



Ο ρόλος της αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ως προς την πρόγνωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών

Στ. Σαμαρά¹
Αν. Βέμμου²
Αι. Κύρκου²
Αθ. Δ. Πρωτογέρου¹

Χ. Παπαμιχαήλ²
Ε. Κορομπόκη²
Κ. Σταματελόπουλος²
Κ. Βέμμος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου, νοσηρότητας και αναπηρίας παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επίπτωσης των ΑΕΕ καθώς και παράγοντας δυσμενούς βραχυπρόθεσμης έκβασης. Σε αυτό το πλαίσιο, θελήσαμε να διερευνήσουμε, σε ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, την προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας, όπως μετράται με την καρωτιδο-μηριαία Ταχύτητα Σφυγμικού Κύματος (κμΤΣΚ), στη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται σε θνητότητα, επανεμφάνιση ΑΕΕ και επίπτωση συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναλύθηκαν αναδρομικά από τη μελέτη "The Athens Stroke Outcome Project" συνολικά 562 ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ (64,4% άνδρες, μέση ηλικία 66,1 ± 10,52 έτη), με μέση τιμή κμΤΣΚ 12,1 ± 3,9 m/sec (5^η-7^η ημέρα νοσηλείας) και μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 67,7 ± 41,0 μήνες. Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι η αορτική σκληρία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θανάτου (HR=1,060, 95% CI=1,005-1,117, p=0,031) και εκδήλωσης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR=1,062, 95% CI=1,014-1,113, p=0,011), όχι όμως και επανεμφάνισης ΑΕΕ, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, κλινικές, εργαστηριακές και θεραπευτικές παραμέτρους κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών. Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η αορτική σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν βιοδείκτη σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης μετά την εκδήλωση ΑΕΕ. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση τόσο της παθοφυσιολογικής σύνδεσης της αρτηριακής σκληρίας με τα ΑΕΕ όσο και για την αξία της ως θεραπευτικού στόχου στη δευτερογενή πρόληψη.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή σκληρία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δευτερογενής πρόληψη, θνητότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν βασικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, οδηγώντας σε 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως

το 2016 και θνησιμότητα 50 ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού στις χώρες με υψηλό εισόδημα¹. Τα υπολογιζόμενα απολεσθέντα έτη παραγωγικής ζωής λόγω αναπηρίας ήταν 3.660.000 και 2.795.000 για τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης & Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. ²Θεραπευτική Κλινική Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Πρωτογέρου, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης & Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Email: aprotog@med.uoa.gr

ισχαμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ αντίστοιχα το 2015 σε παγκόσμιο επίπεδο². Παρά τις προόδους που έχουν επιτευχθεί στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ, καθώς και στην αντιμετώπισή τους στην οξεία και χρόνια φάση, ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται στο ΑΕΕ συνεχίζει να αυξάνεται την τελευταία 20ετία³. Με βάση την αυξημένη επίπτωση των ΑΕΕ προϊούσης της ηλικίας, η τάση αύξησης των θανάτων που αποδίδονται στα ΑΕΕ αναμένεται να γίνει πιο έντονη δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού. Ως εκ τούτου η διαφύλαξη της υγιούς γήρανσης των αγγείων του εγκεφάλου αποτελεί εξ ορισμού βασικό στόχο της πρόληψης και θεραπείας των ΑΕΕ.

Η αρτηριακή σκληρία είναι το θεμελιώδες χαρακτηριστικό της αγγειακής γήρανσης έχοντας σημαντικές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις τόσο στη μακροκυκλοφορία όσο και τη μικροκυκλοφορία κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου και επηρεάζοντας τα περισσότερα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των νεφρών και του εγκεφάλου⁴. Εκτενή ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν τη συνεισφορά της αρτηριακής σκληρίας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ειδικότερα των ΑΕΕ, σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες πτυχές της αγγειακής βλάβης⁵. Είναι αξιοσημείωτο ότι η αυξημένη σκληρία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επίπτωσης ΑΕΕ⁶. Η καρωτιδο-μηριαία Ταχύτητα Σφυγμικού Κύματος (κμΤΣΚ), που αποτελεί την τρέχουσα μέθοδο εκλογής αξιολόγησης της αορτικής σκληρίας⁷, προτείνεται ως χρήσιμο κλινικό εργαλείο στην πρωτογενή πρόληψη για την κατηγοριοποίηση ασθενών ως προς τον κίνδυνο για ΑΕΕ στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε ειδικές ομάδες πληθυσμού⁸. Εντούτοις, τα δεδομένα για την προγνωστική αξία της κμΤΣΚ στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ είναι ελλιπή.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής προγνωστικής αξίας της αορτικής σκληρίας στη δευτερογενή πρόληψη μετά την εκδήλωση του πρώτου ΑΕΕ. Βασικό ερώτημα είναι αν η αυξημένη αορτική σκληρία στην οξεία φάση του ΑΕΕ (μετρούμενη με την κμΤΣΚ) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χειρότερης μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών με ΑΕΕ. Γι' αυτό τον σκοπό αναλύσαμε δεδομένα από ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ ΑΕΕ, πήραν εξιτήριο και συμπεριελήφθησαν στην καταγραφή "The Athens Stroke Outcome Project".

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός μελέτης

Πρόκειται για υπο-μελέτη ασθενών με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ που νοσηλεύθηκαν στη Θεραπευτική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» και συμμετείχαν στην προοπτική μελέτη καταγραφής "The Athens Stroke Outcome Project" από το 2006 μέχρι το 2010. Αναλυτική περιγραφή της καταγραφής είναι διαθέσιμη σε προγενέστερες μελέτες⁹. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν στη συμμετοχή τους στη μελέτη συμπληρώνοντας έγγραφη συγκατάθεση.

Μεθοδολογία αξιολόγησης, ταξινόμησης και έκβασης ΑΕΕ

Οι ασθενείς κατά την εκτίμησή τους στο τμήμα επείγοντων περιστατικών υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, ακτινογραφία θώρακος και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η βαρύτητα της νευρολογικής σημειολογίας ποσοτικοποιήθηκε με την κλίμακα NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)¹⁰, ενώ κατά τη νοσηλεία καταγράφηκαν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. θρομβόλυση), η φαρμακευτική αγωγή και οι επιπλοκές. Για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τύπους ΑΕΕ κατά TOAST¹¹, ακολούθησαν 2^η αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου, υπερηχογράφημα καρδιάς (διαθωρακικό ή και διοισοφάγειο επί ενδείξεων) και αγγειογραφία εγκεφάλου (επί ενδείξεων), ενώ έγινε βασικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Η βαρύτητα της αναπηρίας των ασθενών με ΑΕΕ εκτιμήθηκε με την κλίμακα mRS (modified Rankin Scale)¹², τόσο κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο όσο και κατά τη διάρκεια και τη λήξη της παρακολούθησης. Η μακροπρόθεσμη έκβαση καταγράφηκε αξιολογώντας τρία καταληκτικά σημεία: τον θάνατο, την υποτροπή του ΑΕΕ και τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (υποτροπή ΑΕΕ, στεφανιαία νόσος, αιφνίδιος θάνατος, ρήξη ανευρύσματος αορτής).

Μεθοδολογία εκτίμησης αορτικής σκληρίας

Η εκτίμηση της αορτικής σκληρίας έγινε με την καταγραφή της κμΤΣΚ με τη μέθοδο ανάλυσης των κυματομορφών πίεσης όπως καταγράφονται με την τεχνική της τονομετρίας και τη χρήση πιστοποιημένου μηχανήματος (Complior, Artech Medical FR). Η μεθοδολογία της μέτρησής της έχει περιγραφεί αναλυτικότερα σε προηγούμενα άρθρα¹³. Ταυτό-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Ηλικία (έτη)	66,1 (10,5)
Άνδρες	362 (64,4)
Νευρολογική βαρύτητα (NIHSS score εισόδου)	5,96 (6,2)
Καθυστερήση προσέλευσης (ώρες)	8,1 (26,4)
Χρόνος: έναρξη συμπτωμάτων έως 1 ^η ΑΤ εγκεφάλου (ώρες)	16,8 (26,9)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	9,5 (6,7)
Παράγοντες κινδύνου	
– Υπέρταση	389 (69,2)
– Σακχαρώδης διαβήτης	143 (25,4)
– Δυσλιπιδαιμία	253 (45,0)
– Στεφανιαία νόσος	96 (17,1)
– Κολπική μαρμαρυγή	85 (15,1)
– Κάπνισμα (ενεργό)	224 (39,9)
Βιοδείκτες	
– Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (m/sec)	12,1 (3,9)
– Συστολική ΑΠ εισόδου (mmHg)	158,8 (27,0)
– Διαστολική ΑΠ εισόδου (mmHg)	88,8 (13,5)
– eGFR (MDRD)	84,4 (27,4)
– Αιματοκρίτης (%)	42,1 (5,4)
– Γλυκόζη εισόδου (mg/dl)	122 (50,7)
Τύπος ΑΕΕ	
– Κενοτοπιώδη (νόσος μικρών αγγείων)	210 (37,4)
– Αθηροθρομβωτικά (νόσος μεγάλων αγγείων)	120 (21,4)
– Καρδιοεμβολικά	86 (15,3)
– Κρυπτογενή έμφρακτα	82 (14,6)
– Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	64 (11,4)
Ενδονοσοκομειακή αγωγή	
– Θρομβόλυση	12 (2,1)
– Ασπιρίνη	498 (88,6)
Δευτερογενής πρόληψη	
– Στατίνες	266 (47,3)
– Αντιαμοπεταλιακά	426 (75,8)
– Αντιπηκτικά	77 (13,7)
– Διουρητικά	175 (31,1)
– α-MEA / σαρτάνες	338 (60,1)
– Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	117 (20,8)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως απόλυτος αριθμός και ποσοστό % για τις μη συνεχείς μεταβλητές. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΤ: αξονική τομογραφία, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²)

χρονα με την καταγραφή της αορτικής σκληρίας μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί¹⁴. Η εκτίμηση έγινε μεταξύ της 5^{ης} και 7^{ης} ημέρας νοσηλείας των ασθενών, μετά τη σταθεροποίηση της κλινικής τους κατάστασης.

Καταγραφή παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας καταγράφηκαν αναλυτικά το ατομικό ιστορικό των ασθενών και οι τιμές εργαστηριακών (αιματοκρίτη, γλυκόζης, κρεατινίνης εισόδου και υπολογισμός ρυθμού σπειρα-

ματικής διήθησης με τον τύπο Modification Diet for Renal Disease in ml/min/1.73m², MDRD) προκειμένου να προσδιορισθούν με ακρίβεια κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, φύλο, ιστορικό καπνίσματος, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής) καθώς και η θεραπευτική αγωγή που έλαβε κάθε ασθενής.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics

Πίνακας 2. Κλίμακα mRS κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο και κατά το τέλος της παρακολούθησης

	Κατά την έξοδο	Απώτερη έκβαση*
0 καθόλου συμπτώματα	81 (14,4)	141 (25,1)
1 μη σημαντική αναπηρία	224 (39,9)	242 (43,1)
2 ελαφρά αναπηρία	76 (13,5)	65 (11,6)
3 μέτρια αναπηρία	65 (11,6)	30 (5,3)
4 μέτρια-σοβαρή αναπηρία	72 (12,8)	5 (0,9)
5 σοβαρή αναπηρία	44 (7,8)	4 (0,7)
6 θάνατος	–	75 (13,3)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός και ως ποσοστό % επί του συνόλου των ασθενών. mRS: modified Rankin Scale.
* μέση διάρκεια παρακολούθησης: μέση τιμή 67,7 ± 41,0 μήνες

25.0.0.0). Όλες οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για την παρουσία κανονικής κατανομής και τα δημογραφικά παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως απόλυτος αριθμός (n) και ποσοστό % για τις μη συνεχείς μεταβλητές. Ανάλυση επιβίωσης με τη χρήση μοντέλων Kaplan Meir καθώς και πολυπαραγοντικών μοντέλων (cox regression analysis) χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η κμΤΣΚ συσχετίζεται με τα προαναφερθέντα καταληκτικά σημεία ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνους καθώς και θεραπευτικές παρεμβάσεις με κάθε καταληκτικό σημείο. Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα εισήχθησαν μεταβλητές που παρουσίαζαν συσχέτιση ($p < 0,1$) στη μονοπαραγοντική ανάλυση είτε έχουν εκ της βιβλιογραφίας σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή θεραπεία κάθε καταληκτικού σημείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν δεδομένα από 562 ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο με διάγνωση πρωτοεμφανιζόμενου ΑΕΕ, με μέση ηλικία τα 66,1 ± 10,52 έτη, εκ των οποίων οι 362 (64,4%) ήταν άνδρες. Η μέση βαθμολογία NIHSS εισόδου ήταν 5,96 ± 6,2 και η πλειοψηφία των ασθενών (498, 88,6%) εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ οι 64 (11,4%) αιμορραγικό. Η κμΤΣΚ ήταν κατά μέσο όρο 12,1 ± 3,9 m/sec. Συνολικά, τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τον τύπο και τα χαρακτηριστικά του ΑΕΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ όπως ποσοτικοποιήθηκε με

την κλίμακα αναπηρίας mRS παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Τα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία της παρούσας μελέτης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες ήταν τα ακόλουθα: 75 ασθενείς απεβίωσαν, 83 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπές ΑΕΕ και 120 ασθενείς παρουσίασαν συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Όσον αφορά τη 10ετή θνητότητα, η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε ότι η κμΤΣΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (HR=1,093, 95% CI=1,044-1,145, $p < 0,001$) (Πίν. 3). Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η κμΤΣΚ παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου θανάτου (HR=1,060, 95% CI=1,005-1,117, $p=0,031$) (Πίν. 3). Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η βαρύτητα του ΑΕΕ (με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα NIHSS κατά την είσοδο στο νοσοκομείο), η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής, ο τύπος του ΑΕΕ, η αυξημένη διαστολική πίεση και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (μετρούμενη με το eGFR) (Πίν. 3).

Όσον αφορά τον 10ετή κίνδυνο για υποτροπή του ΑΕΕ, η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κμΤΣΚ με τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ (Odds Ratio=1,030, 95% CI=0,980-1,082, $p=0,250$, δεδομένα που δεν παρουσιάζονται στους πίνακες).

Τέλος, όσον αφορά τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με ΑΕΕ σε βάθος 10ετίας, η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε ότι η κμΤΣΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για συν-

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης (cox regression analysis) παραγόντων ασθενών με ΑΕΕ που σχετίζονται με τη θνητότητα (μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες)

Εξαρτημένη μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Hazards Ratio	95% CI	p	Hazards Ratio	95% CI	p
Άνδρες	1,006	0,608-1,666	0,981			
Ηλικία (για κάθε 10 έτη αύξηση)	2,231	1,692-2,942	<0,001	2,103	1,544-2,864	<0,001
NIHSS score	1,033	1,002-1,064	0,036	1,045	1,006-1,085	0,024
Παράγοντες κινδύνου						
- Υπέρταση	1,625	0,956-2,762	0,073	1,146	0,652-2,013	0,637
- Σακχαρώδης διαβήτης	1,283	0,755-2,124	0,333			
- Υπερλιπιδαιμία	1,183	0,751-1,863	0,468			
- Κάπνισμα	1,143	0,723-1,806	0,567			
- Παροδικό ΑΕΕ	1,182	0,589-2,373	0,638			
- Στεφανιαία νόσος	2,089	1,262-3,459	0,004	1,995	1,170-3,399	0,011
- Κολπική μαρμαρυγή	2,780	1,700-4,547	<0,001	3,676	1,638-8,249	0,002
Τύπος ΑΕΕ						
- Κενοτοπιώδη	1			1		
- Αθηροσκληρωτικά	2,179	1,108-4,286	0,024	2,105	1,033-4,293	0,041
- Καρδιοεμβολικά	2,743	1,364-5,516	0,005	0,543	0,202-1,465	0,228
- Κρουπιογενή έμφρακτα	2,544	1,227-5,273	0,012	2,040	0,975-4,270	0,058
- Εγκεφαλική αιμορραγία	1,300	0,525-3,223	0,570	1,866	0,679-5,128	0,227
Βιοδείκτες						
- Συστολική ΑΠ	0,999	0,991-1,007	0,792			
- Διαστολική ΑΠ	0,977	0,959-0,995	0,012	0,977	0,957-0,998	0,030
- eGFR (MDRD)	0,990	0,981-0,998	0,016	0,991	0,983-1,000	0,041
- Γλυκόζη εισόδου	0,998	0,993-1,004	0,495			
Δείκτες αορτικής σκληρίας						
- Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ανά 1 m/sec αύξησης)	1,093	1,044-1,145	<0,001	1,060	1,005-1,117	0,031
Ενδοσσοκομειακή αγωγή						
- Θρομβόλυση	1,441	0,353-5,881	0,611			
- Ασπιρίνη	1,395	0,848-2,293	0,190			
Δευτερογενής πρόληψη						
- Στατίνες	1,217	0,771-1,920	0,399			
- Αντιαιμοπεταλιακά	0,789	0,476-1,309	0,359			
- Αντιπηκτικά	1,931	1,135-3,284	0,015	1,153	0,524-2,539	0,723
- Διουρητικά	0,886	0,542-1,450	0,630			
- α-MEA/ σαρτάνες	1,080	0,679-1,718	0,746			
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	0,722	0,397-1,315	0,287			
- β-αναστολείς	1,097	0,631-1,909	0,742			

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²), NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, α-MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγιολοσίνης. CI (Confidence Intervals): 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Με έντονα γράμματα επισημαίνονται τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας p < 0,05.

δυσασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (HR=1,059, 95% CI=1,020-1,100, p=0,003) (Πίν. 4). Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η κμΤΣΚ παρέμεινε ανεξάρτητος προ-

γνωστικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (HR=1,062, 95% CI=1,014-1,113, p=0,011) (Πίν. 4). Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (μετρούμενη με το eGFR).

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων (cox regression analysis) ασθενών με οξύ ΑΕΕ που σχετίζονται με τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες)

Εξαρτημένη μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Hazards Ratio	95% CI	p	Hazards Ratio	95% CI	p
Άνδρες	1,383	0,911-2,094	0,125			
Ηλικία (για κάθε 10 έτη αύξηση)	1,261	1,054-1,509	0,011	1,066	0,851-1,336	0,578
NIHSS score	0,995	0,969-1,022	0,741			
Παράγοντες κινδύνου						
- Υπέρταση	1,129	0,774-1,642	0,527			
- Σακχαρώδης διαβήτης	1,310	0,890-1,928	0,171			
- Υπερλιπιδαιμία	1,118	0,788-1,587	0,531			
- Κάπνισμα	1,052	0,739-1,498	0,777			
- Παροδικό ΑΕΕ	0,991	0,547-1,797	0,978			
- Στεφανιαία νόσος	1,853	1,241-2,767	0,003	1,297	0,813-2,067	0,275
- Κολπική μαρμαρυγή	1,514	0,977-2,346	0,063	2,209	1,027-4,750	0,043
Τύπος ΑΕΕ						
- Κενοτοπιώδη	1					
- Αθηροσκληρωτικά	1,333	0,861-2,065	0,198			
- Καρδιοεμβολικά	0,902	0,525-1,549	0,709			
- Κρουπιογενή έμφρακτα	1,009	0,588-1,731	0,974			
- Εγκεφαλική αιμορραγία	0,453	0,213-0,965	0,040	1,285	0,433-3,816	0,651
Βιοδείκτες						
- Συστολική ΑΠ	1,001	0,995-1,008	0,699			
- Διαστολική ΑΠ	0,997	0,984-1,010	0,621			
- eGFR	0,986	0,979-0,992	< 0,001	0,984	0,977-0,991	< 0,001
- Γλυκόζη εισόδου	1,002	0,999-1,006	0,150			
Δείκτες αορτικής σκληρίας						
- Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ανά 1 m/sec αύξησης)	1,059	1,020-1,100	0,003	1,062	1,014-1,113	0,011
Ενδοσσοκομειακή αγωγή						
- Θρομβόλυση	1,982	0,808-4,859	0,135			
- Ασπιρίνη	0,605	0,450-0,893	0,011	0,831	0,518-1,332	0,441
Δευτερογενής πρόληψη						
- Στατίνες	1,031	0,728-1,462	0,862			
- Αντιαμοπεταλιακά	0,500	0,307-0,814	0,005	0,552	0,276-1,104	0,093
- Αντιπηκτικά	0,831	0,491-1,404	0,481			
- Διουρητικά	1,024	0,710-1,481	0,885			
- α-MEA / σαρτάνες	1,174	0,817-1,686	0,385			
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	1,028	0,679-1,557	0,897			
- β-αναστολείς	0,653	0,439-0,971	0,035	0,644	0,414-1,004	0,052

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²), NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, α-MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. CI (Confidence Intervals): 95% διαστήματα εμπιστοσύνης Με έντονα γράμματα επισημαίνονται τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας p < 0,05.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση της αυξημένης αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση νοσηλείας του ΑΕΕ με τη μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση των ασθενών. Για να εξετασθεί αυτή η υπόθεση πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση σε πληθυσμό 562 ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ με διαθέσιμη καταγραφή της κμΤΣΚ κατά την 5^η έως την 7^η ημέρα νοσηλείας, λαμβάνο-

ντας υπόψη και διορθώνοντας για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και για διαφορές στη θεραπεία μεταξύ των ασθενών.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης ανέδειξε ότι η αορτική σκληρία, μετρούμενη με την κμΤΣΚ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θανάτου και εκδήλωσης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε βάθος 10ετίας, ανεξάρτητα από κλινικές, εργαστηριακές και θεραπευτικές παραμέτρους

που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, αύξηση της κμΤΣΚ κατά 1m/sec οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου επέλευσης θανάτου ή εμφάνισης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε βάθος 10ετίας κατά 6% και 6,2% αντίστοιχα. Αντιθέτως, η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών.

Μέχρι σήμερα, πολλαπλά δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζουν τον ρόλο της αυξημένης αορτικής σκληρίας, μετρούμενης με κμΤΣΚ, ως προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση πρώτου ΑΕΕ τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁵, όσο και στον γενικό πληθυσμό¹⁶. Η προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη συνύπαρξη άλλων κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η συνεισφορά της αρτηριακής σκληρίας στην επανακατηγοριοποίηση ασθενών ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ομάδες υψηλότερου κινδύνου για τη μελλοντική εκδήλωση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος γενικά και ΑΕΕ πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε νεότερους ασθενείς⁸. Τα παραπάνω δεδομένα από τη βιβλιογραφία καθιστούν την αορτική σκληρία δελεαστικό στόχο για την πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Εντούτοις, τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τον ρόλο της αορτικής σκληρίας στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ και ειδικότερα την προγνωστική αξία της κμΤΣΚ όπως αυτή καταγράφεται κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, είναι ελλιπή.

Οι περισσότερες έρευνες που αξιολογούν την προγνωστική αξία της αυξημένης αρτηριακής ή αορτικής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ, επικεντρώνονται στην κλινική έκβαση κατά τη βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών που αφορά τις πρώτες ημέρες ή μήνες μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ. Σε δύο διαθέσιμες μέχρι σήμερα μελέτες, η αυξημένη αορτική σκληρία μετρούμενη με την κμΤΣΚ στην οξεία φάση του ΑΕΕ, φαίνεται να έχει αρνητική προγνωστική αξία για τη βραχυπρόθεσμη έκβαση των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται με την κλίμακα αναπηρίας mRS, τόσο κατά το τέλος της νοσηλείας όσο και μετά από 3 μήνες^{17,18}. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτες που χρησιμοποιούν άλλες μεθόδους εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Η βραχιονο-σφυριαία ΤΣΚ φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη βραχυπρόθεσμη έ-

κβαση των ασθενών με ΑΕΕ όπως αυτή ποσοτικοποιείται με την κλίμακα mRS κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο¹⁹ και μετά από 3 μήνες από την εκδήλωση του ΑΕΕ^{20,21}. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η καρωτιδο-εγκεφαλική ΤΣΚ (ΤΣΚ μεταξύ καρωτίδας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με χρήση διακρανιακού Doppler) για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα χειρότερης έκβασης στους 3 μήνες μετά από οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ²².

Παρά την ύπαρξη αρκετών μελετών που αξιολογούν την προγνωστική αξία της αυξημένης αρτηριακής ή αορτικής σκληρίας στη βραχυπρόθεσμη έκβαση (εντός 3μήνου) των ασθενών με ΑΕΕ, οι αντίστοιχες έρευνες που αφορούν τη μακροπρόθεσμη έκβαση είναι σαφώς λιγότερες. Σε μελέτη από την Ιαπωνία που περιελάμβανε 156 ασθενείς, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, μετρούμενη με βραχιονο-σφυριαία ΤΣΚ, φάνηκε να σχετίζεται με διπλασιασμό του κινδύνου για νέο ΑΕΕ σε βάθος 5ετίας σε ασθενείς με κενοτοπιώδες πρώτο ΑΕΕ²³. Σε παλαιότερες ελληνικές μελέτες, η 24ωρη πίεση παλμού (pulse pressure), που αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για θάνατο αλλά και επανεμφάνιση ΑΕΕ ένα έτος μετά την εκδήλωση του πρώτου ΑΕΕ^{24,25}.

Σε αυτό το πλαίσιο, η μελέτη μας ενισχύει την υπάρχουσα γνώση και αποτελεί την πρώτη μελέτη που αφορά στην προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας, μετρούμενης με την κλασική και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο της κμΤΣΚ στην οξεία φάση του ΑΕΕ, για τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών σε βάθος παρακολούθησης ετών. Τα αποτελέσματά μας είναι εν μέρει συμβατά με τα παραπάνω δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, αναδεικνύοντας τον προγνωστικό ρόλο της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ, όσον αφορά τον δεκαετή κίνδυνο θανάτου και εμφάνισης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όχι όμως και τον δεκαετή κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ερμηνεύουν τη σημαντική συσχέτιση της αυξημένης αορτικής σκληρίας με τα καρδιαγγειακά επεισόδια και την ολική θνητότητα έχουν περιγραφεί στο παρελθόν αναλυτικά. Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί που συσχετίζουν την αυξημένη αρτηριακή σκληρία με τα ΑΕΕ, παρότι έχουν μελετηθεί, δεν είναι πλήρως γνωστοί. Πιθανότατα είναι πολλαπλοί και αλληλοσυμπληρούμενοι. Μία πρώτη υπόθεση υποστηρίζει

ότι η αύξηση της αορτικής σκληρίας οδηγεί σε αύξηση της παλμικότητας της αιματικής ροής και εν συνεχεία σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή ενδοτικότητα²⁶. Ο παραπάνω μηχανισμός έχει συσχετισθεί κυρίως με την εμφάνιση κενотоπιώδους ΑΕΕ²⁷. Μια δεύτερη υπόθεση είναι ότι αυξημένη τοπικά αρτηριακή σκληρία σχετίζεται και με την τοπική ανάπτυξη αλλά και αποσταθεροποίηση των εύθραυστων αθηροσκληρωτικών πλακών στις καρωτίδες, συνεισφέροντας έτσι στην παθογένεση ισχαιμικών ΑΕΕ από νόσο μεγάλων αγγείων²⁸. Αυτοί οι μηχανισμοί ερμηνεύουν σε μεγάλο βαθμό τα παραπάνω αποτελέσματα, ωστόσο παραμένει δυσχερής η παθοφυσιολογική ερμηνεία της έλλειψης στατιστικής συσχέτισης μεταξύ της αυξημένης αορτικής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για επανεμφάνιση ΑΕΕ. Θα ήταν χρήσιμη η μελέτη της συσχέτισης της κμΤΣΚ με τις υποκατηγορίες των ΑΕΕ [αιμορραγικά και ισχαιμικά (αθηροθρομβωτικά, καρδιοεμβολικά, κενотоπιώδη, ισχαιμικά ΑΕΕ μη καθορισμένης αιτιολογίας)], εντούτοις αυτό δεν ήταν εφικτό στην παρούσα μελέτη.

Επιπλέον περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης πρέπει επίσης να αναφερθούν. Αρχικά, όσον αφορά τη βαρύτητα του ΑΕΕ, με βάση τη βαθμολογία εισόδου στην κλίμακα NIHSS, φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης εμφάνισε μικρής προς μέτριας βαρύτητας ΑΕΕ, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στη βαρύτητα της αναπηρίας κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, με την πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζει καθόλου έως ελαφρά αναπηρία με βάση την κλίμακα mRS. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς δεν μπορεί να γίνει γενίκευση των συμπερασμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ και σε ομάδες ασθενών με μεγαλύτερης βαρύτητας ΑΕΕ. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες, δεδομένης της διαφορετικής μεθόδου εκτίμησης της αορτικής ή αρτηριακής σκληρίας ανάλογα με τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Από τα προαναφερθέντα, είναι φανερό η ανάγκη διενέργειας μελετών που θα καταγράφουν την αρτηριακή σκληρία με διαφορετικές μεθόδους σε πολλαπλά σημεία του αρτηριακού δικτύου (καρωτίδες, αορτή) καθώς και θα λαμβάνουν υπόψη άλλα αιμοδυναμικά φαινόμενα (όπως η ανάκλαση κυμάτων πίεσης από τη μικροκυκλοφορία) καθώς και τον τύπο του ΑΕΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι αυξημένη αορτική σκληρία στην οξεία φάση του ΑΕΕ, μετρούμενη με την κμΤΣΚ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, όσον αφορά τον κίνδυνο επέλευσης θανάτου και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Με βάση τα παραπάνω, η αορτική σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν καινούριο βιοδείκτη αλλά και θεραπευτικό στόχο για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης μετά την εκδήλωση ΑΕΕ. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διερευνήσουν σημαντικά ζητήματα, όπως α) η παθοφυσιολογική συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με κάθε τύπο ΑΕΕ, β) η προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας για κάθε τύπο ΑΕΕ, γ) η πιθανή προγνωστική αξία της μεταβολής (θεραπευτικής μείωσης) της αρτηριακής σκληρίας κατά την οξεία φάση αλλά και την αιώτερη παρακολούθηση των ασθενών με ΑΕΕ, και τέλος δ) η συμπληρωματική αξία άλλων δεικτών αρτηριακής σκληρίας, που περιγράφουν άλλα αρτηριακή δίκτυα εκτός από την αορτή, ή συναφών αιμοδυναμικών παραμέτρων (όπως τα ανακλώμενα κύματα πίεσης).

SUMMARY

Samara St, Vemmu A, Kyrkou Ai, Protogerou At D, Papamichail C, Korompoki E, Stamatelopoulos K, Vemmos K

The role of arterial stiffness in the acute phase of stroke in patients' long-term prognosis

Arterial Hypertension 2020; 29: 207-215.

Cerebrovascular disease and stroke are a major cause of mortality, morbidity and disability worldwide. During the past years, increased arterial stiffness is recognized as an independent predictor of stroke incidence, as well as a predictor of poor short-term outcome after stroke events. In this context, we aim to investigate the predictive value of increased aortic stiffness in the acute phase of stroke, measured by carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV), in the long-term stroke outcome, expressed as all-cause mortality, stroke recurrence and combined cardiovascular events. Data from 562 patients from "The Athens Stroke Outcome Project" (64.4% men, mean age 66.1 ± 10.52 years, mean follow-up 67.7 ± 41.0 months) were analyzed, with a mean cfPWV of 12.1 ± 3.9 m/sec during the 5th-7th day after stroke onset. Multivariate regression analysis showed that aortic stiffness is a predictor of mortality (HR=1.060, 95% CI=1.005-1.117, p=0.031)

and combined cardiovascular events (HR=1.062, 95% CI=1.014-1.113, $p=0.011$), but not stroke recurrence, independently of other established cardiovascular risk factors, clinical, laboratory and treatment parameters during the acute phase of stroke, that are implicated in the long-term patient outcome. This study shows that aortic stiffness could serve as a novel biomarker of secondary prevention after first stroke event. Further research is warranted for better understanding of pathophysiological connections between arterial stiffness and stroke, as well as its value as therapeutic target in secondary prevention.

Key-words: arterial stiffness, pulse wave velocity, stroke, secondary prevention, mortality

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016 Oct 8; 388(10053): 1545-602.
3. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016 Dec; 45(12 Pt 2): e391-e8.
4. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018 Oct; 72(4): 796-805.
5. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017 Jun; 2(2): 65-72.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 30; 55(13): 1318-27.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006 Nov; 27(21): 2588-605.
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 25; 63(7): 636-46.
9. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2000 Mar-Apr; 10(2): 133-41.
10. https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf.
11. 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 Jan; 24(1): 35-41.
12. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May; 19(5): 604-7.
13. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002 May; 15(5): 426-44.
14. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003 May; 21(5): 821-48.
15. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 May; 34(5): 1203-6.
16. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006 Feb 7; 113(5): 657-63.
17. Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, et al. Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke. *Stroke* 2012 Feb; 43(2): 543-4.
18. Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, et al. Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2012 Dec; 225(2): 348-52.
19. Lee YB, Park JH, Kim E, Kang CK, Park HM. Arterial stiffness and functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014 Mar; 16(1): 11-9.
20. Kim J, Song TJ, Kim EH, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity for predicting functional outcome in acute stroke. *Stroke* 2014 Aug; 45(8): 2305-10.
21. Ishizuka K, Hoshino T, Shimizu S, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with 3-month functional prognosis after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2016 Dec; 255: 1-5.
22. Fu X, Chu C, Li X, Gao Q, Jia J. Cerebral arterial stiffness for predicting functional outcome in acute ischemic stroke. *Hypertens Res* 2019 Dec; 42(12): 1916-22.
23. Saji N, Murotani K, Shimizu H, et al. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled the risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res* 2017 Apr; 40(4): 371-5.
24. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of long-term mortality. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(1): 30-6.
25. Tsvigoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, et al. Twenty four hour pulse pressure predicts long term recurrence in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Oct; 76(10): 1360-5.
26. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik study. *Brain* 2011 Nov; 134 (Pt 11): 3398-407.
27. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 Jun; 53: 121-30.
28. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 Apr; 34(4): 927-32.