά ελάττωση κατά 1%)	1,027 (0,939-1,112)	0,561
Παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ	6,188 (1,622-23,612)	0,008

Οι συντομογραφίες ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούν στη συστολική αρτηριακή πίεση και διαστολική αρτηριακή πίεση. Ο υπολογισμός των Odds Ratio με τα αντίστοιχα 95% όρια εμπιστοσύνης (95% ΟΕ) έγινε χρησιμοποιώντας την ομάδα ασθενών με μονήρες κενοχωριώδεις έμφρακτο ως ομάδα αναφοράς.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης διενεργήθηκε στατιστική προσαρμογή των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών της αρτηριακής πίεσης και της εκδήλωσης πολλαπλών έναντι μονήρους κενοχωριώδους εμφράκτου για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου και τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα των ασθενών.

παθολογική κιοκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσίασε ανεξάρτητη και στατιστικώς σημαντική ($p = 0.008$) συσχέτιση με την αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης πολλαπλών κενοχωριωδών εμφράκτων (OR: 6.188, 95% OE: 1.622-23.612).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν μικρότερες τιμές νυκτερινής πτώσης της συστολικής και διαστολικής ΑΠ και στις 3 υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ (αθηροθρομβωτικό έμφρακτο, κενοχωριώδες έμφρακτο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επίσης, η παθολογική κιοκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ (νυκτερινή πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης $< 10\%$) συσχέτισθηκε με την εκδήλωση και των 3 υποτύπων ΑΕΕ ανεξάρτητα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου, τις συμβατικές μετρήσεις και τις υπόλοιπες παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ των ασθενών. Τέλος, στους ασθενείς με πολλαπλά κενοχωριώδη έμφρακτα καταγράφηκαν μικρότερες τιμές νυκτερινής πτώσης της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με μονήρη κενοχωριώδη έμφρακτα.

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν και επεκτείνουν τα δεδομένα άλλων μελετών που κατέγραψαν μια αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ της παθολογικής κιοκάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ και της εκδήλωσης ΑΕΕ^{17,26}. Ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί συγκριτικά οι μεταβολές της κιοκάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ σε ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους ΑΕΕ. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση της παθολογικά ελαττωμένης πτώσης της νυκτερινής ΑΠ και της εκδήλωσης ή του κινδύνου εκδήλωσης κενοχωριώδους εμφράκτου σε ασθενείς της Κανκάσιας¹⁸ και της Κίτρινης Φυλής²⁰. Αντίστοιχη μελέτη σε ασθενείς με αθηροθρομβωτικό έμφρακτο δεν έχει διενεργηθεί προς το παρόν, ενώ μόνο δύο εργασίες από την Ιαπωνία διερεύνησαν τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής ΑΠ στην υποομάδα ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Πιο συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί μια σημαντικά μικρότερη πτώση των νυκτερινών τιμών ΑΠ σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εντοπισμένη στο θάλαμο ή στη γέφυρα σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Δεν καταγράφηκε όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία εντοπισμένη στα

βασικά γάγγλια ή στο φλοιό και των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Στη διαφορά αυτή στηρίχθηκε λοιπόν η υπόθεση ότι η παθολογική κιοκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί συνέπεια μιας εγκεφαλικής βλάβης συγκεκριμένης εντόπισης και δε σχετίζεται με το ιστορικό ή τη βαρύτητα της υπέρτασης²⁴. Σε αντίθεση με τα παραπάνω σε μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη παρακολούθησης αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παθολογικής κιοκάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ και του κινδύνου εκδήλωσης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, επιτρέποντας στους ερευνητές να υποστηρίξουν ότι η παθολογική κιοκάδια μεταβλητότητα δε συνιστά το επακόλουθο μιας εγκεφαλικής βλάβης, αλλά απεναντίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας¹⁹.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένες μεθοδολογικές διαφορές σε σχέση με τις προηγούμενες εργασίες. Ενώ οι παλαιότερες μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς της Κίτρινης ή της Μαύρης Φυλής, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν αποκλειστικά ασθενείς της Κανκάσιας Φυλής. Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφερθεί ότι οι Κανκάσιοι παρουσίαζαν μεγαλύτερου εύρους ελάττωση των νυκτερινών τιμών της ΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς της Κίτρινης Φυλής²⁷. Επιπρόσθετα σε όλες τις προηγούμενες μελέτες εξετάστηκαν οι παράμετροι της 24ωρης καταγραφής ΑΠ χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός αναπηρίας των ασθενών με ΑΕΕ. Στην παρούσα μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με βαριά υπολειμματική αναπηρία (μη περιπατητικοί ασθενείς), δεδομένου ότι το εύρος της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ είναι μόλις 5% σε ασθενείς που μένουν κλινήρεις κατά τη διάρκεια της ημέρας σε αντίθεση με τους περιπατητικούς ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν πτώση της νυκτερινής ΑΠ της τάξης του 15%²⁸. Τέλος, στην παρούσα μελέτη διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης για να διερευνηθεί κατά πόσο η συσχέτιση της παθολογικής κιοκάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ με την εκδήλωση ενός συγκεκριμένου υποτύπου ΑΕΕ είναι ανεξάρτητη από την εντόπιση της εγκεφαλικής βλάβης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου των ασθενών, σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες όπου είχαν απλώς συγκριθεί οι παράμετροι της 24ωρης καταγραφής ΑΠ σε ασθενείς με ΑΕΕ και σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου^{17,20,24}.

Τα ευρήματα μας ενισχύουν την ήδη επικρατούσα άποψη ότι η παθολογική κιοκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με

την εκδήλωση βλαβών στα όργανα-στόχους (καρδιά, νεφροί, εγκέφαλος) των υπερτασικών ασθενών^{14,16}. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με την υπόθεση πολλών ερευνητών ότι οι βλάβες στα όργανα-στόχους είναι πιο εκτεταμένες στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν υψηλές τιμές ΑΠ σε όλη τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν παθολογικές τιμές ΑΠ μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας^{9,10}.

Θεωρείται ότι η παθολογική αυτή κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ αντικατοπτρίζει τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε υπερτασικούς ασθενείς. Μεταξύ υπερτασικών ασθενών με παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ έχει διαπιστωθεί αδυναμία καταστολής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια της νύκτας²⁹ και αυξημένη διεγερσιμότητα των α1 αδρενεργικών υποδοχέων³⁰. Οι μικρότερες τιμές της νυκτερινής πτώσης της καρδιακής συχνότητας σε όλες τις υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου που καταγράψαμε στην παρούσα μελέτη βρίσκονται σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις. Επιπλέον, οι ελαττωμένες τιμές μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και στις 3 υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ενισχύουν την υπόθεση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις υποομάδες ασθενών με ΑΕΕ που σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την υπέρταση. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαταραγμένη λειτουργία των αντανακλαστικών ρύθμισης της ΑΠ, η οποία αποδεδειγμένα συσχετίζεται με μικρότερη διακύμανση των τιμών της καρδιακής συχνότητας³¹.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω θα μπορούσε να υποτεθεί ότι κεντρικές διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος εμποδίζουν την ελάττωση της ΑΠ σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της νύκτας, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό επιτάχυνση των δομικών αλλοιώσεων των τελικών εγκεφαλικών αρτηριδίων. Οι αλλοιώσεις αυτές οδηγούν είτε μέσω λιποϋαλίνωσης και απόφραξης του αυλού των διατιτραϊνών αρτηριδίων στο σχηματισμό κενοχωριωδών εμφράκτων, είτε μέσω της ρήξης μικροανευρυσμάτων στην εκδήλωση ενδοεγκεφαλικών αιμορραγιών.

Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης που αφορούν τις 24ωρες καταγραφές ΑΠ των α-

σθενών, θα πρέπει να επισημανθούν μερικοί παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ που ορίστηκαν ως ποσοτικές μεταβλητές. Με τον τρόπο αυτό δεν κατέστη δυνατό να ληφθεί υπόψη ούτε η διάρκεια έκθεσης του ασθενούς στους παράγοντες αυτούς, ούτε και ο αριθμός των τσιγάρων ή η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλωνόταν από κάθε ασθενή σε ημερήσια βάση. Επίσης, η πιθανή συνύπαρξη του συνδρόμου της υπνικής άπνοιας (sleep apnea syndrome) σε ορισμένους ασθενείς με ΑΕΕ ή στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν διερευνήθηκε. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι παράμετροι της 24ωρης καταγραφής ΑΠ επηρεάζονται από το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας³². Δεδομένης λοιπόν της απουσίας κλινικών και παρακλινικών στοιχείων σχετικά με το ενδεχόμενο συνύπαρξης του συνδρόμου αυτού, δεν κατέστη δυνατή η εισαγωγή και αυτού του πιθανού συγγυτικού παράγοντα στα μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης. Επιπρόσθετα, η τυχόν συσχέτιση των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ με την έκταση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ή του αθηροθρομβωτικού εμφράκτου δε διενεργήθηκε λόγω της μη καταγραφής των ανωτέρω νευροαπεικονιστικών δεδομένων. Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης επιτρέπει μόνο τη μελέτη τυχόν συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και των υποομάδων ΑΕΕ. Από τα δεδομένα της εργασίας αυτής δε είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα για το αν η παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ενός συγκεκριμένου υποτύπου ΑΕΕ. Την απάντηση στο ερώτημα αυτό καλούνται να δώσουν μελλοντικές προοπτικές μελέτες.

Δεδομένων των αποτελεσμάτων προηγουμένων μελετών που συσχετίζουν την παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ με την εκδήλωση του κενοχωριώδους εμφράκτου, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση αυτή αφορά και τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή αθηροθρομβωτικό έμφρακτο. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες κρίνονται αναγκαίες για να τεκμηριώσουν την παθολογική κιρκάδια μεταβλητότητα της ΑΠ ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης όλων των υποτύπων ΑΕΕ που σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την αρτηριακή υπέρταση.

SUMMARY

Tsivgoulis G, Spengos K, Manios E, Korboki E, Spi-liopoulou I, Vassilopoulou S, Vemmos K, Zakopoulos K. A comparative study of ambulatory blood pressure monitoring parameters in different stroke subtypes associated with arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2006; 15: 130-141.

Background and purpose: Arterial hypertension is the major risk factor for intracerebral haemorrhage (ICH) and lacunar infarction (LI) and both types of cerebral lesions originate from pathology of the same deep perforating small arteries. It has also a key role in the atherodegenerative process in large blood vessels resulting in large vessel atherosclerotic disease (LVA). We aimed to evaluate cross-sectionally ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters in the former 3 stroke subtypes that are etiopathogenically related to hypertension and in a subgroup of control patients. **Methods:** We prospectively collected data from 249 first-ever stroke patients (79 cases with LVA, 92 cases with LI and 78 cases with ICH) and in 80 control subjects who were referred to the hypertension center of our institution. All subjects underwent ABPM. Logistic regression modeling was used to determine the factors (established vascular risk factors, severity and duration of hypertension, concomitant medications,) that were significantly associated with each stroke subgroup. **Results:** Prevalence of nondipping was significantly greater among all three stroke subtypes than among control subjects. Nondipping status was independently associated with LVA (OR:2.353, 95% CI: 1.213-4.564; $p=0.011$), LI (OR:2.172, 95% CI:1.168-4.042; $p=0.014$) and ICH (OR:2.957, 95% CI:1.420-6.161; $p=0.004$) in a multiple variable logistic regression model that adjusted for baseline characteristics, cardiovascular risk factors, office and ambulatory BP variables. **Conclusions:** Blunted nocturnal BP dip is strongly associated with the occurrence of LI, LVA and ICH. ABPM may be a useful non-invasive diagnostic tool for the risk assessment of specific stroke subtypes in hypertensive patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
2. Dickinson CJ. Why are strokes related to hypertension? Classic studies and hypotheses revisited. *J Hypertens* 2001; 19: 1515-1521.
3. Fisher CM. Cerebral miliary aneurysms in hypertension. *Am J Pathol* 1972; 66: 313-330
4. Mancina G, Parati G, Hennig M, et al, on behalf of the ELSA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981-1989.
5. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201-206.
6. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34: 51-56.
7. Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997; 15: 1143-1150.
8. Lovett JK, Howard SC, Rothwell PM. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. *J Hypertens* 2003; 21: 1669-1676.
9. Mancina G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000; 36: 894-900.
10. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, et al. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6: 355-370.
11. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995; 8: 790-798.
12. Baumgart P, Walger P, Dorst KG, von Eiff M, Rahn KH, Vetter H. Can secondary hypertension be identified by twenty-four-hour ambulatory pressure monitoring? *J Hypertens* 1989; (Supp 17): S25-S28.
13. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancina G. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991; 9: 115-119.
14. Zakopoulos N, Stamatielopoulos S, Toumanidis S, et al. 24h blood pressure profile affects the left ventricle independently of the pressure level. A study in untreated essential hypertension diagnosed by office blood pressure readings. *Am J Hypertens* 1997; 10: 168-174.
15. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-851.
16. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-878.
17. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 1998; 2: 397.
18. Kukla C, Sander D, Schwarze J, Wittich I, Klingelhofner J. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998; 55: 683-688.
19. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-857.

20. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; 29: 570-576.
21. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. 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.
22. Dewar R, Sykes D, Mulkerrin E, Nicklason F, Thomas D, Seymour R. The effect of hemiplegia on blood pressure measurement in the elderly. *Postgrad Med J* 1992; 68: 888-891.
23. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2002; 102: 1536-1541.
24. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Sato H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 26: 829-33.
25. Zakopoulos N, Papamichael C, Papaconstantinou H, et al. Isolated clinic hypertension is not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. *Am J Hypertens* 1999; 12: 245-250.
26. Phillips RA, Sheinart KF, Godbold JH, Mahboob R, Tuhrim S. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1250-1255.
27. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* 1997; 29: 30-39.
28. Casiglia E, Palatini P, Colanelli G, Ginocchio G, Di Menza G, Onesto C. 24 h rhythm of blood pressure and forearm peripheral resistance in normotensive and hypertensive subjects confined to bed. *J Hypertens* 1997; 14: 47-52.
29. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-814.
30. Ebata H, Hojo Y, Ikeda U, Ishida H, Natsume T, Shimada K. Differential effects of an alpha 1-blocker (doxazosin) on diurnal blood pressure variation in dipper and non-dipper type hypertension. *Hypertens Res* 1995; 18: 125-130.
31. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8: 147-153.
32. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-1258.