

UNIVERSITA KARLOVA

2.LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinický význam měření distenzibility karotické tepny

PhD práce

MUDr. Jaromír Chlumský

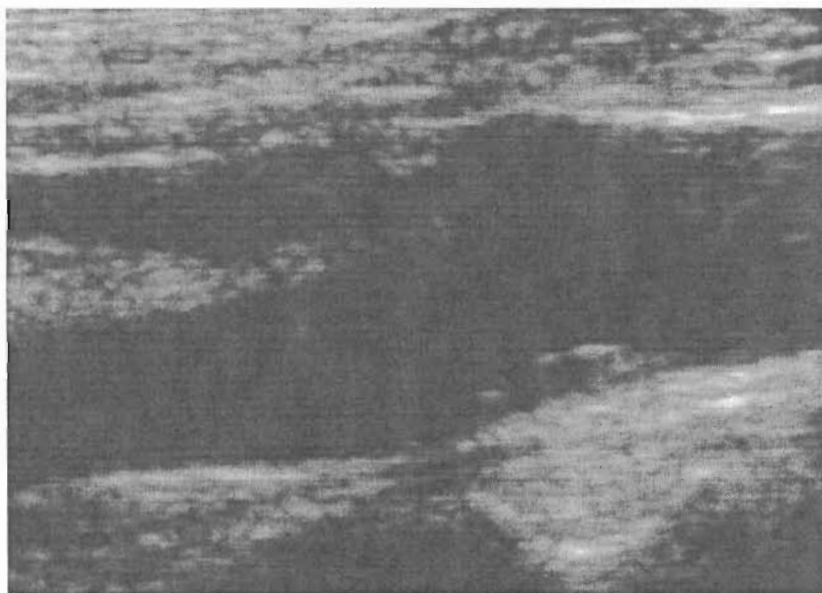
Praha 2007

Obsah

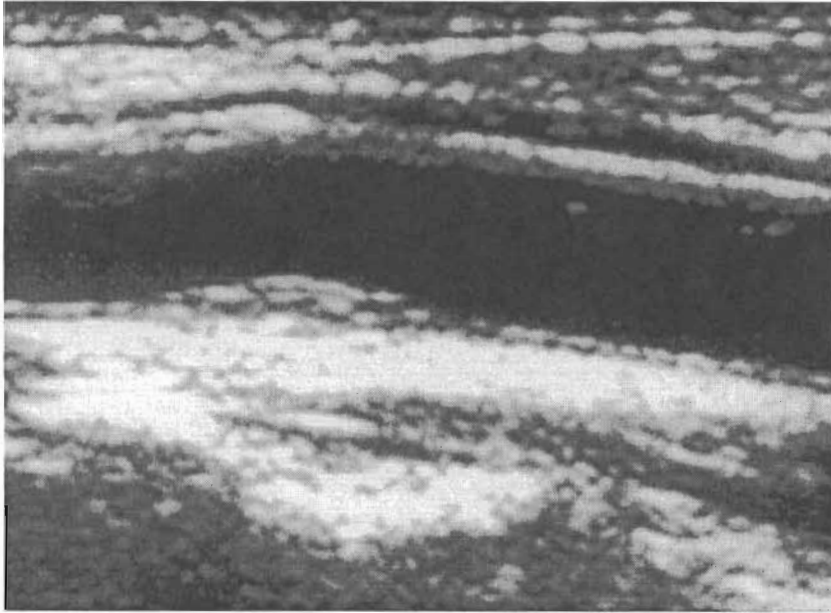
Úvod.....	3
Patofyziologie distenzibility.....	6
Měření distenzibility.....	9
Vliv věku a hypertenze na distenzibilitu.....	11
Distenzibilita a diabetes mellitus.....	13
Cíl práce.....	15
Metodika.....	16
Ischemická choroba srdeční u diabetiků.....	19
Distenzibilita u diabetiků s ICHS nebo CMP.....	27
Distenzibilita u nemocných s CMP a metabolickým syndromem.....	34
Měření distenzibility u nemocných před operací srdce.....	40
Nefarmakologické ovlivnění distenzibility.....	45
Vliv léků na distenzibilitu.....	49
Závěr.....	52
Souhrn.....	53
Literatura.....	55
Literatura autora.....	68

Úvod

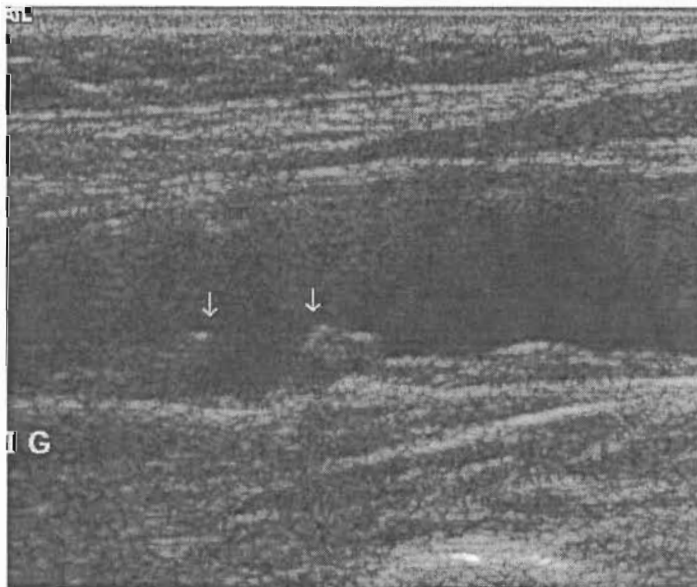
Sonografie karotid se v současné době soustřeďuje na statický popis morfologického nálezu, průkaz a stanovení velikosti aterosklerotického plátu, určení, jde-li o hypoechogenní (obrázek 1) nebo hyperechogenní (obrázek 2) plát, popis povrchu ateromu, případně průkaz ulcerace plátu (obrázek 3), stanovení závažnosti stenózy (obrázek 4) a měření šíře intimy a medie (IMT). Tyto nálezy ale nejsou schopny odhalit časnou poruchu funkce velkých cév, která by mohla sloužit jako časná známka rozvoje aterosklerózy (Stadler 1996). Proto se v posledních letech dostává do popředí zájmu měření endoteliální funkce pomocí sonografie brachiální tepny nebo měření distenzibility sestupné aorty, femorální či společné karotické tepny (Chlumský 2000).



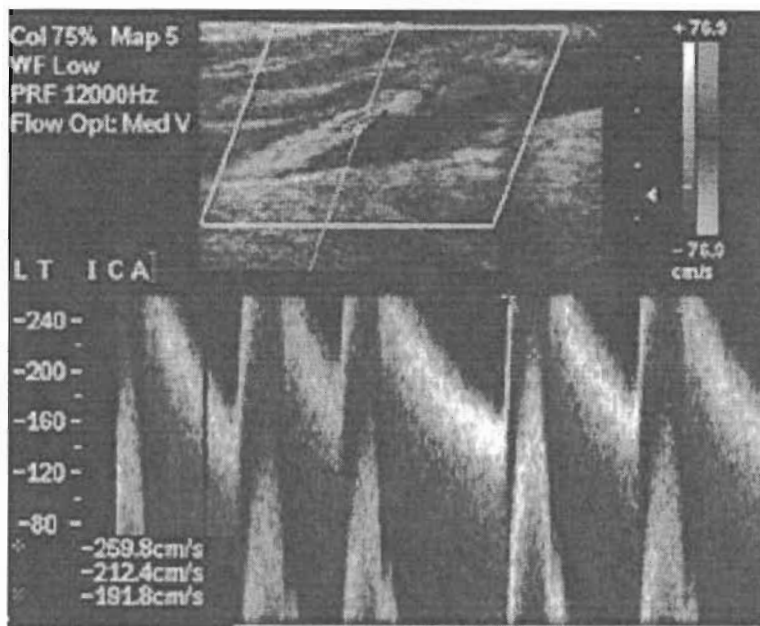
Obrázek 1: Hypoechogenní plát.



Obrázek 2: Hyperechogenní plát.



Obrázek 3: Ulcerace plátu.



Obrázek 4: Významná stenóza karotické tepny

Měření distenzibility aorty, karotické nebo končetinové tepny je v klinické praxi jednoduché, relativně rychlé a neprávem opomíjené vyšetření. Má ale bohužel i svá omezení. Je to zejména subjektivní hodnocení bez možnosti standardizace měření i při vyšetření v příčném řezu tepnou. Rovněž krevní tlak je v naprosté většině studií měřen před nebo až po vyšetření, v případě stanovení distenzibility descendentní aorty při jícnové echokardiografii měření krevního tlaku ani není technicky možné (Lang). V posledních letech je měření distenzibility pomocí sonografie (Kool) nejčastěji v oblasti karotického řečiště akceptovanou metodou ke stanovení stupně aterosklerotického postižení cévního řečiště.

Výsledky několika našich studií tuto myšlenku podpořily (Chlumský 2005).

Cévní distenzibilita je důležitým faktorem mající vliv na systolický a pulzní tlak, které stoupají s věkem a mají souvislost s rozvojem kardiovaskulárních komplikací hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory a rozvojem srdečního selhání (Simons 1999). Hypertenze navíc vede k aterosklerotickým změnám a chorobě malých cév a tím ke vzniku cévní mozkové příhody, srdečního infarktu a selhání ledvin (Laurent). Snížení pulzního tlaku znamená snížení systolického tlaku, které vede k regresi hypertrofie levé srdeční komory a zvýšení diastolického krevního tlaku zlepšující koronární cirkulaci (Rosolová). Ovlivněním pulzního tlaku a distenzibility cév se mění kardiovaskulární riziko. Pulzní tlak ztrácí svoji předpovědní sílu při hodnocení kardiovaskulárního rizika vztaženého na věk a cévní distenzibilitu (O'Rourke 1995). Zdá se, že právě distenzibilita by mohla být velmi důležitou známkou kardiovaskulárního rizika bez ohledu na krevní tlak (Simons 1998).

Patofyziologie distenzibility

Krevní tlak je kontinuální fyziologický parametr, jehož časová křivka se mění v různých částech tepenného systému. V klinické praxi se téměř výlučně používá hodnocení pouze systolického a diastolického tlaku (Chlumský 1991). V průběhu posledních několika posledních let byla problematika vlastností arteriální stěny a pulzové vlny studována s ohledem na význam hodnot krevního tlaku a pulzového tlaku pro

hodnocení kardiovaskulárního rizika, a to zvláště u nemocných starších 50-ti let, kde se ukázalo, že pulzní tlak je nezávislý ukazatel kardiovaskulárního rizika, hlavně srdečního infarktu (Simon 1991).

Již v roce 1990 Nicols a O'Rourke rozdělili funkci arterií na vodivou a tlumící. Vodivá funkce znamená vedení tekutiny k cílovým orgánům a je možno ji měřit jak invazivně, tak sonograficky (O'Rourke). Tlumící funkce se dostala do popředí zájmu až v posledních dvaceti letech zejména v souvislosti se studiem aterosklerózy a hypertenze.

Je popsáno několik experimentálních modelů cévní elasticity (Safar 1986). Model nejvíce odpovídající realitě je jednoduchá hadice, na jedné straně reprezentující periferní rezistenci, a na druhé straně plněná krví ze srdce. Vlna tvořená aktivitou srdce se pohybuje po cévní stěně a je odražena z periferie zpět. Pokud je hadice distenzibilní, jako je tomu u mladých osob, rychlost je pomalá a odražená vlna se vrací pozdě - v diastole (Špác). V případě tuhé hadice, jako v cévě ve vyšším věku, se vlna pohybuje rychle a navrácí se již v systole. To způsobí zvýšený systolický a s tím související snížený tlak v diastole.

Distenzibilita může být hodnocena různými způsoby. Tím, že je známo a používáno více způsobů, se ukazuje, že ani jeden není ideální a ani lepší než ostatní. Na kongresu International Society of Hypertension konaném v roce 1994 v Sydney byly poprvé zhodnoceny jednotlivé možnosti měření distenzibility cév a byly vysloveny pochybnosti o reproducibilitě některých postupů (Safar 2003). Jedná se zejména o ovlivnění výsledků kolísáním srdečního výdeje, frekvencí srdeční i závislostí na místě

měření. Tato data byla podpořena studiemi, které prokázaly rozdílné nálezy při měření provedených na aortě a na brachiální tepně. Zcela recentní data ze studie CAFE ukázaly rozdílné hodnoty centrálního a periferního krevního tlaku a je doposud diskutován jeho klinický dopad (William).

Médie cévní stěny je směsí kolagenu a elastinu, které ovlivňují nelineární vztah mezi tlakem a průměrem cévy. Jejich množství je relativně stabilní a dynamické a je ovlivněno jejich produkcí a odbouráváním. Stimulace jejich tvorby, která je způsobena zejména zánětem nebo zvýšeným krevním tlakem, vede k nadprodukci kolagenu a snížené tvorbě normálního elastinu a výsledně ke zvýšení tuhosti cévní stěny. Tyto molekulární změny vedou rovněž ke dvoj až trojnásobnému ztluštění intimy - medie mezi 20 a 90 rokem věku (O'Rourke). Při histologickém vyšetření intimy tuhé tepny je možno prokázat poruchu organizace endoteliálních buněk, zvýšený obsah kolagenu, porušená elastinová vlákna, infiltraci buňkami hladkého svalu, makrofágy a mononukleáry, zvýšený obsah metaloproteináz, adhezivních molekul a cytokínů. Hladká svalovina dále přispívá k elasticitě cévy, ale je závislá na tonu, který ovlivňuje nervová aktivita, hormony, lokálně produkované vazoaktivní substance (např. NO, angiotenzin II, endotelín), oxidační stres a léky (Salonen 1991). Studie provedené Bergelem neprokázaly vliv tonu hladkých svalů na elasticitu cév, na druhé straně krevní tlak a průměr cév naměřené hodnoty ovlivnil (Bergel). Jiné práce neprokázaly souvislost s tloušťkou cévní stěny a hodnotami elasticity (Dijk 2000).

Měření distenzibility

Distenzibilitu můžeme měřit přímo - tedy měřením tlaku a průměru cévy na tom samém místě. Měření může probíhat invazivně - tlak měříme tip manometrem a průměr tepny intravenózním ultrazvukem. Při neinvazivním měření je považováno měření průměru cévy za přesné, ale problematické je měření krevního tlaku. Porovnání tlaku a průměru cévy je vyjadřováno různým způsobem: distenzibilita, compliance, elastický modulus nebo elasticita (Safar 2003).

V literatuře je často používána rychlost pulzové vlny měřená na různých místech cévního řečiště. Měření pulzové vlny má řadu omezení v technickém vybavení, místě snímání, odhadu délky mezi snímanými místy, stejně tak odlišnost cévního řečiště v místě měření (Bank). Čím rychleji se tlaková vlna šíří, tím rigidnější je cévní stěna. Lze odvodit, že poddajnost i rychlost tlakové vlny je závislá na aktuálním krevním tlaku. Tato metoda je poměrně jednoduchá a má dobrou reprodukovatelnost, vyžaduje ale speciální technické vybavení (Špác). V případě elastické arterie, jakou je aorta, stoupá rychlost pulzové vlny věkem, zatímco v případě muskulární arterie končetinových cév se nemění (Liu). Velké elastické arterie se rozšiřují a zužují v závislosti na srdečním cyklu. Během systoly je významná část objemu srdečního výdeje pohlcena distenzí arterií, které působí jako nárazník snižující systolický krevní tlak a mění jej tak z pulzativní srdeční ejection na kontinuální krevní tok v kapilárním řečišti. Snížení compliance a zvýšená tuhost jsou považovány

za součást patofyziologie kardiovaskulárních chorob a přispívají k rozvoji a progresi hypertenze, hypertrofii levé srdeční komory a srdečnímu selhání (Gatzka).

Při studiu u lidí i v experimentu je v popředí zájmu vyšetření distenzibility karotické tepny. Karotická tepna skýtá výhodu ve snadném zobrazení a povrchovém průběhu. Stručně se dá distenzibilita popsat jako tlakově-objemová křivka. Z experimentálních prací na různých zvířecích modelech víme, že tato křivka není lineární. Při nízkém tlaku v cévě se na distenzibilitě podílí zejména hladká svalovina a elastická vlákna, při vyšších tlacích jsou to kolagenní vlákna, která se podílí na zvýšeném odporu (Safar 2003). V experimentálních modelech byla křivka v rozmezí tlaku 100-150 mm Hg téměř lineární. Při nižších hodnotách již byla křivka exponenciální a navíc se lišila u normotenzních a hypertenzních zvířat. Tyto nálezy podpořily zavedení této metody do klinického výzkumu (Greenland).

V případě arterií se jedná o cylindrický útvar, proto objem za jednotku času odpovídá průměru a distenzibilita je často vyjádřena vzorcem $2 \Delta D / D / \Delta P$. V posledních letech je používáno několik parametrů elastických vlastností arterií (Zienam), nejčastěji užívané ukazuje tabulka 1. Protože v klinické praxi je obtížné stanovení tloušťky cévní stěny, je nejčastěji užívaným parametrem compliance nebo distenzibilita.

Technický vývoj sonografických přístrojů s postupným zlepšováním zobrazení umožnil kvalitnější detekci struktur cévní stěny, která je nutná k přesnému stanovení průměru karotické tepny (Spáčil). Optimální je

použití sektorové 7,5-10 MHz sondy s fokusací na hloubku 11 mm.

Distenzibilita	$2\Delta D/Dd/\Delta P$
Kompliance	$\Delta D/\Delta P$
Elastický modulus	$\Delta P \times \Delta D/Dd$
Objemově elatický modulus	$\Delta P/\Delta D/Dd\Delta$

Tabulka I: Parametry elastických vlastností karotické arterie.

Vliv věku a hypertenze na distenzibilitu

Distenzibilita je významně ovlivněna věkem. Patologicko-anatomicky se na změnách závislých na věku podílí fragmentace elastinových vláken při opakovaném mechanickém namáhání a smykovém stresu, kterému je cévní stěna vystavena. Navíc víme, že věkem se zvyšuje množství volného vápníku v cytozolu s recipročním poklesem volného hořčíku v erythrocytech, krevních destičkách, svalových buňkách a v mozku (Liu). Distenzibilita aorty měřená pomocí MRI těsně koreluje s hladinou volného hořčíku v buňkách.

Pokles distenzibility věkem je výraznější u centrálních - převážně elastických tepen. To odpovídá klinickým pozorováním, která ukázala, že korelace mezi věkem a distenzibilitou je více vyjádřena v případě měření provedených na aortě ve srovnání s měřeními provedenými periferně - na karotidách nebo brachiální tepně. Zde pokles distenzibility je ve srovnání s poklesem zjištěným na aortě 2-3 krát menší (Kawasaki). Přitom vyšší

věk se projevuje více na karotickém řečišti než při měření na tepnách dolních končetin.

Pokles distenzibility je pozorován kontinuálně s věkem, jak u mužů, tak u žen a ročně klesá přibližně o 1%, po dosažení věku 55 let se pokles akcentuje (Kelly). To odpovídá pozorování epidemiologických studií o prevalenci systolického krevního tlaku v závislosti na věku (Boutouyrie). Distenzibilita se snižuje věkem zejména u osob s vyšším příjmem soli, zatímco klesá pomaleji při nízkém příjmu soli (Liao).

U nemocných s hypertenzí je hlavní strukturální změnou hypertrofie medie. U mladých hypertoniků je snížení distenzibility karotické arterie způsobena vzestupem tlaku, při jeho korekci se distenzibilita upravuje (Giannattaso 1997). V jiných oblastech (femorální arterie, aorta) pokles krevního tlaku distenzibilitu nenormalizuje (Bussy). U starších hypertoniků dochází ke zmnožení extracelulární matrix medie a adventicie, což vysvětluje poruchu distenzibility bez závislosti na krevním tlaku. V patogenezi distenzibility se spolupodílí porucha produkce a uvolňování NO, a aktivita renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Prokázány jsou variace genu pro receptor II AT II a aldosteron, které jsou zodpovědné za zhoršení distenzibility u hypertoniků.

Distenzibilita koreluje s krevním tlakem a rizikem vzniku kardiovaskulární příhody, zejména u nemocných s nízkými hodnotami krevního tlaku distenzibilita dobře předpovídá kardiovaskulární riziko (Djkk).

Distenzibilita a diabetes mellitus

U zdravých osob je glykémie nalačno v těsné souvislosti s distenzibilitou měřenou jak na aortě, tak v periferním řečišti. Tyto nálezy jsou dobře vyjádřeny u diabetiků jak 1. tak 2. typu (Giannattasio 2001). Snížená distenzibilita u diabetiků 1. typu byla prokázána ve více jak 10 studiích . Porucha distenzibility souvisí jak délkou trvání choroby, tak s dlouhodobou kontrolou diabetu a přítomností mikro nebo makrovaskulárních komplikací a je většinou více vyjádřena na aortě než v periferním řečišti (Shoji). Lambert potvrdil , že distenzibilita nekoreluje s akutní změnou glykémie, ale jen s dlouhodobou kompenzací a přítomností poruchy srdeční variability (Lambert).

U diabetiků 2. typu rovněž několik studií potvrdilo poruchu distenzibility, závislost byla prokázána na hladině volných mastných kyselin, inzulinémii a dlouhodobé kompenzaci diabetu. Nálezy ukazují na možnost, že stanovení distenzibility má schopnost u diabetiků neinvazivně detekovat asymptomatické stádium aterosklerózy (Charvát 2005). Přesto studie u diabetiků 2. typu jsou méně přesvědčivé, než u diabetiků 1. typu (Dijk 2000). Tento nález je vysvětlován právě rozdílem v patogenezi mezi diabetem 1. a 2. typu a často nemožností stanovení přesné doby vzniku diabetu u diabetiků 2. typu (Erdmann).

Experimentální a klinické studie prokázaly, že zvýšený příjem cholesterolu vede k poruše funkce endotelu a poruše distenzibility a to jak u nemocných s klinickými projevy aterosklerózy, tak u nemocných doposud asymptomatických. Několik studií prokázalo souvislost mezi distenzibilitou a hladinou cholesterolu. Léčba hypercholesterolemie

statiny vede ke zlepšení distenzibility. Většina studií nepotvrdila teorii o přímé souvislosti mezi distenzibilitou a hladinou cholesterolu. Pouze práce Lehmana prokázala souvislost mezi diastenzibilitou a hladinou LDL cholesterolu (Lehmann). Je zajímavé, že stejný autor zjistil obrácenou závislost u dětských nemocných s familiární hypercholesterolémií (Giannattasio 1996). Distenzibilita byla zvýšena v závislosti na hladině celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nižší koncentraci HDL cholesterolu.

Porucha distenzibility je rovněž prokazována u nemocných se srdečním selháváním. Zatím není jasný přesný mechanismus, který tuto změnu u nemocných se srdečním selháváním způsobuje. Obviňuje se snížený srdeční výdej, zvýšené dotížení, porucha endoteliální funkce nebo zvýšená aktivita sympatického systému (Giannattasio 1995). Distenzibilitu u těchto nemocných je možno příznivě ovlivnit podáním nitrátů nebo ACE inhibitorů.

Vysoká prevalence distenzibility je prokazována rovněž u nemocných s terminálním selháváním ledvin. U těchto nemocných koreluje distenzibilita se zvýšením systolického, diastolického i pulzního krevního tlaku, kalcifikacemi v cévní stěně nebo sníženou hladinou HDL cholesterolu, u ostatních parametrů souvislost není prokázána (Blacher 1998). Distenzibilita se u těchto nemocných jeví jako nezávislá prognostická známka kardiovaskulární mortality. U dialyzovaných nemocných distenzibilita koreluje s obsahem sodíku v organizmu a přírůstkem hmotnosti mezi dialýzami.

Klinické známky aterosklerózy korelují s nálezem distenzibility. Nejvíce je tato souvislost sledována u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin. Distenzibilita u těchto nemocných koreluje s hodnotou pulzního tlaku. Podobné nálezy jsou prokázány u nemocných s chronickou ICHS (Bots), u nemocných po srdečním infarktu, nebo stenózou karotidy (Dijk 2005). V případě karotid máme pouze ojedinělé práce sledující souvislosti tloušťky intimy-medie, nebo výskytu atheromů v karotickém řečišti a poruchu distenzibility (Charvát 2006).

Z literárních dat vyplývá, že nejčastěji je distenzibilita karotické tepny vyšetřována u nemocných s různými klinickými projevy aterosklerózy jakými jsou akutní a chronické formy ischemické choroby srdeční (Simon), u nemocných s cévní mozkovou příhodou, chorobami cév nebo u nemocných s chronickým renálním selháním (Blacher). Je pouze málo dat o snaze využít tuto metodu v diagnostice nebo diferenciální diagnostice kardiovaskulárních chorob.

Cíl práce

V naší práci jsme se zaměřili na čtyři skupiny nemocných (nemocní s ICHS, CMP, metabolickým syndromem, nemocní před kardiologickým výkonem), jenž tvoří většinu pacientů s kardiovaskulárními chorobami v ambulantní péči nebo hospitalizovaných na interní klinice 2.LF UK ve FN Motol. Snažili jsme se vyšetřením těchto čtyř skupin nemocných zodpovědět čtyři základní otázky:

1. Je možné pomocí vyšetření distenzibility karotické tepny u

asymptomatických diabetiků 2.typu předpovědět významný nález na koronárním řečišti?

2. Může vyšetření distenzibility pomoci v diagnostice etiologie ischemické CMP a jsou tyto nálezy ovlivněny přítomností diabetu?
3. Je ovlivněna distenzibilita přítomností metabolického syndromu?
4. Může být vyšetření užitečné u nemocných před kardiokirurgickým výkonem?

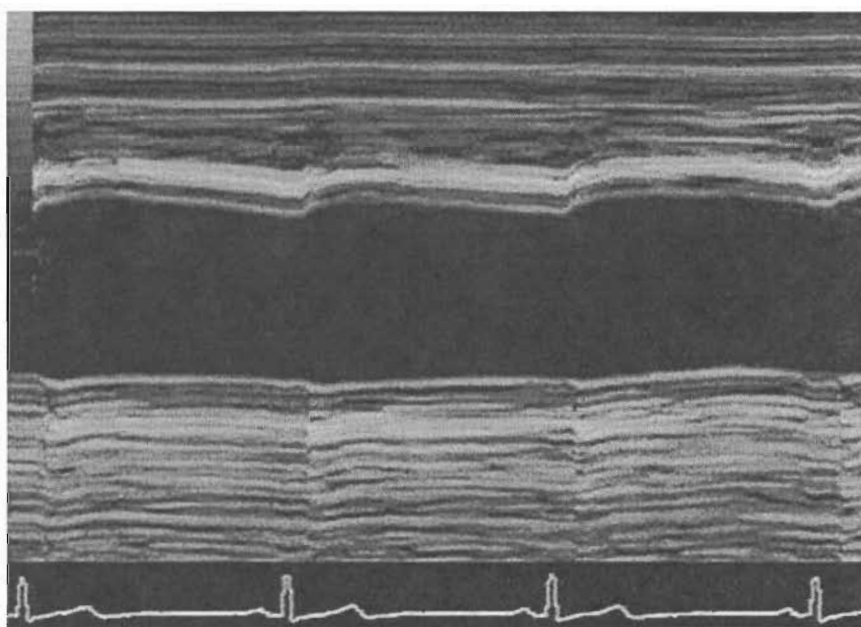
Ke stanovení distenzibility jsme záměrně použili změnu průměru karotické tepny v systole a diastole měřenou sonograficky za použití běžně dostupného sonografického přístroje. Vedla nás k tomu myšlenka maximální dostupnosti této metody s možností jejího využití na většině klinických pracovišť. Ostatní metody - zejména měření pulzové vlny - jsou v České republice dostupné pouze na několika málo pracovištích. V zahraničí je o stanovení distenzibility relativně velký zájem - v posledních letech bylo publikováno více jak 500 vědeckých sdělení týkajících se této problematiky. Výzkum se soustředí hlavně na stanovení poruchy distenzibility u různých kardiovaskulárních chorob, zatím máme k dispozici jen neúplné údaje o možnosti klinického využití této metody v diagnostice či stratifikace rizika kardiovaskulárních chorob.

Metodika

1. Měření distenzibility a tloušťky intima-medie

Sonografické vyšetření karotid jsme prováděli na přístroji ATL 9HDI (Washington, USA) při užití lineární 7,5 MHz sondy. Všechna měření

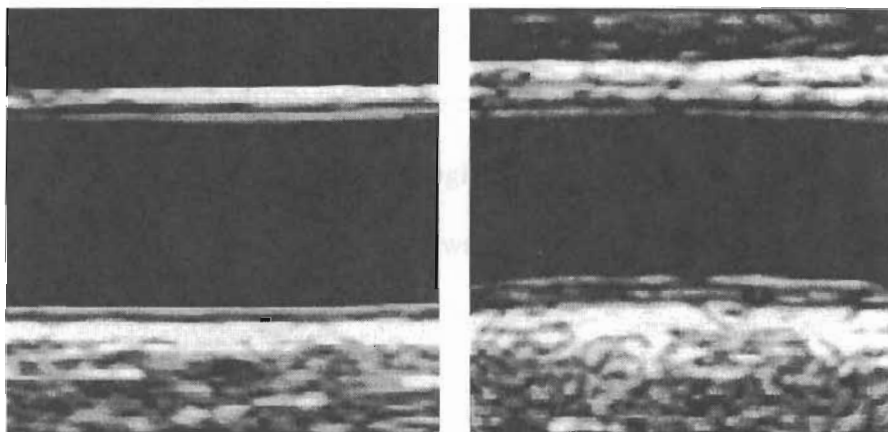
byla provedena jedním specialistou a vyšetření probíhala nalačno v dopoledních hodinách. Nemocní byli vyšetřeni v poloze na zádech s hlavou skloněnou 45 stupňů na opačnou stranu od přiložené sondy. Společná karotická tepna byla zobrazena ve dvou rovinách, měření byla provedena v příčném řezu z jednorovinného zobrazení. V jednorozměrném zobrazení (obrázek 5) jsme stanovili průměr tepny v systole a diastole. Z důvodu vyloučení kolísání tepového objemu byl hodnocen průměr tří po sobě jdoucích cyklů.



Obrázek 5: Distanzibilita v jednorozměrném zobrazení

Hodnocena byla tloušťka intimy-medie (IMT) pravé arteria carotis

communis, kterou jsme měřili 2 cm distálně od bifurkace ve vzdálenější části cévy v místě, kde nebyl přítomen ateromový plát. Vysokofrekvenční 7,5 MHz sondou jsme získali dvourozměrný obraz cévní stěny a odlišili hypoechogenní oblast odpovídající tloušťce intima-medie (obrázek 6). Oddělení od krevního toku a adventicie jsme stanovili podle dobře ohraničených hyperechogenních linií.



Obrázek 6: Dvojitá kontura IMT. Vpravo normální nález, vlevo patologická IMT.

Distenzibilitu jsme počítali na podkladě Ranemanova vzorce po stanovení systolického a diastolického rozměru pravé společné karotidy 2 cm distálně od bifurkace. Krevní tlak byl měřen rtuťovým manometrem po stanovení průměru karotidy. Ranemanova formule byla počítána podle vzorce $D=2 \cdot \frac{\Delta D}{D_d} / \Delta P$ (D je distenzibilita, ΔD rozdíl průměru měřené cévy v systole a diastole, D_d je průměr cévy v diastole, ΔP je rozdíl systolického a diastolického tlaku).

2. Statistické hodnocení

Numerické hodnoty jsou udány jako průměr \pm směrodatná odchylka. Ke statistické analýze bylo použito nepárového t-testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. V souboru nemocných vyšetřených SPECT jsme průměry porovnali nepárovým Studentovým t-testem po stanovení směrodatných odchylek. Četnost jsme posuzovali pomocí Fischerova exaktního testu. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Pro posouzení, které sledované faktory jsou nezávisle statisticky významně spojeny s výsledkem SPECT myokardu jsme použili model polytomické logistické regrese poměrných šancí. Hodnocení bylo provedeno na softwaru SAS. Při uvedené statistické analýze sledované hodnoty byly adjustované na věk a pohlaví.

Ischemická choroba srdeční u diabetiků

Prevalence ischemické choroby srdeční je významně větší v diabetické populaci ve srovnání s nediabetiky. U diabetiků se setkáváme častěji - ve srovnání s nediabetiky - s asymptomatickým průběhem, kdy nemocní neudávají typické anginózní bolesti (Chlumský 1993). Nález ischemie při zátěžovém vyšetření u diabetika je spojen s významně horší prognózou ve srovnání se stejným nálezem u nediabetika, a to bez ohledu na to, zda je ischemie symptomatická nebo nemá u zcela asymptomatického diabetika (Erdmann).

V roce 1998 vydala Americká diabetologická společnost společně s Americkou kardiologickou společností doporučení, kdy je vhodné aktivně

hledat přítomnost němé ischemie u asymptomatických diabetiků (Henry). Vedle abnormálních nálezů na EKG, svědčících pro ischemickou chorobu srdeční, se doporučení týká diabetiků s aterosklerotickým postižením karotického a/nebo periferního řečiště a diabetiků s mnohočetnými rizikovými faktory.

Nicméně zůstává otázkou, zda přes respektování uvedených doporučení je praktické u asymptomatických diabetiků provádět rutinně zátěžové vyšetření, nejlépe zátěžový SPECT (single photon emission computer tomography) myokardu. Většina prací vykazuje výtěžnost kolem 20-25% (Hachamovitch), přitom k dalšímu případnému invazivnímu vyšetření (chirurgické léčbě nebo koronární angioplastice s koronárním stentem) dojde jen u části diabetiků s pozitivním nálezem.

V této práci jsme si položili otázku, zda pomocí jednodušších a levnějších zobrazovacích metod, jakou je sonografie karotid se stanovením distenzibility, lze určit podskupinu asymptomatických diabetiků 2.typu s vysokým a nízkým rizikem nálezu SPECT myokardu, svědčící pro významnou koronární ischemii.

Soubor nemocných a metodika

Soubor nemocných tvořili asymptomatictí nemocní s diabetem 2.typu, kteří jsou dlouhodobě sledováni v diabetologické ambulanci interní kliniky 2.LF UK a FN Motol. Nemocní byli bez klinických známek ischemické choroby srdeční a měli přítomny nejméně dva další rizikové faktory podle společného doporučení Americké kardiologické společnosti a Americké diabetologické společnosti z roku 1998:

- a) Koncentrace celkového cholesterolu nad 6,2 mmol/l a LDL-cholesterolu nad 4 mmol/l nebo HDL-cholesterolu pod 0,9 mmol/l. Do studie jsme zařadili i diabetiky, kteří měli v anamnéze zjištěnou poruchu lipidů podle uvedených kritérií a byli již léčeni hypolipidemiky.
- b) Hodnota krevního tlaku vyšší než 140/90 mm Hg. Krevní tlak byl měřen 3x vsedě po 15 minutách, za hypertenzi jsme považovali hodnoty vyšší než 140/90 mm Hg. Do studie jsme zařadili i nemocné s předchozí dokumentací hypertenze a již účinnou léčbou.
- c) Kouření - jako kuřáky jsme hodnotili všechny vyšetřené, kteří v době vyšetření uvedli kouření cigaret.
- d) Rodinná anamnéza předčasné koronární choroby srdeční.
- e) Pozitivní mikro/makroalbuminurie.

Do studie jsme nezařadili nemocné s anamnézou ischemické choroby srdeční, s příznaky typické anginy pectoris, s anamnézou prodělaného srdečního infarktu, při jednoznačných ischemických změnách na klidovém elektrokardiogramu a po prodělaném revaskularizačním výkonu na koronárních tepnách. Žádný ze zařazených nemocných neprodělal cévní mozkovou příhodu a neměl laboratorní známky renálního selhání (normální hodnoty urey a kreatininu v krvi).

U každého nemocného jsme zaznamenali věk, pohlaví, datum stanovení diagnózy diabetes mellitus 2.typu; v den zátěžového vyšetření jsme nemocné zvážili a změřili jejich výšku.

Zátěžový SPECT myokardu

Perfuzní scintigrafie myokardu byla provedena dvoudenním protokolem

zátěž-klid za použití ^{99m}Tc -sestamibi (zátěž 7,5 MBq/kg , klid 10 MBq/kg). U všech pacientů byla provedena fyzická zátěž na byciklovém ergometru, u 27 pacientů neschopných dosáhnout dostatečné fyzické zátěže a současně s nedignostickým nálezem EKG bylo navíc provedeno vyšetření po farmakologické zátěži dipyridamolem (0,56 mg/kg). Snímání SPECT následovalo 30-60 minut po aplikaci MIBI na vrcholu ergometrické zátěže, za 60 minut a dále při klidové studii, nebo po farmakologické zátěži na gamakameře Sophy Medical DST-XL(Bruce, Francie) se dvěma detektory v úhlu 90 stupňů, pohybující se po nekruhové dráze 180 stupňů. Registrováno bylo 64 projekcí po 25 sekundách. U pacientů, kde bylo možné registrovat GSPECT (gated čili hradlový SPECT podle vlny R na EKG), bylo získáno 8 sad obrázků během srdečního cyklu s vyloučením cyklů kratších 300 ms a jejich následujících cyklů. Údaje byly zpracovány metodou zpětné projekce za použití vyhodnocovacího zařízení VISION POWER station Software version V5.1.0 (Bruce, Francie). Základem vyhodnocení byl 20-ti segmentový model levé komory srdeční , kde akumulace radiofarmaka v jednotlivých segmentech byla hodnocena podle následující škály: 0 - normální, 1 - malé snížení, 2 - střední snížení, 3 - velké snížení, 4 - nepřítomnost vychytávání radiofarmaka. Na základě zhodnocení vyšetření po zátěži a v klidu byl perfuzní SPECT hodnocen podle následujících kritérií:

a/ normální nález - všechny segmenty mají normální distribuci radiofarmaka.

b/ pravděpodobně normální nález - lehké trvalé perfuzní defekty v několika segmentech s malým snížením hromadění radiofarmaka, kdy nebyla nalezena změna v klidu ve srovnání s vyšetřením při zátěži.

c/ hraniční nález - lehké reverzibilní perfuzní defekty ve více segmentech s malým snížením hromadění radiofarmaka po zátěži, které není přítomno při vyšetření v klidu, nebo jeden střední perfuzní defekt v jednom segmentu.

d/ abnormální nález - střední perfuzní defekt ve 3 a více segmentech, závažný perfuzní defekt nebo úplný defekt v jednom nebo více segmentech.

Abnormální nálezy byly posuzovány jako fixní defekt v případě, že se abnormální nález zátěžového a klidového SPECT významně nelišil.

Abnormální nálezy při zátěži, které nebyly přítomny v klidu, byly posuzovány jako reverzibilní defekt. Abnormální nálezy při zátěži, které se neúplně upravily v klidových podmínkách, byly hodnoceny jako částečně reverzibilní defekt.

Výsledky

Ze 126 nemocných mělo abnormální nález na SPECT myokardu 33 nemocných s diabetem. U 33 nemocných byl výsledek hodnocen jako hraniční. Diabetiků, u kterých byl SPECT normální nebo pravděpodobně normální, bylo 60. Porovnání demografických údajů a rizikových faktorů, na podkladě kterých byli diabetici zařazeni do souboru, je uvedeno v tabulce II podle výskytu SPECT, kde ve skupině ostatní jsou uvedeni diabetici s výsledkem hraničního, pravděpodobně normálního a

normálního nálezu na SPECT. Významně menší výskyt nálezu abnormálního SPECT u žen nejspíše souvisí s různou frekvencí mikro/makroalbuminurie. U žen byla přítomna jen ve 14 případech (28%), zatímco u mužů v 33 případech (43%).

Intimomediální tloušťka společné karotidy byla u 33 diabetiků s abnormálním SPECT $0,71 \pm 0,07$ mm, zatímco u ostatních 93 diabetiků byla $0,66 \pm 0,09$ mm ($p=0,03$). Při polytomické logistické regresi, kdy byla současně posuzována přítomnost významných atheromů v karotickém řečišti, však IMT nebyla prokázána jako nezávislý faktor, který souvisí s výsledkem zátěžového SPECT.

Významné atheromy (atheromy větší než 2,5 mm) v karotickém řečišti jsme našli u 24 (73%) diabetiků s abnormálním SPECT a u 20 (21%) ostatních diabetiků ($p = 0,0001$, $OR=9,348$). Distenzibilita u nemocných s abnormálním SPECT myokardu byla $0,27 \pm 0,1$ mm/100mm Hg, $0,31 \pm 0,08$ mm/100mm Hg u hraničního a $0,33 \pm 0,08$ mm/100mm Hg u nemocných s normálním vyšetřením SPECT ($p = 0,011$).

	Abnormální SPECT (n=33)	Ostatní (n=93)	
Počet žen	7 (21%)	43 (47%)	$p<0,01$
Věk (let)	$61,2 \pm 5,8$	$59,8 \pm 6,9$	NS
Délka trvání diabetu	$8,1 \pm 4,3$	$7,9 \pm 5,2$	NS
Glykovaný hemoglobin (%)	$7,5 \pm 1,2$	$7,1 \pm 2,3$	NS
BMI (kg/m ²)	$30 \pm 2,5$	$31 \pm 3,2$	NS
Mikro/makroalbuminurie	20 (60%)	27(29%)	$p<0,01$

Tabulka II: Charakteristika souboru 126 nemocných.

	Abnormální SPECT (n=33)	Intermediální SPECT (n=33)	Normální SPECT (n=60)
IMT (mm)	0,72 ±0,11	0,68±0,10	0,67±0,13
Distenzibilita (mm/100mm Hg)	0,27±0,10	0,31±0,08	0,33±0,08

Tabulka IV: Sonografické nálezy v závislosti na výsledku vyšetření SPECT.

Diskuse

Kardiovaskulární prognóza diabetika bez prodělané koronární příhody je stejná jako u nediabetika po prodělaném srdečním infarktu. Tento fakt a významně větší riziko ischemické choroby srdeční u diabetiků ve věku nad 45 let před nás klade otázku, zda je možné a zejména účinné hledat přítomnost ischemické choroby srdeční u asymptomatických diabetiků s představou, že časná diagnóza umožní modifikaci léčebného přístupu, která by zásadním způsobem příznivě ovlivnila prognózu nemocných. Hlavně se jedná o nemocné s významným postižením všech tří koronárních tepen, kteří jsou indikováni většinou ke kardiochirurgickému výkonu, a o nemocné s významnými stenózami v koronárním řečišti s ohrožením velké části myokardu. Podle literárních údajů má zátěžový SPECT myokardu po fyzické nebo farmakologické zátěži srovnatelné výsledky u diabetiků s nálezy u ostatní populace. Senzitivita vyšetření u

diabetiků se udává mezi 80-90% a specifická dosahuje až 85% (Hachamovitch).

Některé studie prokazují korelaci mezi postupným zvětšováním tloušťky intimy a medie karotické tepny a incidencí srdečního infarktu (Popele) a cévní mozkové příhody (Zureik). Přítomnost aterosklerotických plátů v průběhu karotického řečiště je v souvislosti s přítomností a rozsahem významných koronárních stenóz, s věkem, přítomností rizikových faktorů, včetně diabetes mellitus a s hypertrofií levé srdeční komory. Intimomediální tloušťka byla také posuzována ve vztahu k výsledku SPECT myokardu u asymptomatických diabetiků. Podle dostupných pramenů koreluje intimomediální tloušťka s výsledky SPECT. Její hodnota pod 0,55 mm má negativní prediktivní hodnotu 80%, u nekuřáků dokonce 90% (Boucher). Se zvětšující se intimomediální tloušťkou karotické tepny je nalézáno více významných atheromů v karotickém řečišti.

V našem souboru významnost nálezu většího ateromu v karotickém řečišti představoval nejvýznamnější faktor související s nálezem abnormálního SPECT myokardu (Charvát 2005). Tento nález podporuje názor, že samotné zvětšení intimomediální tloušťky společné karotické tepny není bez posouzení současné přítomnosti atheromatózy karotického řečiště významně spojeno s nálezem na koronárních tepnách u asymptomatických diabetiků 2. typu (Stork).

Distenzibilita vyjadřuje dilatační schopnost cévy při daném pulzovém tlaku. Klinické studie svědčí pro skutečnost, že snížená distenzibilita

karotické tepny je spojena s přítomností klasických rizikových faktorů jako je hypertenze, hypercholesterolémie, ale i diabetes mellitus (Terry). U nemocných s prodělanou kardiovaskulární příhodou pokles distenzibility koreluje s celkovou kardiovaskulární mortalitou. Stejně jako u intimomediální tloušťky byla i u snížení distenzibility společně karotické tepny popsána korelace s přítomností a rozsahem koronárního postižení (Alan). V našem souboru byla distenzibilita karotické tepny v souladu s uvedenými údaji statisticky významně menší ve skupině diabetiků s nálezem abnormálního SPECT.

Distenzibilita u diabetiků s ICHS nebo CMP

Diabetes mellitus zvyšuje 2-3 krát riziko ICHS a CMP, prognóza nemocných s akutním srdečním infarktem a akutní CMP je v přítomnosti diabetu výrazně horší (Chlumský 2001). Kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody jsou nejčastější příčinou úmrtí v civilizovaných zemích. Stanovení IMT koreluje s rizikem výskytu srdečního infarktu i CMP u nemocných bez diabetu a podobný trend je zjišťován i v diabetické populaci (Salonen). Údaje o významu stanovení distenzibility v těchto skupinách nemocných jsou relativně skromné (Dijk 2005).

Pro diabetes mellitus je charakteristické zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy. U diabetiků 1. typu bylo prokázáno snížení distenzibility společně karotické tepny ještě v době, kdy nebyly patrné větší aterosklerotické pláty při ultrazvukovém vyšetření karotid (Giannattasio 1999). U nemocných s diabetem 2. typu je situace složitější z důvodu

ovlivnění nálezů věkem a přidruženými chorobami.

V naší studii jsme se zaměřili na srovnání měření distenzibility a IMT u nemocných s CMP v závislosti na přítomnosti diabetu - jako rizikového faktoru aterosklerózy. Naším cílem bylo rovněž podpořit teorii o lepším funkčním stavu karotických cév u nemocných s embolickou (v přítomnosti fibrilace síní) ve srovnání s trombotickou etiologií CMP (u nemocných se sinusovým rytmem). Vzhledem k předpokládané odlišné etiologii příhod jsme tyto nálezy srovnali s nálezy u nemocných s ICHS.

Metodika

Sonografické vyšetření karotid s hodnocením distenzibility jsme provedli u 234 nemocných. 145 nemocných s ischemickou chorobou srdeční mělo provedenu sonografii karotid v rámci předoperačního vyšetření před revaskularizací srdce při koronarograficky prokázané stenóze kmene levé věnčité tepny nebo chorobě tři tepen. U 89 nemocných s ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP) byla provedena sonografie karotid v rámci rutinního vyšetření s cílem stanovit etiologii mozkové příhody. Všichni nemocní s CMP měli dokumentovanou hemiparézu potvrzenou neurologickým vyšetřením, CT mozku vyloučilo hemorhagii a nebyl prokázán zdroj embolizace při vyšetření transthorakální echokardiografií. Kuřáctví, hypertenze a hypercholesterolemie byly hodnoceny z anamnestických údajů.

Výsledky

Charakteristiku souboru 234 nemocných ukazuje tabulka V. Jednalo se o starší populaci, průměrný věk ve skupině s ICHS byl $73 \pm 8,3$ let, ve

skupině CMP $75 \pm 4,9$ let. V souboru nemocných s CMP bylo nevýznamně větší zastoupení žen. Obě skupiny se nelišily v průměrném věku, přítomnosti hypertenze a hypercholesterolemie. Ve skupině nemocných s ICHS jsme zaznamenali více kuřáků, ve skupině nemocných s CMP byla častěji přítomna fibrilace síní.

Tabulka VI ukazuje výsledky měření distenzibility a IMT nemocných s ICHS a CMP podle srdečního rytmu. Diabetici měli významně horší nálezy distenzibility ($0,16 \pm 0,05$ mm/100mm Hg v. $0,20 \pm 0,06$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$) a IMT ($0,79 \pm 0,10$ mm v. $0,65 \pm 0,13$ mm; $p < 0,05$) jak ve skupině ICHS, tak ve skupině CMP ($0,14 \pm 0,04$ mm/100mm Hg v. $0,17 \pm 0,05$ mm/100mm Hg, $0,81 \pm 0,11$ mm v. $0,69 \pm 0,12$ mm; $p < 0,05$). Byl nalezen pouze nevýznamný rozdíl pro D a IMT v závislosti na léčbě diabetu, kdy byly nevýznamně lepší nálezy u nemocných léčených dietou nebo perorálními antidiabetiky oproti nemocným léčeným inzulinem (tabulka VII). Fibrilace síní neovlivnila sledované parametry u nemocných s ICHS, ve skupině nemocných s CMP byla prediktorem lepších nálezů D a IMT (tabulka VIII).

	ICHS (n= 145)	CMP (n=89)	
Diabetes mellitus	38 (26%)	21 (24%)	NS
Hypertenze	110 (76%)	74 (83%)	NS
Hypercholesterolemie	113 (78%)	61 (69%)	NS
Kouření	126 (87%)	25 (28%)	P< 0,05
Fibrilace síní	16 (11%)	48 (54%)	P< 0,05

Tabulka V: Charakteristika souboru 234 nemocných.

	ICHS (n=145)		CMP (n=89)	
	Fibrilace síní (n=16)	Sinus r. (n=129)	Fibrilace síní (n=44)	Sinus r. (n=45)
Distenzibilita (mm/100 mm Hg)	0,19±0,05*	0,18±0,06*	0,19±0,05**	0,10±0,04**
IMT (mm)	0,72±0,12***	0,74±0,13***	0,67±0,11****	0,79±0,10****

Tabulka VI: Výsledky distenzibility a IMT karotid u nemocných s ICHS a CMP v závislosti na srdečním rytmu (*, ** NS, ***, **** p <0,05).

	PAD (n=48)	Insulin (n=11)	
Distenzibilita (mm/100 mm Hg)	0,16±0,05	0,15±0,04	NS
IMT (mm)	0,79±0,12	0,83±0,11	NS

Tabulka VII: Vliv léčby diabetu na hodnoty distenzibility a IMT.

	ICHS (n=145)		CMP (n=89)	
	Diabetes + n=38	Diabetes – N=107	Diabetes + n=21	Diabetes – n=68
Distenzibilita (mm/100mm Hg)	0,16±0,05*	0,20±0,06*	0,14±0,04**	0,17±0,05**
IMT (mm)	0,79±0,10***	0,65±0,13***	0,81±0,11****	0,69±0,12****

Tabulka VIII: Vliv diabetu na nálezy distenzibility a IMT u nemocných s ICHS a CMP

(* , ** , *** , **** p < 0,05).

Diskuse

Naše studie ukázala, že vyšetření distenzibility - podobně jako IMT - u nemocných s ICHS nebo CMP může přispět k určení závažnosti cévního postižení. Diabetes mellitus 2. typu v obou sledovaných skupinách - jak u nemocných s ICHS tak i nemocných s CMP - zhoršoval sledované parametry. Na druhé straně nemocní s CMP a fibrilací síní, u nichž předpokládáme embolickou etiologii příhody, měli příznivější nálezy jak

při vyšetření distenzibility, tak IMT. Tento náález ukazuje na možný klinický význam vyšetření distenzibility v diagnosticko-terapeutickém postupu u těchto nemocných (Chlumský 2006), kdy u nemocných se sinusovým rytmem a předpokládanou aterotrombotickou etiologií CMP, je základem léčby antiagregační léčba, zatímco u nemocných s embolickou etiologií léčíme antikoagulačními léky. Ve srovnání s literárními údaji i našimi výsledky u jiných skupin nemocných, jsme zjistili horší výsledky distenzibility, což je způsobeno vyšším věkem jak ve skupině nemocných s CMP, tak i ve skupině nemocných s ICHS.

Naše nálezy týkající se postižení cév u diabetiků jsou v souladu s předcházejícími studiemi. Ztluštění IMT a porucha distenzibility jsou vysvětlovány zejména sníženou sekrecí NO vedoucí k endoteliální dysfunkci a zvýšenou proliferací struktur cévní stěny u diabetiků 1. i 2. typu. Tloušťka IMT v několika studiích korelovala s endoteliální dysfunkcí hodnocenou sonografickým vyšetřením (Salonen 1991). Podobně může působit i hyperinzulinémie, která je typická pro diabetiky 2. typu. Obviňován je rovněž intravaskulární tlak, který vede mechanickým napínáním ke stimulaci replikace a růstu buněk cévní stěny. Vliv hypertenze nebyl jednoznačně prokázán, protože některé studie nevykazovaly rozdíly mezi nálezy u hypertenzních diabetiků a diabetiků bez hypertenze. Jiné studie naopak prokázaly korelaci s přítomností hypertenze, ale nikoli s dlouhodobou kompenzací hodnocenou glykovaným hemoglobinem (Giannattasio 2001). Navíc naměřené výsledky závisí na hodnocené cévě, kdy distenzibilita je u

diabetiků více porušena na velkých cévách (aorta nebo společná karotida) oproti cévám střední velikosti (brachiální tepna) a pro přesné hodnocení cévního postižení bude vhodné vyšetření více cévních úseků (Singh). Zcela nedávno publikovaná studie prokázala u nemocných s CMP, že příznivé nálezy vyšetření IMT a distenzibility mohou vyloučit aterosklerotické změny ascendentní aorty (Harloff).

Snížení distenzibility a zvýšení IMT má přímou patofyziologickou souvislost. Je možno předpokládat, že zvětšení tloušťky cévní stěny vede k horšímu zásobení kyslíkem špatně vaskularizovaných částí cévní stěny, jakými je intima, a tím dojde k urychlení aterosklerotického procesu (Bank). Experimentální model králičí karotidy s uměle sníženou distenzibilitou ukázal na zvýšení traumatického postižení rigidní cévní stěny krevním tlakem, což opět vede k progresi aterosklerotických změn. Navíc u nemocných s ICHS koreluje hodnota IMT měřená na společné karotidě s výskytem kalcia ve stěně koronárních cév a oba tyto nálezy jsou schopny předpovědět významnou stenózu v koronárním řečišti (Terry).

Za důležitý považujeme nález závislosti sledovaných parametrů na srdečním rytmu, který doposud nebyl studován. Nemocným s podezřením na embolickou cévní mozkovou příhodu, která často souvisí s fibrilací síní, je prováděna jícnová echokardiografie (Chlumský 2006). Naše výsledky ukazují na možnost použití distenzibility k odlišení trombotické a embolické etiologie a tato neinvazivní metoda by mohla v některých klinických situacích jícnovou echokardiografií nahradit. Vzhledem k

tomu, že se jedná o první nálezy, bude třeba je potvrdit v dalších studiích.

Distenzibilita u nemocných s CMP a metabolickým syndromem

V současnosti zažíváme epidemii výskytu i zájmu o metabolický syndrom. Odhaduje se, že postihuje 20-30% populace (Scot). Diagnóza metabolického syndromu se stanovuje v přítomnosti tří a více kritérií uvedených v tabulce IX. Riziko kardiovaskulárních komplikací i riziko úmrtí na ICHS a celková mortalita se u metabolického syndromu pohybuje mezi rizikem diabetiků a osob bez diabetu (Ninomiya). V současnosti máme mnoho informací o vztahu metabolického syndromu a ICHS, o vztahu k cévním mozkovým příhodám zatím existují jen ojedinelé studie.

Abdominální obezita (obvod pasu >102cm u mužů, >88 u žen)
Hypertriglyceridémie >1,7 mmol/l
Nízký HDL-cholesterol (<1 mmol u mužů, <1,3 mmol/l u žen)
Hypertenze (TK >130/85 mm Hg)
Glukóza v žilní plazmě nalačno >6,1 mmol/l

Tabulka IX: Diagnostická kritéria metabolického syndromu

Na zvýšeném riziku aterosklerózy u nemocných s metabolickým syndromem se podílejí všechny jednotlivé součásti metabolického syndromu (Chlumský 2005).

V poslední době je zdůrazňována úloha inzulínorezistence a hyperinzulinémie, která je výrazným faktorem akcelerované aterosklerózy (Lteif). Dochází při ní k aktivaci

krevních destiček se snížením fibrinolýzy, snížené syntéze NO, zvyšuje se oxidační stres, tvorba tkáňového faktoru, zvyšuje se sklon k apoptóze a aktivují se parametry zánětu (CRP, interleukíny, TNF).

Cévní mozkové příhody patří mezi nejčastější kardiovaskulární choroby a Česká republika zaujímá čelní místo jak v jejich incidenci (400-500/100 000 obyvatel) tak v úmrtnosti. 80% CMP je ischemických a z nich je 20-30% způsobeno embolizací ze srdce a velkých cév (Chlumský 1997). 55% CMP je způsobeno trombózou a toto procento se relativně zvyšuje u nemocných s metabolickým syndromem nebo diabetem na úkor CMP ostatních etiologií (Chlumský 2001).

U 71% nemocných se jedná o první příhodu, zbývajících 29% má recidivu. Prognóza nemocných je velmi špatná – mortalita v prvním měsíci činí 24%, do roka zemře 42%. Navíc polovina nemocných má výrazný neurologický deficit snižující kvalitu života (Pavlik).

Diabetes mellitus prokážeme u 20 % nemocných přijímaných do nemocnice s CMP, navíc jej nově diagnostikujeme u 6-42% nemocných s CMP (Erdmann). Celkem tedy je glykémie nad 6 mmol/l zjištěna při přijetí u 68% nemocných. V literatuře se diskutuje, zda hyperglykémie je projevem spíše doposud nepoznaného diabetu, nebo reakcí na stres a rozsah CMP. Hyperglykémie je provázena 2-5 ti násobným zvýšením hospitalizační úmrtnosti (Chlumský 2002). Problematika dobré kompenzace diabetu u nemocných s CMP v akutním období je komplikována poruchou polykání, která je přítomna až u třetiny nemocných s CMP (Radziszewska). Příjem potravy je u těchto nemocných komplikovaný a rizikový pro možné riziko aspirace, které výrazně nesnižuje ani zavedení enterální výživy. Riziko CMP u nemocných s metabolickým syndromem

Metabolický syndrom v sobě obsahuje minimálně dva rizikové faktory podle skóre Cardiovascular Health Study, často k hypertenzi a hyperglykémii je přítomna u těchto nemocných i hypertrofie levé srdeční komory (Pavlik). Přítomnost metabolického syndromu u nemocných s CMP byla sledována v pouze ojedinělých studiích. Milionis v recentní studii zjistil při srovnání 163 nemocných s CMP se 166 pacienty bez CMP třikrát častěji metabolický syndrom (46% v. 15%). Koren-Morgan prokázal u nemocných téměř 50% zvýšení rizika vzniku CMP u nemocných s metabolickým syndromem, u diabetiků toto riziko bylo více jak dvojnásobné.

Opakovaně bylo prokázáno, že riziko vzniku CMP roste s přítomností jednotlivých součástí metabolického syndromu. I když studie z posledních let prokazují zvýšené riziko CMP (Ninomiya, Ford), jednotlivé rizikové faktory samostatně prokazovaly velkou variabilitu. Obecně lze říci, že riziko roste s výškou krevního tlaku, hladinou cholesterolu, hladinou LDL-cholesterolu a klesající hladinou HDL-cholesterolu (Bowman).

Soubor nemocných

Charakteristiku souboru 77 nemocných s ischemickou cévní mozkovou příhodou ukazuje tabulka X. Z těchto nemocných bylo 33 osob splňující kritéria metabolického syndromu. Soubor tvořilo 49 mužů a 28 žen průměrného věku $62,3 \pm 9,8$ let . Věk a zastoupení pohlaví se v obou souborech nemocných významně nelišily.

	S metabolickým syndromem	Bez metabolického syndromu	
Počet (n)	36	41	
Věk (let)	71	73	N.S.
Muži	21 (58%)	33 (80%)	N.S.
Hypertenze	28 (78%)	35 (85%)	N.S.

Tabulka X: Charakteristika souboru 77 nemocných.

Výsledky

Tabulka XI ukazuje výsledky měření D a IMT nemocných podle přítomnosti metabolického syndromu. Přítomnost metabolického syndromu znamenala významně horší nálezy jak IMT ($0,68 \pm 0,10$ mm v. $0,77 \pm 0,15$ mm; $p < 0,05$), tak distenzibility ($0,20 \pm 0,09$ mm/100mm Hg v. $0,17 \pm 0,08$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$).

	77 nemocných	
	MS - (n=41)	MS+ (n=36)
Tloušťka intima-media (mm)	$0,68 \pm 0,10^*$	$0,77 \pm 0,15^*$
Distenzibilita (mm/100mm Hg)	$0,20 \pm 0,09^{**}$	$0,17 \pm 0,08^{**}$

Tabulka XI: Sonografické nálezy u nemocných s CMP v závislosti na přítomnosti metabolického syndromu (*, ** $p < 0,05$).

Diskuse

Přítomnost metabolického syndromu znamená akceleraci aterosklerózy a to jak intracerebrálních cév tak extracerebrálního řečiště. Naše výsledky ukazují, že přítomnost metabolického syndromu je prediktorem akcelerované aterosklerózy u nemocných s CMP a u těchto nemocných výrazně převažuje aterotrombotická etiologie CMP. Hodnoty IMT a distenzibility u našich nemocných se v průměru kryly s předcházejícími nálezy u nemocných s CMP a diabetem 2. typu.

Bang prokázal angiograficky vzrůstající riziko intracerebrální aterosklerózy podle počtu přítomných kritérií metabolického syndromu - při přítomnosti dvou faktorů bylo riziko 2,5 krát vyšší, u nemocných s 5 faktory bylo toto riziko pětinasobné. Více údajů máme o nálezech na karotickém řečišti. Sonografie karotid je často označována jako okno do tepen (Spáčil). Můžeme neinvazivně prokázat nejen ateromové pláty a hodnotit jejich morfologii a echogenitu, ale i změřit tloušťku intima-media. Ztluštění intimy-media bylo prokázáno v diabetické populaci (Bots), navíc byl zjištěn jeho prognostický význam jako rizikového faktoru pro vznik CMP a srdečního infarktu (Zureik).

V souboru 77 nemocných jsme u nemocných s metabolickým syndromem prokázali významně větší rozměr intimy-media ve společné karotidě a významně horší nález distenzibility. K podobným výsledkům dospěl Iglseider, který jak u mužů tak i u žen s metabolickým syndromem prokázal významné ztluštění intimy – medie v karotidách. Porucha struktury cévní stěny souvisí s její endoteliální funkcí, kterou můžeme vyšetřovat pomocí dilatace navozené ischemií nebo medikamentózně (Chlumský 2005). Lteif našel výraznou endotelovou dysfunkci u nemocných s metabolickým syndromem, a to jak u bělochů a afroameričanů, tak i u hispánců.

Porucha distenzibility u nemocných s metabolickým syndromem byla nedávno prokázána v rozsáhlé studii (Scuteri), do které ale byli zařazeni pouze nemocní bez CMP. U těchto nemocných byla prokázána zhoršená distenzibilita bez ohledu na věk a další rizikové faktory aterosklerózy (pohlaví, kouření nebo porucha lipidového metabolismu). Přítomnost metabolického syndromu rovněž zhoršuje distenzibilitu u nemocných s hypertenzí a je možné předpokládat, že distenzibilita může být považována za spojovací článek mezi hypertenzí, metabolickým syndromem a cévními komplikacemi (Schillaci). Porucha distenzibility u nemocných s metabolickým syndromem je vysvětlována zejména věkem nemocných ve jmenovaných studiích, spolupodílet se může hyperglykémie a konečné produkty glykace. K poruše distenzibility může přispívat rovněž leptin, jehož hladiny jsou u těchto nemocných zvýšeny.

Prevence a léčba CMP u nemocných s metabolickým syndromem

Předpokládá se, že klasické rizikové faktory (kouření, hypertenze, hyperlipoproteinémie, diabetes) jsou zodpovědné za 70-85% CMP a samotná optimální léčba hypertenze sníží riziko CMP o 62%. V prevenci klademe důraz na změnu životního stylu, hypolipidemickou a antiagregační léčbu, ACE inhibitory a v budoucnu asi přibudou thiazolidiny (Radziszewska). Nejvíce údajů máme o příznivém efektu ACE inhibitorů: ve studii HOPE pokles krevního tlaku o 3,8/2,8 mm Hg vedl ke snížení rizika CMP o 32% a riziko fatálního CMP bylo sníženo dokonce o 61%. Ve studii PROGRESS léčba perindoprilem a indapamidem snížila krevní tlak o 12/5 mm Hg se snížením rizika CMP o 43% (Bang). O prospěšnosti hypolipidemické léčby máme rovněž mnoho důkazů. V Heart Protection Study podávání 40 mg simvastatinu snížilo výskyt ischemický CMP o 25% a riziko

tranzitorních ischemických atak o 20% (Rosolová). Podobně vyzněly i další studie se statiny (LIPID, CARE) i s fibráty (VA-HIT).

Do budoucna se zvažují další možná doporučení jako podávání kyseliny acetylosalicylové starším osobám nebo statiny nemocným bez hypercholesterolémie již v rámci primární prevence. Můžeme očekávat mnohá překvapení, jako nedávno potvrzené nové vlastnosti telmisartanu. Ten ovlivněním receptoru pro PPAR –gamma a snižuje glykémii, hladinu inzulínu i triglyceridů (Rosolová) a tím se jeho účinek blíží thiazolidindionům.

Léčba akutní CMP u nemocných s metabolickým syndromem nebo diabetem se neliší od nemocných bez těchto doprovodných chorob. U malé části nemocných přichází při včasném přijetí do nemocnice a dostupnosti odpovídající péče v úvahu trombolýza, jinak antiagregační, antikoagulační a neuroprotektivní léčba. Nejsou doposud data o vhodnosti odlišné péče o nemocné s CMP při přítomném metabolickém syndromu (Radziszewska).

Měření distenzibility u nemocných před operací srdce

Nemocní podstupující aortokoronární bypass mají zvýšené riziko CMP, encefalopatie a poruchy mozkové funkce, neboť se jedná o nemocné vyššího věku s aterosklerózou. K rozvoji těchto komplikací přispívá hemodynamická nestabilita, riziko embolizace aterosklerotických plátů, vzduchu, tukových částic či agregátů destiček, hypertermie po ukončení mimotělního oběhu, jakož i zánětlivé změny související s kardiokirurgickým výkonem. Komplikace v oblasti CNS odpovídají za významnou perioperační úmrtnost, incidence perioperačních CMP se pohybuje mezi 0,4 a 5,5%. U 25 až 79% nemocných jsou pozorovány

poruchy neuropsychických funkcí způsobené hypoperfuzí i mikroembolizací do centrálního nervového systému. Největší riziko je u nemocných s uzávěrem vnitřní karotidy, kdy perioperační riziko CMP činí 3-27%, u nemocných se stenózou vnitřní karotidy nad 70% je riziko 2-14%, nemocní se stenózou do 50% mají riziko CMP 1-2% (Salonen).

Doposud nebyla studována distenzibilita karotické tepny u nemocných před srdeční operací a ani neznáme závislost nálezů na některých rizikových faktorech. Proto jsme zhodnotili sonografické nálezy na karotidách se zaměřením na nemocné s diabetem a anamnézou CMP. Zároveň jsme zhodnotili nálezy u nemocných indikovaných k izolované náhradě chlopně bez nutnosti revaskularizačního výkonu pro průkaz souvislosti mezi koronarografickým nálezem a distenzibilitou karotické tepny.

Soubor nemocných

Sonografické vyšetření karotid jsme provedli u 127 nemocných indikovaných k aortokoronárnímu bypassu pro chorobu tří tepen nebo stenózu kmene levé koronární tepny. Soubor tvořilo 89 mužů a 38 žen průměrného věku $67,5 \pm 11,3$ let. 44 nemocných (35%) mělo diabetes mellitus 2. typu a 83 (65%) nemocných bez diabetu tvořilo kontrolní soubor. Věk, zastoupení pohlaví, hypertenze a výskyt fibrilace síní se v obou souborech nemocných významně nelišily (tabulka XII). Tento soubor byl srovnán s 25 nemocnými indikovanými k náhradě chlopně (převážně k náhradě aortální chlopně), u nichž při koronarografii nebyla prokázána významná stenóza v koronárním řečišti.

	Diabetici	Nediabetici	
Počet (n)	44	83	
Věk (let)	64	69	N.S.
Muži	28 (64%)	56 (67%)	N.S.
Hypertenze	38 (86%)	66 (80%)	N.S.
Fibrilace síní	7(16%)	9 (11%)	N.S.

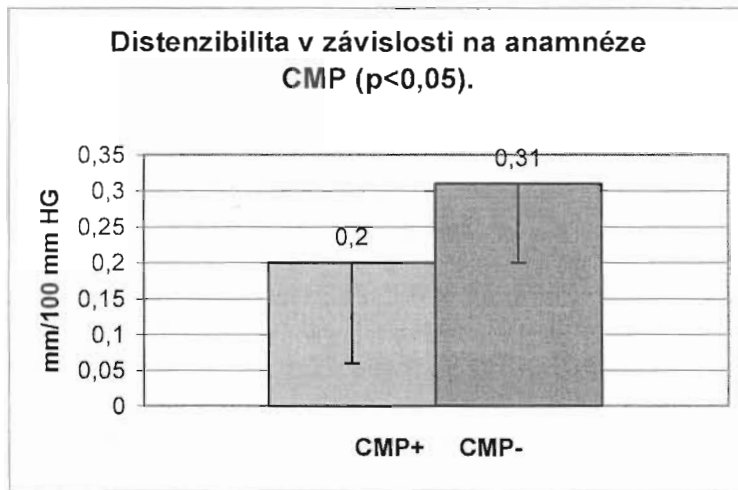
Tabulka XII: Charakteristika souboru 127 nemocných.

Výsledky

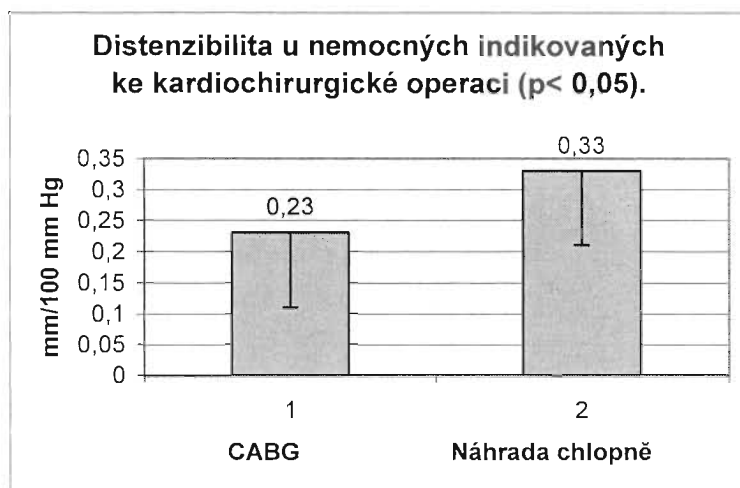
Sonografické výsledky ukazuje tabulka XIII. Tloušťka intimy a medie (IMT) byla u nemocných s diabetem významně větší ($0,89 \pm 0,09$ mm v. $0,76 \pm 0,09$ mm; $p < 0,05$). Distenzibilita u nemocných s diabetem byla významně snížena u nemocných bez diabetu ($0,26 \pm 0,11$ mm/100mm Hg v. $0,21 \pm 0,15$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$). Nemocní s anamnézou CMP ($0,20 \pm 0,14$ mm/100mm Hg v. $0,31 \pm 0,11$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$) měli významně častěji nálezy horší distenzibility (graf 2). Při srovnání s nemocnými indikovanými k aortokoronárnímu bypassu (graf 2), u nemocných indikovaných pouze k náhradě chlopně byly hodnoty distenzibility příznivější ($0,33 \pm 0,12$ mm/100mm Hg v. $0,23 \pm 0,14$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$).

	Nediabetici n=83	Diabetici n=44	
IMT (mm)	0,76±0,09	0,89±0,09	N.S.
Distenzibilita (mm/100mm Hg)	0,26±0,11	0,21±0,15	P <0,05

Tabulka XIII: Výsledky sonografických nálezů v závislosti na přítomnosti diabetu.



Graf 1: Sonografické nálezy v závislosti na anamnéze CMP.



Graf 2: Distenzibilita u nemocných indikovaných k revaskularizaci srdce (CABG) nebo k náhradě chlopně).

Diskuse

V našem souboru nemocných s ICHS a chorobou tří tepen nebo stenózou kmene levé koronární tepny jsme při sonografickém vyšetření karotického řečiště prokázali významně pokročilejší aterosklerotické změny ve skupině diabetiků a nemocných s anamnézou CMP. Diabetici měli horší nález při vyšetření IMT a distenzibility .

Jediná česká studie u nemocných před chirurgickou revaskularizací srdce prokázala podobné nálezy v hodnotách IMT, nesledovala ale distenzibilitu karotické tepny (Linhart). I když nerozlišovala nemocné podle přítomnosti diabetu, prokázala podobné výsledky, ale anamnéza CMP v tomto souboru nezvyšovala pravděpodobnost nálezu významných stenóz a horších nálezů IMT. Chan při vyšetření duplexní sonografií 286 diabetiků a 135 nemocných bez diabetu prokázal stenózu karotidy u 8,2

% diabetiků a 0,7% nemocných bez diabetu, rozdíl byl nalezen rovněž v hodnotě IMT. Stenózu prokázal častěji u starších nemocných, kuřáků, hypertoniků a nemocných s hypercholesterolémií (Chan). Podobné nálezy prokázaly studie u diabetiků starších 60 let a diabetiků s ICHDK (Dijk 2004).

Distenzibilita u nemocných indikovaných k chirurgické revaskularizaci nebyla doposud systematicky sledována (Kobayashi). Údaje máme pouze o korelaci IMT a závažnosti koronarografických nálezů u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (Rohani), které korespondují s našimi výsledky.

Na základě těchto studií je dnes doporučováno provedení sonografie karotid před revaskularizací srdce u všech rizikových nemocných, jakými jsou diabetici, nemocní starší 65 let, nemocní s nálezem šelestu nad karotickou tepnou při fyzikálním vyšetření nebo s anamnézou CMP (Durand, Chlumský 2001). Na rozdíl od známého rizika vzniku CMP u nemocných se stenózou karotidy, nemáme doposud prospektivní údaje o perioperačním riziku CMP nemocných indikovaných k CABG v závislosti na nálezu IMT nebo distenzibility. Je ale možné předpokládat, že v budoucnu bude vyšetření IMT a distenzibility možné použít při stratifikaci rizika perioperačních komplikací u nemocných bez stenózy na karotickém řečišti.

Nefarmakologické ovlivnění distenzibility

Pro mnoho rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob je prvním

přístupem v prevenci a léčbě změna životního stylu. V posledních 13 letech bylo publikováno několik studií sledujících vliv pravidelného cvičení na cévní distenzibilitu (Popele). Baltimore Longitudinal Study of Aging prokázala zlepšení distenzibility karotické arterie (v této práci označované jako carotid augmentation index). Další práce u postmenopauzálních žen a zejména japonské a americké studie vyzněly rozporuplně. Fyzický trénink v těchto studiích ovlivnil distenzibilitu měřenou v aortě, ale v periferním řečišti byly nálezy rozporuplné. Současné znalosti ukazují, že pravidelné aerobní cvičení zlepšuje distenzibilitu zejména v oblasti velkých cév, a to jak u zdravých, tak u nemocných s projevy aterosklerózy (Safar 2003). Jedinou výjimku tvoří nemocní s esenciální hypertenzí, kde vliv cvičení na distenzibilitu nebyl prokázán (Greenland).

Rozporuplné výsledky přinesly studie sledující vliv silového tréninku. Texaská studie neprokázala vliv vzpírání na arteriální komplianci, což autoři vysvětlovali zvýšeným obsahem buněk hladkého svalu ve stěně cév, které bylo způsobeno prudkým vzestupem tlaku až na hodnoty 320/250 v době nadhozu (Bertovic). Distenzibilita karotických cév v tomto souboru korelovala s tloušťkou stěny.

Obezita zvyšuje mortalitu a morbiditu prakticky všech kardiovaskulárních chorob. Téměř všechny publikované studie prokázaly zvýšenou distenzibilitu u obézních nemocných, která je vysvětlována vyšším srdečním výdejem při vyšší hmotnosti (Koren-Morgan). Je zajímavé, že distenzibilita měřená ultrazvukem ve studiích z posledních

let ukázala těsnou korelaci s hladinou leptinu. Protože obezita souvisí s metabolickým syndromem, nepřekvapuje, že její porucha je prokázána i u této choroby. Redukce váhy zlepšuje cévní distenzibilitu, ale tato změna je převážně způsobena poklesem krevního tlaku (Safar 1986). Při poklesu hmotnosti během 16 týdnů o 10 kg u obézních žen bylo dosaženo zlepšení distenzibility o 30% se současným významným poklesem krevního tlaku (Yamashita).

Distenzibilita byla rovněž ovlivněna dietními zásahy. Požití červeného vína vede k jejímu zlepšení (Zieman), pokud se požije víno zbavené alkoholu, efekt není prokazatelný. Kofein vede k přechodnému zhoršení distenzibility, naopak u bezkofeinové kávy není tento efekt přítomen.

Příjem soli je významným faktorem ovlivňujícím krevní tlak. V nedávno publikované čínské studii byl prokázán významný rozdíl mezi distenzibilitou mezi skupinami obyvatel v závislosti na příjmu soli. Následné studie prokázaly těsnou korelaci mezi příjmem soli, 24 hodinovým krevním tlakem a distenzibilitou aorty i karotické tepny (Zieman). Restrikce soli se projevila již po jednom týdnu intervence s maximem účinku ve druhém týdnu. Navíc restrikce soli vedla k většímu snížení krevního tlaku a distenzibility, než aerobní cvičení. Podobné výsledky ukázaly studie sledující vliv zvýšeného příjmu rybích výrobků, rybího oleje a omega-3 mastných kyselin a to jak u běžné populace tak u diabetiků. Příznivý efekt na distenzibilitu byl prokázán po podání vitamínu C již za 6 hodin po požití. Podobně vitamin E zlepšuje distenzibilitu až o 44% (Safar 2003). Nicméně tento efekt není

jednoznačný a poslední studie neprokázaly dlouhodobý efekt vitamínu C na distenzibilitu karotické arterie. Podobně snížení homocysteinu podáním kyseliny listové nemělo pozitivní efekt.

Je všeobecně přijímáno, že kouření zhoršuje endoteliální funkci.

Krátkodobá expozice cigaretového kouře vede ke snížení distenzibility stejně u kuřáků i nekuřáků a to jak při aktivním tak i pasivním kouření. K efektu dochází již v prvních 5 minutách po inhalaci kouře (Failla). Zatím nebyla publikovaná studie o příznivém efektu zanechání kouření na elasticitu cév. Vzhledem k tomu, že zanechání kouření vede ke snížení krevního tlaku, lze tento pozitivní vliv předpokládat.

Distenzibilita je determinována třemi součástmi: Jednak množstvím elastinu a kolagenu, které jsou strukturálními součástmi stěny cévy, za druhé fragmentací elastických lamel a křížení kolagenních vláken či glykací konečných produktů, a za třetí vasokonstrikčním tonem hladkých svalů. Ovlivnění různých součástí životního stylu ovlivňuje některé z těchto mechanismů přispívajících k cévní elasticitě. Předpokládá se, že zejména obsah elastinu a kolagenu hraje hlavní roli. Je možné spekulovat, zda elastin a kolagen, které jsou dlouhodobými komponenty cévní distenzibility, mohou při krátkodobém ovlivnění životního stylu vést ke změně distenzibility (Stork). Experimentální práce ukázaly, že aerobní cvičení nevede ke zlepšení distenzibility kvalitativní změnou elastinu a kolagenu v cévní stěně. Distenzibilita může být ovlivněna kvalitativními změnami jakými jsou fragmentace elastických vláken a remodelací extracelulární matrix, ke kterým dochází v průběhu života, u diabetu nebo

hypertenze (Bergel). Akumulovaný intersticiální kolagen v cévní stěně může neenzymaticky reagovat s glukózou za vzniku konečných produktů pokročilé glykace (Giannattao 2001). Je možné spekulovat, že změna životního stylu je schopna ovlivnit tyto pochody již v časovém úseku několika týdnů po zahájení intervence. Krátkodobé ovlivnění distenzibility je možné ovlivněním kontraktálního stavu buněk hladkého svalstva v cévní stěně a tento mechanismus asi hraje hlavní roli při změně životního stylu. Zvýšená dostupnost NO snižuje tonus buněk hladkého svalstva cévní stěny a v roce 2001 bylo prokázána souvislost mezi hladinou NO a elasticitou brachiální tepny (Benetos).

Vliv léků na distenzibilitu

Efekt léků na distenzibilitu je komplexní - léky mohou působit na cévní stěnu přímo tím, že vedou k relaxaci buněk hladkého svalstva v její stěně, nebo mohou ovlivňovat krevní tlak, rezistentní arterioly a dlouhodobě mohou měnit strukturu cévní stěny.

Antihypertenzíva

Základní léky užívané k léčbě arteriální hypertenze (diuretika, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, ACE inhibitory) zlepšují distenzibilitu jak při jednorázovém podání, tak při dlouhodobé léčbě (Safar 1986). Při dlouhodobé léčbě se navíc uplatňují kontraregulační mechanismy, které oslabují efekt u některých antihypertenzív. Pozitivní efekt antihypertenzív na distenzibilitu není překvapením, protože snížení krevního tlaku sníží obsah tuhých součástí cévní stěny. V současnosti je k

dispozici několik desítek studií, které srovnávaly jednotlivá antihypertenzíva s ohledem na distenzibilitu, mnoho z nich ale nepřineslo požadovaný výsledek zejména proto, že zahrnuly jen malé počty nemocných a teprve metaanalýzy byly schopny na tuto otázku odpovědět.

Při srovnání různých skupin betablokátorů se ukázalo, že betablokátor s vasodilatačním účinkem (carvediol, nebivolol) lépe ovlivnily distenzibilitu než neselektivní (propranolol) nebo kardioselektivní betablokátor (atenolol). Největší metaanalýza dvojitě slepých studií čítající 185 nemocných neprokázala rozdíly mezi jednotlivými skupinami antihypertenzív (betablokátor, diuretika, ACE inhibitory, blokátory kalciového kanálu) pokud byly výsledky vztaženy ke snížení krevního tlaku (O'Rourke 2002). Pouze blokátory kalciových antagonistů dihydropyridinového typu měly mírně snížený efekt, který je vysvětlován menším vlivem na sympatický nervový systém.

V účinnosti léků se rovněž spolupodílí genetické vlivy. Hypertonici s polymorfizmem receptoru pro ACE mají lepší odpověď při léčbě ACE inhibitorem perindopilem ve srovnání s blokátorem kalciového antagonisty nitrendipinem (Safar 2001).

V popředí zájmu jsou léky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém. Aldosteron je významný mediátor fibrotických změn a tento efekt se jistě projevuje i v cévní stěně. Lze předpokládat pozitivní efekt podávání spironolaktonu na cévní distenzibilitu (Safar 2000).

Některé studie ukazují, že zlepšení distenzibility při léčbě antihypertenzívy je větší, než by odpovídalo snížení krevního tlaku. Toto

na tlaku nezávislé zlepšení distenzibility je způsobeno remodelací cévní stěny. Byly popsány různé morfologické změny v cévní stěně jako snížení množství kolagenu, zvýšení poměru elastin/kolagen, zmenšení tloušťky intima-media. V klinických studiích bylo ultrazvukem prokázáno zmenšení IMT a průměru cév přímo související se snížením pulzního tlaku. To podtrhuje význam opakovaného stresu na remodelaci cévní stěny a nutnosti snížit pulzní tlak, aby došlo ke snížení distenzibility. Nicméně většina studií byla provedena u nemocných středního věku a nelze tyto výsledky přenést na starší populaci a nemocné s přidruženými chorobami.

Léčba srdečního selhání

Nitráty i ACE inhibitory ovlivňují distenzibilitu u nemocných se srdečním selháváním, která je pozorována již za 8 týdnů po začátku léčby a souvisí s pozitivním vlivem těchto léků na hemodynamiku (Giannattasio 1995). Příznivý efekt přetrvává při dlouhodobém podávání vysokých dávek isosorbid dinitrátu. Pozitivní vliv je možno předpokládat u nových léků, jakými jsou donátory NO a neutrální endopeptidázy.

Léčba aterosklerózy

Rozporuplné výsledky ukázaly studie se statiny, většina studií neprokázala při střednědobém sledování pozitivní efekt a sledování nemocných je třeba prodloužit. Jedna studie prokázala pozitivní efekt při léčbě simvastatinem po 2 týdnech, tento pozitivní efekt ale vymizel za 6 měsíců od počátku léčby. Stejně rozporuplné výsledky přinesly studie sledující vliv hormonální substituční léčby (Waddell), kdy část prokázala

pozitivní vliv, u části se efekt neprokázal.

Závěr

Měření distenzibility karotické tepny pomocí sonografie je jednoduchá, bezpečná, časově i technicky nenáročná metoda k detekci časných stadií aterosklerózy. V experimentu i klinické praxi nám může pomoci odhalit rizikové nemocné, sledovat efekt léčby i ovlivňovat výzkum nových léků. Profesor Williams z Leicesteru ve svém přehledu o novinkách ve výzkumu hypertenze za rok 2006 věnoval této problematice velkou pozornost (Williams 2006). Na základě výsledků studií z posledního roku zdůrazňuje významné postavení distenzibility v určení prognózy kardiovaskulární úmrtnosti a rizika CMP a vhodnosti zařazení vyšetření distenzibility nemocným s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, i když zatím není jasné, kterou z vyšetřovacích metod je vhodné preferovat.

V naší práci jsme vyšetřili distenzibilitu společní karotidy u několika skupin nemocných s diabetem, kde přítomnost diabetu 2. typu vždy znamenala zhoršenou distenzibilitu, a to jak u nemocných s CMP, tak u nemocných s ICHS. U asymptomatických diabetiků 2. typu korelovala snížená distenzibilita s pozitivním nálezem zátěžového SPECT.

Zajímavé je měření distenzibility u nemocných s ischemickou CMP, kde nám může pomoci k odlišení trombotické a embolické etiologie. Význam měření distenzibility karotické tepny před srdeční operací bude vyžadovat ověření v dalších studiích.

Je s podivem, že není zatím tato metoda celosvětově užívána v klinické praxi a v České republice není rozšířena ani v experimentu. Stanovení distenzibility pomocí sonografie karotické tepny skýtá hlavní výhodu v dostupnosti tohoto vyšetření, neboť sonografické přístroje odpovídajících parametrů jsou dnes v České republice dostupné nejen v okresních nemocnicích, ale i na některých poliklinických pracovištích.

Souhrn

Stanovení distenzibility karotické tepny při sonografickém vyšetření je dnes akceptovanou vyšetřovací metodou. Vyšetřili jsme čtyři skupiny nemocných s kardiovaskulárními chorobami. V první skupině 126 asymptomatických diabetiků 2.typu bez anamnézy ICHS stanovení distenzibility karotické tepny predikovalo pozitivní nález při vyšetření SPECT myokardu ($0,27 \pm 0,1$ mm/100mm Hg v. $0,33 \pm 0,08$ mm/100mm Hg; $p = 0,011$). Ve druhé skupině 234 nemocných s ICHS nebo CMP jsme v závislosti na přítomnosti diabetu prokázali horší nálezy distenzibility jak u nemocných s ICHS ($0,16 \pm 0,05$ mm/100mm Hg v. $0,20 \pm 0,06$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$), tak CMP ($0,14 \pm 0,04$ mm/100mm Hg v. $0,17 \pm 0,05$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$). Navíc u nemocných s CMP byl nalezen významný rozdíl v distenzibilitě v závislosti na srdečním rytmu, kdy u nemocných s fibrilací síní byly zaznamenány příznivější výsledky ($0,19 \pm 0,05$ mm/100mm Hg v. $0,10 \pm 0,04$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$). Ve třetí skupině nemocných s CMP jsme zjistili významně horší nálezy u nemocných s metabolickým syndromem ($0,20 \pm 0,09$

mm/100mm Hg v. $0,17 \pm 0,08$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$) a ukázalo se, že metabolický syndrom má stejně negativní dopad na distenzibilitu jako diabetes 2.typu. Ve čtvrté skupině nemocných s ICHS před revaskularizací rovněž diabetes ($0,26 \pm 0,11$ mm/100mm Hg v. $0,21 \pm 0,15$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$), nebo anamnéza CMP znamenala zhoršení výsledků distenzibility ($0,20 \pm 0,14$ mm/100mm Hg v. $0,31 \pm 0,11$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$). Zajímavý se jeví významný rozdíl v nálezů distenzibility u nemocných indikovaných k samotné náhradě chlopně ve srovnání s nemocnými indikovanými k revaskularizaci srdce ($0,33 \pm 0,12$ mm/100mm Hg v. $0,23 \pm 0,14$ mm/100mm Hg; $p < 0,05$).

Naše výsledky ukazují, že distenzibilita karotické tepny je nadějnou vyšetřovací metodou, která je schopna citlivě a časně zaznamenat cévní poruchy u různých kardiovaskulárních chorob.

Literatura

- Alan S, Ulgen M.S, Ozturk O, Alan B, Ozdemir L, Toprak N: Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility and stiffness index. *Angiology* 2003; 54: 261-267.
- Bang Y.O, Kim J.W, Lee J.H: Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005;65:296-298
- Bank A.J, Kaiser D.R: Smooth muscle relaxation—effect on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. *Hypertension* 1998; 26: 356–359.
- Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, Safar M.E: Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15:1101–1108.
- Bergel D.H: The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961; 156: 445–457.
- Bergel D.H: The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961; 156: 458–469.
- Betrovic D.A, Waddell T.K, Gatzka C.D, Cameron J.D, Dart A.M, Kingwell B.A: Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension* 1999; 33: 1385–1391.
- Blacher J, Pannier B, Guerin A.P, Marchais S.J, Safar M.E, London G.M: Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause

mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570–574.

Blacher J, Guerin A.P, Pannier B, Marchais S.J, Safar M.E, London G.M:

Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease.

Circulation 1999; 99: 2434–2439.

Bots M, Hoes A.W, Koudstaal P.J, Hofman A, Grobbee D.E: Common

carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial

infarction. The Rotterdam study. *Circulation*

1997, 96, 1432-7.

Bouche B, Ceresier A, Bouchou K, Brulport-Cerisier V, Charmion S,

Estor B: Silent myocardial ischemia in type 2 diabetes. Predictive value

of intima-media thickness. *Presse Med* 2002; 31: 218-222.

Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd X.J, Hoeks A.H, Safar M.E:

Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in

hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10: S87–S91.

Bowman T.S, Sesso H.D, Ma J: Cholesterol and the risk of ischemic stroke.

Stroke 2003; 34: 2930-2934

Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S: Intrinsic

stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives.

Hypertension 2000; 35: 1049–1054.

Dijk J.M, Graaf Y, Grobbee D.E, Bots M.L: Carotis stiffness indicates

risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery

stenosis. The SMART study. *Stroke* 2004; 35: 2258-2262.

Dijk J.M, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee D.E, Bots M.L. on behalf

of the SMART study group: Carotid stiffness and the risk of new vascular

events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1213-1220.

Dijk R.A, Algra A, van der Graaf Y: Change in common carotid artery diameter, distensibility and compliance in subjects with a recent history of impaired glucose tolerance: a 3 year follow-up study. *J Hypertens* 2000; 18: 293-300.

Durand D.J, Perler B.A, Roseborough G.S, Grega M.A, Borowicz L.M, Baumgartner W.A, Yuh D.D: Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Sur* 2004; 78: 159-166.

Erdmann E: Diabetes and cardiovascular risk markers. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: S21-S28

Failla M, Grappiolo A, Carugo C, Calchera I, Giannattasio C, Mancia G: Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertension* 1997; 15: 1659-1966.

Ford S.E: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-314

Gatzka C.D, Cameron J.D, Kingwell B.A: Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998; 32: 575-578.

Giannattasio C, Segà R, Bombelli M, Stefanoni P, Grassi G: Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42, 987-994.

Giannattasio C, Mangoni A.A, Bombelli M, Sega R, Failla M, Stella M.L, Carugo S: Progression of large artery structural and functional alterations in type I diabetes. *Diabetologia* 2001, 44, 203-208.

Giannattasio C, Failla M, Stella M.L, Mangoni A, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancia G: Alteration of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76:381–385.

Giannattasio C, Mangoni A.A, Failla M, Stella M.L, Carugo S, Bombelli M, Sega R, Mancia G: Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997; 29: 583–586.

Giannattasio C, Mangoni A, Failla M, Carugo S, Stella M.L, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G: Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996; 124: 249–260.

Greenland P, Abrams J, Aurigemma G.P, Bond M.G, Clark L.T, Criqui M.H, Crouse J.R, Friedman L, Fuster V, Herrington D.M, Kuller L.H, Ridker P.M, Roberts W.C, Stanford W, Stone N, Swan J, Taubert K.A, Wexler L. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000; 101: e16–e22.

Hachamovitch R, Berman D.S, Diat H, Cohen I, Cabico J.A, Friedman J: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-914.

Harloff A, Strecker C, Reinhard M, Kollum M, Handke M, Olschewski M, Weiller C, Hetzel A: Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2708-2712.

Henry R.M, Kostense P.J, Spijkerman A.M, Dekker J.M, Nijpels G, Heine R.J, Kamp O, Westerhof N, Bouter L.M, Stehouwer C.D: Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107: 2089–2095.

Chan A: Carotid artery disease in NIDDM diabetes. *Diabetes care* 1993; 6: 562-569.

Charvát J, Michalová K, Chlumský J, Valenta Z, Kvapil M: The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of stress myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Med Res* 2005; 33: 473-482.

Charvát J, Michalová K, Chlumský J, Horáčková M, Valenta Z, Žďárská D: The significance of carotid artery plaque in the detection of coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Med Res* 2006; 34: 13-20.

Chlumsky J., Hola D, Kratochvílová R: Stroke and proinflammatory markers. *Lab.Med* 2005; 36: 4-5.

Chlumský J, Bojar M: Cévní mozkové příhody embolizační etiologie z kardiálního zdroje - úloha echokardiografie a taktika antikoagulační léčby. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1997; 60: 227-230.

Chlumský J: Vápník a hypertenze. *Vnitř Lék* 1993; 39: 1181-1184.

- Chlumský J, Křivohlavý A, Lomíček M: Infarkt myokardu i diabetiků II.typu. *Vnitřní Lék* 1993; 39: 224-228.
- Chlumský J: Sonografie karotid u nemocných s cévní mozkovou příhodou. *Prakt lék* 2000; 80: 456-457.
- Chlumský J, Bojar M, Šváb P, Bruthans J: Transoesophageal echocardiography in patients with stroke and low risk of embolic etiology. *Neuroradiology Journal* 2006; 19:394-398.
- Chlumský J, Charvát J: Contribution of distensibility and intima-media thickness to etiology of stroke. *Rev Neurorad* 2005; 18:78-82.
- Chlumský J: Postavení echokardiografie a sonografie karotid u nemocných s cévní mozkovou příhodou. *Souč Klin Pr* 2002; 3: 33-36.
- Chlumský J, Charvát J, Hájek P: Sonografické nálezy na karotidách u diabetiků před aortokoronárním bypassesem. *Vnitřní Lék* 2001; 47: 744-746.
- Chlumský J: Cévní mozkové příhody u diabetiků. *Postgrad Med* 2001; 3: 769-775
- Iglseder B, Cip P, Malaimare L: The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36: 1212-1215.
- Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T: Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 678-687.
- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M.F: Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 81: 1652-1659.

Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba Ess K:
Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilatation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173:1–155.

Koren-Morgan H, Goldbourt U, Tanne D: Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 1366-1371.

Kool M.J, van Merode T, Reneman R.S, Hoeks A.P, Struyker Boudier H.A, Van Bortel L.M: Evaluation of reproducibility of a vessel wall movement detector system for assessment of large artery properties. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 610–614.

Lambert J, Pijpers R, Ittersum F.J, Comans E.F.I, Aarsen M, Pieper E.J, Donker A.J.M, Stehouwer C.D.A: Sodium, blood pressure, and arterial distensibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 1997; 30: 1162-1168.

Lang R.M, Cholley B.P, Korcarz C, Marcus R.H, Shroff S.G:
Measurement of regional elastic properties of the human aorta. A new application of transesophageal echocardiography with automated border detection and calibrated subclavian pulse tracings. *Circulation* 1994; 90: 1875–1882.

Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Safar M.E: Carotid artery distensibility and distending pressure in humans. *Hypertension* 1994; 23: 878–883.

Liao D, Arnett D.K, Tyroler H.A, Riley W.A, Chambless L.E, Szklo M,

- Heiss G: Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201–206.
- Lehmann E, Watts G.F, Gosling R: Aortic distensibility and hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1171-1172.
- Linhart A, Paleček T, Zemánek D, Beran S, Sedláček K, Aschermann M: Ultrasonografie karotických tepen u nemocných před kardiochirurgickými výkony a v ostatních klinických indikacích. *Cor Vasa* 1999; 41: 327-331.
- Liu Z, Ting C.T, Zhu S, Yin F: Aortic compliance in human hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 129–136.
- Lteif A.A, Han K, Mather K.J: Obesity, insuline resistance and the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112: 32-38.
- McVeigh G.E, Bratteli C.W, Morgan D.J, Alinder C.M, Glasser S.P, Finkelstein S.M, Cohn J.M: Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis; aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33: 1392–1398.
- Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J: Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke* 2005; 36: 1372-1375.
- Ninomiya J.K, Italien G.L, Criqui M.H: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
- Pasierski T.J, Binkley P.F, Pearson A.C: Evaluation of aortic

distensibility with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 1288–1292.

Pavlik N.V, Hyman D.J, Doody R: Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30-59 years of age. *Neuroepidemiology* 2005; 4: 42-50

O'Rourke M.F: Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2–9.

O'Rourke M.F, Mancia G: Arterial stiffness (invited editorial). *J Hypertens* 1999; 17: 1–4.

O'Rourke M.F, Nichols W.W: Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 64–65.

O'Rourke M.F, Staessen J.A, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante G.E: Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.

Popele N.M: Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001, 32, 454-460.

Radziszewska B, Hart R.G, Wolf P.A: Clinical research in primary stroke prevention: needs, opportunities and challenges. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 91-104

Rohani M, Jogestrand T, Källner G, Jussila R, Agewall S: Morphological changes rather than flow-mediated dilatation in the brachial artery are better indicators of the extent and severity of coronary artery disease. *J Hypertension* 2005; 23: 1397-1402.

Rosolová H: Současné postavení inhibitorů AT1 pro angiotenzin II v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. *Cor Vasa* 2005; 47: 366-368.

Safar M.E: Epidemiological findings imply that goals for drug treatment

of hypertension need to be revised. *Circulation* 2001; 103: 1188–1190.

Safar M.E, London G.M, Asmar R.G, Hugues C.J, Laurent S.A: An indirect approach for the study of the elastic modulus of the brachial artery in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 563–567.

Safar M.E, Blacher J, Mourad J.J, London G.M: Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke* 2000; 31: 782-790.

Safar M.E, Levy B.I, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–2869.

Safar M.E, Laurent S.L, Bouthier J.D, London G.M, Mimran A.R: Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens* 1986; 4: S285–S289.

Salonen R, Salonen J.T: Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225–231.

Salonen J.T, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–1249.

Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino M.R, Savarese G, Pucci G, Franklin S.S, Mannarino E: Metabolic Syndrome Is Associated With Aortic Stiffness in Untreated Essential Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1078-1086.

Scot C.L: Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *Am J*

Cardiol 2003; 92: 35i-42i

Scuteri A, Najjar S.S, Muller D.C, Andres R, Hougaku H, Metter E.J, Lakatta E.G: Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1388-1395.

Simon A.C, O'Rourke M.F, Levenson J: Arterial distensibility and its effect on wave reflection and cardiac loading in cardiovascular disease. Coronary Artery Dis 1991; 2: 1111-1120.

Simons P.S.G, Grobbee D.E, Bots M.L, van der Graaf Y: Effect of timing of blood pressure measurement in the assesment of arterial stiffnes: the SMART study. Ultrasound Med Biol 1998; 24: 1285-1289.

Simons P.S.G, Algra A, Bots M.L, Grobbee D.E, van der Graaf Y: Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients; the SMART Study (Second Manifestations of ARTERial disease) . Circulation 1999; 100: 951–957.

Singh T.P, Groehn H, Kazmers A: Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 661–665.

Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y: Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2117–2124.

Stadler R.W, Karl W.C, Lees R.S: New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. Ultrasound Med Biol 1996; 22: 25-34.

- Stadler R.W, Taylor J.A, Lees R.S: Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distension waveform. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 879-887.
- Stork S, van den Beld A.W, von Schacky C, Angermann C.E, Lamberts S.W, Grobbee D.E, Bots M.L: Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110: 344–348.
- Spáčil J: Sonografie karotid - okno do tepen? *Cor Vasa* 2000; 42: 380-382.
- Špác J: Hypertenze a vlastnosti arteriální stěny. *KF* 2006, 4, 9-13.
- Terry J.G, Carr J.J, Tang R, Evans G.W, Kouba E.O, Shi R, Cook D.R, Vieira J.L.C, Espeland M.A, Mercuri M.F, Crouse J.R: Coronary Artery Calcium Outperforms Carotid Artery Intima-Media Thickness as a Noninvasive Index of Prevalent Coronary Artery Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1723-1728.
- Waddell T.K, Rajkumar C, Cameron J.D, Jennings G.L, Dart A.M, Kingwell B.A: Withdrawal of hormonal therapy for 4 weeks decreases arterial compliance in postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17: 413–418.
- Williams B: The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1698-711.
- Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S.E, Collier G, Nestel P.J: Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet. *Metabolism* 1998; 47: 1308-1314.

Zieman S, Velenovsky V, Kass D.A: Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Biol* 2005; 25: 932-943.

Zureik M, Ducimetière P, Touboul P-J, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, Magne C: Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular /EVA/ Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1622-1629.

Literatura autora

Původní články

1. Chlumský J., Křivohlavý A., Lomíček M.: Infarkt myokardu u diabetiku II. typu. Vnitřní lék 1993; 39: 224-228.
2. Chlumský J.: Vliv kompenzace diabetu na diastolické plnění levé komory srdeční. Vnitřní lék. 1994; 40: 93-95.
3. Chlumský J., Dvořáková L.: Význam dopplerovské echokardiografie u diabetiků I. typu. Vnitřní lék. 1994; 40: 499-501.
4. Chlumský J., Bojar M., Šváb P., Holá D.: Jícnová echokardiografie u nemocných s cévní mozkovou příhodou a fibrilací síní. Vnitřní lék 1997; 43: 211-214.
5. Chlumský J., Dostálová P., Holá D., Potužník P.: Taktika hypolipidemické léčby po revaskularizaci srdce. Vnitřní lék 1998; 44: 142-144.
6. Chlumský J., Charvát J.: Echokardiografie a sonografie karotid u diabetiků s cévní mozkovou příhodou. Vnitřní lek 2000; 47: 848-850.
7. Chlumský J., Charvát J., Hájek P.: Sonografie karotid u nemocných před aortokoronárním bypassem. Vnitřní lék 2001; 47: 744-746.
8. Chlumský J., Holá D.: Zánětlivé parametry u nemocných s cévní mozkovou příhodou. Vnitřní lék 2002; 49: 963-965.
9. Chlumský J., Charvát J.: Význam měření distenzibility karotické tepny. Vnitřní lék 2003, 50: 185-188.

10. Chlumský J., Bojar M., Šváb P., Bruthans J.: Jícnová echokardiografie u nemocných s CMP s nízkým rizikem embolizační etiologie. *Cardiol Rev* 2004; 13: 345-347.
11. Faziková E., Chlumský J., Jirsa M., Kaláb M., Kordač V.: Dlouhodobé sledování kinetiky meso-tetra-para-sulfofenyl porfyrínu. *Sborník lék* 1987; 89: 97-101.
12. Chlumská A., Chlumský J., Skála I., Marečková O., Pechancová J.: *Helicobacter pylori* v biopsii žaludku a duodena. *Čas lék čes* 1991; 16-17: 497-500.
13. Šváb P., Chlumský J., Popelová J., Holá D.: Echokardiografické vyšetření perikardiálních výpotků po srdečních operacích. *Cor Vasa* 1996; 38: 152-155.
14. Šváb P., Chlumský J.: Vyšetření mechanických protéz dopplerovskou echokardiografií. *Cardiologia* 1997; 6: 30-33.
15. Potužník P., Chlumský J.: Nové směry v antikoagulační léčbě - optimalizace léčby pomocí počítače. *Vnitřní lék* 1997; 43: 445-9.
16. Rath D., Chlumský J., Potužník P., Šprongl L., Průša R., Hlaváček K...: Plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s indikací k revaskularizaci srdce. *Vnitřní lék* 1998; 44: 255-258.
17. Hřiboň P., Chlumský J., Jirásek V., Kvapil M.: Hodnocení délky hospitalizací na interním oddělení. *Vnitřní lék* 1998; 45: 541-546.
18. Charvát J., Hlaváček K., Vaněček T., Samková D., Rimarčíková M., Kvapil M., Chlumský J.: Výsledky koronarografických nálezů a prognóza nemocných s diabetes mellitus a ischemickou chorobou

srdeční. *Cor Vasa* 2001; 10: 483-487.

19. Charvát J., Chlumský J., Vaněček T., Samková D., Tylová R., Kvapil M.: Porovnání klinických a echokardiografických změn u diabetiků 2. typu a nediabetiků s klidovou dušností na podkladě levostranné srdeční slabosti. *Vnitřní lék* 2002; 53: 952-955.

20. Charvát J., Michalová K., Táborská K., Chlumský J., Mates M., Kvapil M.: Vztah echokardiografického vyšetření a sonografie karotické tepny k výsledku zátěžového SPECT myokardu u asymptomatických nemocných s diabetes mellitus 2. typu. *Cor Vasa* 2004; 8: 371-378.

21. Charvát J., Michalová K., Táborská K., Chlumský J., Kvapil M.: Comparison of the exercise ECG and stress myocardial SPECT in patients with diabetes mellitus type 2. *Bratisl Léč Listy* 2004; 105: 56-61.

22. Charvát J., Michalová K., Táborská K., Chlumský J., Kvapil M., Vojáček J.: Vztah kompenzace diabetu, přítomnosti albuminurie a některých biochemických parametrů k výsledku zátěžového SPECT-u myokardu u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Vnitřní lék* 2004; 50: 894-900.

Monografie a kapitoly v monografiích

1. Chlumský J.: Kardiologie - propedeutika. In Klener P. et al.: *Vnitřní lékařství -testy*. Galén, Praha 1999.

2. Chlumský J.: Cévní mozkové příhody u diabetiků. In Charvát J.: *Diabetes mellitus a makrovaskulární komplikace*. Triton, Praha 2001.

3. Chlumský J.: Cévní mozkové příhody a diabetes. In: Perušičová J.: Trendy soudobé diabetologie 6. Galén, Praha 2002.
4. Chlumský J.: Antikoagulační léčba. Grada, Praha 2005.

Zahraniční publikace

1. Chlumský J., Holá D., Hlaváček K., Michal M., Švec A., Špaténka J., Dušek J.: Cardiac rhabdomyosarcoma. *Exp.Clin. Cardiol.*2001; 2:114-117
2. Chlumský J., Charvát J. : Endothelial dysfunction, distensibility and intima-media thickness and etiology of stroke. *J Int Med Res* 2005;33:555-562.
3. Chlumsky J., Hoła D., Kratochvílová R: Stroke and proinflammatory markers. *Lab.Med* 2005; 36: 4-5.
- 4.Chlumský J, Charvát J:Contribution of distensibility and intima-media thickness to etiology of stroke. *Rev Neurorad* 2005; 18:78-82.
- 5.Charvát J., Michalová K., Chlumský J., Valenta Z., Kvapil M.: The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of stress myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Int Med Res* 2005; 33:473-482.
6. Charvát J, Michalová K, Chlumský J. et al: The significance of carotid artery plaque in the detection of coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Int Med Res* 2006;

34: 13-20.

7. Chlumský J., Bojar M., Šváb P., Bruthans J.: Transoesophageal echocardiography in patients with stroke and low risk of embolic etiology. *Neuroradiol J* 2006; 19:394-398.

8. Chlumský J., Charvát J: Echocardiography and carotid sonography in diabetic patients after cerebrovascular attacks. *J Int Med Res* 2006; 34: 689-694.

Přehledné články

1. Potužník P, Chlumský J: Nové směry v antikoagulační léčbě – optimalizace léčby pomocí počítače. *Vnitř lék* 1997; 43: 445-447.

2. Šváb P, Chlumský J: Vyšetření chlopenních náhrad dopplerovskou echokardiografií. *Cardiol* 1997; 6: 30-35.

3. Šváb P, Chlumský J, Popelová J, Holá D: Echokardiografické vyšetření perikardiálních výpotků po srdečních operacích. *Cor Vasa* 1996; 38: 152-155.

4. Chlumský J: Úloha echokardiografie v diagnostice infekční endokarditidy. *Vnitř Léč* 1995; 41: 792-796.

5. Chlumský J: Vápník a hypertenze. *Vnitř Léč* 1993; 39: 1181-1184.

6. Chlumský J, Holá D, Popelová D, Hlaváček K, Michal M, Švec A, Špaténka J, Dušek J: Rhabdomyosarkom srdce. *Cor Vasa* 1998; 40: 414-417.

7. Chlumský J: Současné možnosti diagnostiky a léčby cévních

- mozkových příhod. Bulletin SPL 1999; 9: 13-15.
8. Chlumský J: Trombóza horní končetiny u nemocné s deficitem proteinu C. Vnitřní Lék 2001; 47: 15-116.
 9. Chlumský J, Potužník P: Antikoagulační léčba u nemocných s fibrilací síní. Prakt lék 1996; 76: 447-449.
 10. Chlumský J: Antikoagulační léčba u nemocných s chlopenní vadou. Vnitř Lék 1996; 42: 78-81.
 11. Chlumský J: Antikoagulační léčba u nemocných s chlopenní náhradou. Vnitř Lék 1994; 40: 779-782.
 12. Chlumský J: Úloha echokardiografie u nemocných s cévní mozkovou příhodou. Vnitř Lék 1996; 42: 561-563.
 13. Chlumský J: Antikoagulační léčba v primární a sekundární prevenci embolizace ze srdce. Kardiol Rev 2001; 4: 179-183.
 14. Chlumský J, Holá D: Pokroky v klinickém přístupu k nemocným s hlubokou žilní trombózou. Souč klin praxe 2002; 2: 19-21.
 15. Chlumský J, Koelbel F, Burešová M, et al: Disekující aneuryzma aorty u nemocné s Turnerovým syndromem. Vnitř Lék 2000; 46: 34-36.
 16. Chlumský J: Diagnostika a léčba cévních mozkových příhod. Prakt lék 2000; 80: 314-316.
 17. Holá D, Chlumský J: Ischemické ikty. Interní medicína pro praxi 2003; 9: 474-476.
 18. Chlumský J, Bojar M: Cévní mozkové příhody embolizační

- etiologie z kardiálního zdroje - úloha echokardiografie a taktika antikoagulační léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1997; 60. 22-2230.
19. Chlumský J: Cévní mozkové příhody u diabetiků. Postgrad med 2001; 6: 769-775.
20. Chlumský J: Sonografie karotid u nemocných s cévní mozkovou příhodou. Prakt lék 2000; 80: 456-457.
21. Chlumský J: Postavení echokardiografie a sonografie karotid u nemocných s cévní mozkovou příhodou. Souč klin praxe 2002; 3: 33-36

Echocardiography and Carotid Sonography in Diabetic Patients after Cerebrovascular Attacks

J CHLUMSKÝ AND J CHARVÁT

Department of Medicine, Motol University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

This study evaluated the aetiological factors for cerebrovascular attack (CVA) using echocardiography and sonography of the carotid arteries. Results from 253 patients with CVA were evaluated retrospectively and analysed according to the presence or absence of diabetes and atrial fibrillation. In patients with sinus rhythm ($n = 182$), the presence of diabetes was associated with an increased incidence of atherosclerotic changes and significant stenosis of the carotid artery as well as greater intima-media thickness. In contrast,

when evaluating signs of thrombo-embolic risk, there were no statistically significant differences in left atrial diameter or left ventricular ejection fraction between the two groups. In patients with atrial fibrillation ($n = 71$), no significant differences were observed between diabetic and non-diabetic patients in any of the parameters measured. These findings suggest that the increased risk of ischaemic CVA in diabetic patients is due to atherosclerosis in the carotid vessels rather than embolism of cardiac origin.

KEY WORDS: CEREBROVASCULAR ATTACK; DIABETES MELLITUS; SONOGRAPHY; ECHOCARDIOGRAPHY; CAROTID ARTERY

Introduction

In the Czech Republic, cerebrovascular attack (CVA) is the most frequent cause of mortality and morbidity. Its incidence is 400 – 500 per 100 000; 24% of patients die within 1 month and 40% within 1 year. Haemorrhagic stroke is seen in 15% of patients, the remaining 85% having ischaemic stroke. Most ischaemic strokes (60%) are a result of thrombosis or embolization of the carotid circulation, whereas 30% result from a cardiac embolism progressing to the brain.

Prolonged hypotension accounts for the remaining 10%.¹

It has been demonstrated that diabetes mellitus is an independent risk factor in the aetiology of CVA. This has been shown to be due to an increased risk of ischaemic stroke in these patients;² the incidence of haemorrhagic stroke in this population is not increased. Epidemiological studies have shown that co-morbidity with diabetes raises the incidence of CVA two- to three-fold. Abbott *et al.*³ followed a group of diabetic patients for 12 years, and found that the

incidence of CVA was 6.2% compared with 3.3% in those without diabetes. The Framingham Study established that the incidence of stroke in diabetic patients was increased by 2.5 times in men and 3.6 times in women.⁴ Similar results have been demonstrated in other, smaller epidemiological studies.⁵

Whether or not diabetes is a risk factor for transient ischaemic attack (TIA) is more controversial. A three-fold increase in the incidence of TIA was shown in one study,⁵ whereas a number of other studies^{3,4,6} have failed to confirm this increased incidence. Irreversible changes seem to be more dominant than transient ischaemia of the brain tissue in diabetes, although TIA in diabetic patients has been shown to be a harbinger of increased risk of stroke.^{5,6}

Diabetic patients have a higher mortality after CVA, along with a greater risk of neurological damage and stroke recurrence. Attempts have been made to demonstrate the formation of a larger ischaemic area in diabetic patients than in non-diabetic patients,⁶ but pathologico-anatomical and computed tomography studies have not confirmed these suspicions.⁷

It is not known whether the increased risk of stroke in diabetic patients is due to accelerated atherothrombosis formation in the carotid circulation, or whether the propensity to coagulation in these patients accounts for the heightened risk of cardiac emboli. This study analysed the results of echocardiography and sonography of the carotid arteries to evaluate the presence of aetiological factors for CVA in patients with diabetes.

Patients and methods

Carotid ultrasound and transthoracic echocardiography results for patients hospitalized for stroke in the Department of Internal Medicine, Motol University

Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic, between 1 January 2001 and 31 December 2003 were examined retrospectively. In all patients a haemorrhagic aetiology for the stroke had been ruled out by neurological examination and computed tomographic scanning of the head.

All patients had undergone transthoracic echocardiography and carotid ultrasonography using the Acuson™ 128XP/10c (Siemens, Munich, Germany) or Ultramark™ 9 (ATL, Bothell, Washington, USA) high-definition imagers with 7 or 2 MHz probes.

The intima-media thickness (IMT) at a distal part of the artery was measured, as recommended by the Mannheim IMT consensus.⁸ The left atrial diameter and the ejection fraction of the left ventricle were also measured, and the incidence of carotid artery stenosis and left ventricular thrombus was recorded for each patient. The degree of stenosis was based on measurement of peak systolic flow velocity. In patients with stenosis > 70%, peak systolic flow velocity exceeds 250 cm/s.^{9,10}

STATISTICAL ANALYSIS

The mean IMT was calculated from three successive measurements. One-way analysis of variance (ANOVA) with the *post hoc* test was used for the comparison of sonographic and echocardiographic characteristics between the various groups of patients. *P*-values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Results from a total of 253 patients (164 men, 89 women; mean age \pm SD, 72.5 \pm 6.4 years) hospitalized for stroke were examined. Of these, 73 patients (29%) had type 2 diabetes; the remaining 180 patients (71%), without diabetes, constituted the control group. There were no significant differences in age, gender

J Chlumský, J Charvát
Cerebrovascular attack in diabetic patients

or co-morbidity with hypertension between the two groups (Table 1). Chronic atrial fibrillation was present in 71 patients (28%).

The sonographic and echocardiographic results are summarized in Table 2. In patients with sinus rhythm, there was a significant difference ($P < 0.05$) in the IMT when

comparing diabetic and non-diabetic patients. There was also a significant difference ($P < 0.05$) between these groups in the frequency of carotid artery stenosis. No differences were seen in left atrial diameter or left ventricular systolic function between the two groups.

TABLE 1:
Characteristics of patients hospitalized for stroke

	Diabetic patients (<i>n</i> = 73)	Non-diabetic patients (<i>n</i> = 180)
Age (years)	70.2 ± 9.6	73.7 ± 10.3
Gender		
Male, <i>n</i> (%)	49 (67)	115 (64)
Female, <i>n</i> (%)	24 (33)	65 (36)
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	20 (27)	51 (28)
Hypertension, <i>n</i> (%)	59 (81)	135 (75)

Values are mean ± SD or number (%).

TABLE 2:
Carotid artery sonography and echocardiography results in patients hospitalized for stroke, classified according to cardiac rhythm

	Sinus rhythm (<i>n</i> = 182)		Atrial fibrillation (<i>n</i> = 71)	
	Diabetic patients (<i>n</i> = 53)	Non-diabetic patients (<i>n</i> = 129)	Diabetic patients (<i>n</i> = 20)	Non-diabetic patients (<i>n</i> = 51)
IMT (mm)	0.96 ± 0.14 ^a	0.78 ± 0.12	0.81 ± 0.14	0.75 ± 0.15
Carotid artery stenosis, <i>n</i> (%)	4 (8) ^a	3 (2)	1 (5)	2 (4)
Left atrial diameter (mm)	40 ± 3	42 ± 4	44 ± 5	47 ± 4
Left ventricular ejection fraction (%)	50 ± 3	55 ± 5	52 ± 4	50 ± 3
Left ventricular thrombus, <i>n</i> (%)	0 (0)	2 (2)	1 (5)	0 (0)

Values are mean ± SD or number (%).

IMT, intima-media thickness.

^a $P < 0.05$ diabetic patients versus with non-diabetic patients in the same cardiac rhythm category.

In patients with atrial fibrillation, no differences in the presence of significant stenosis of the carotid circulation or IMT were observed. The diameter of the left atrium in diabetic patients with atrial fibrillation was slightly smaller than in non-diabetic patients, but this difference was not statistically significant.

On echocardiography, no pathologies of the left atrium were seen in any of the patients. Three patients had a thrombus in the left ventricle. Two of these were non-diabetic patients with sinus rhythm, and one was a diabetic patient with atrial fibrillation. All three patients had a moderate degree of systolic dysfunction of the left ventricle, with ejection fractions of 35 – 40%. The thrombi were hyperechogenic, indicating that they were likely to be old formations.

Discussion

In this study we analysed aetiological factors in diabetic patients with CVA using non-invasive sonographic methods. The results support the hypothesis that atherothrombosis is responsible for the increased incidence of stroke in diabetic patients with sinus rhythm. No changes were observed in the diameter of the left atrium or in left ventricular systolic function that would potentiate the risk of embolism from cardiac sources in those with sinus rhythm. The presence of diabetes mellitus was not associated with an increased incidence of atherothrombosis or an increased risk of embolization in patients with atrial fibrillation. Interestingly, an insignificantly smaller left atrial diameter (in the presence of equal left ventricular function) was observed in diabetic patients with atrial fibrillation.

Ultrasonography of the carotid arteries, transthoracic echocardiography and computed tomography of the brain are considered standard imaging examinations

in patients with CVA. Sonographic imaging is non-invasive, easily repeated, inexpensive and widely available.

One of the main uses of carotid artery sonography is for the demonstration of stenoses, which initially cause an increased flow rate through the stenosed area. When the stenosis is severe, with > 70% decrease in the carotid area, a reduction in flow is seen. In the present study, significant stenosis was observed in 2.5% of the patients overall. Diabetic patients had a three-fold increase in stenosis compared with non-diabetic patients. In recent years, the focus has been increasingly on using sonography to measure the IMT at the carotid bulb in patients at risk of stroke, including those with diabetes.² The correlation between diabetes and increased morbidity has been proved not only for CVA, but also for acute myocardial infarction and mortality.¹¹ The Insulin Resistance Atherosclerosis Study¹² demonstrated a close correlation between the IMT and the presence of diabetes or impaired glucose tolerance, even though this relationship in diabetic patients did not correlate with the duration of the diabetes. This finding was also confirmed in the present study, the IMT was greater in the diabetic group than in the non-diabetic group. This was seen irrespective of the presence or absence of atrial fibrillation, although the difference in IMT was not statistically significant in those with atrial fibrillation.

Transthoracic echocardiography is useful in the diagnosis of larger formations in the left atrium or around the mitral and aortic valves, and of mitral disorders associated with an increased risk of thromboembolism. It can also be used to measure the size of the left atrium and accurately diagnose thrombosis of the left ventricle. Of these pathological findings, only the presence of

thrombus in the left ventricle was considered in the present study. All three patients with left ventricular thrombus had a moderate degree of left ventricular failure. On the basis of their echogenicity, all the thrombi appeared to be old formations.

Transthoracic echocardiography is considered at present to be relatively inadequate in the diagnosis of intracardiac vegetations that may embolize, being normal in 70% of patients with suspected embolization. In contrast, transoesophageal echocardiography may confirm the diagnosis in patients with suspected embolism from, for example, atrial fibrillation or left ventricular dysfunction.¹³ Transoesophageal echocardiography is performed on patients with sinus rhythm when there is clinical suspicion of embolization from the heart or aorta. Since it is only performed electively, it was not evaluated in the present study.

Atrial fibrillation by itself increases the risk of CVA four- to seven-fold, and the strokes that do occur in such patients

are associated with increased mortality and neurological deficit.¹⁴ In addition, elevated levels of fibrinogen, D-dimer, fibrin, von Willebrand factor and other procoagulants have been detected in patients with atrial fibrillation.¹⁵ The increased risk of peripheral embolization in patients with atrial fibrillation has been demonstrated in echocardiographic studies, especially in relation to left ventricular function. Only a few trials, however, have reported on the value of estimating the size of the left atrium.^{13,16} The cardinal risk factors for embolization are diabetes, hypertension and older age. Diabetes alters the haemocoagulative parameters unfavourably, and diabetic patients with atrial fibrillation are at risk of cardiac embolization even with slight dilatation of the left atrium when compared with non-diabetic patients.⁵

Conflicts of interest

No conflicts of interest were declared in relation to this article.

• Received for publication 20 March 2006 • Accepted subject to revision 11 April 2006

• Revised accepted 22 August 2006

Copyright © 2006 Cambridge Medical Publications

References

- 1 Alberts MJ: Diagnosis and treatment of ischemic stroke. *Am J Med* 1999; **106**: 211 – 221.
- 2 Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS: Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; **25**: 1977 – 1984.
- 3 Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; **257**: 949 – 952.
- 4 Brand FN, Abbott RD, Kannel WB: Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989; **38**: 504 – 509.
- 5 Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J: Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; **10**: 228 – 242.
- 6 Lukovits TG, Mazzone T, Gorelick TM: Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999; **18**: 1 – 14.
- 7 Rothwell PM: Prevention of stroke in patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2005; **20** (Suppl 1): 24 – 34.
- 8 Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al: Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; **18**: 346 – 349.
- 9 Hennerici M, Baezner H, Daffertshofer M: Ultrasound and arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis* 2004; **17** (Suppl 1): 19 – 33.
- 10 O'Donnell TF Jr, Erdoes L, Mackey WC, McCullough J, Shepard A, Heggerick P, et al: Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. *Arch Surg* 1985; **120**: 443 – 449.

- 11 Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M: Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993; **24**: 206 – 211.
- 12 Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM: Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; **28**: 999 – 1005.
- 13 Atrial Fibrillation Investigators: Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1316 – 1320.
- 14 Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS: Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; **27**: 1765 – 1769.
- 15 Lees KR, Bath PM, Naylor AR: ABC of arterial and venous disease. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. *BMJ* 2000; **320**: 991 – 994.
- 16 Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, *et al*: Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; **27**: 1760 – 1764.

Address for correspondence

Dr J Chlumský

Department of Medicine, Motol University Hospital, Charles University,

Prague, Czech Republic.

E-mail: monicka@mediclub.cz

Contribution of Distensibility and Intima-Media Thickness to the Etiology of Stroke

J. CHLUMSKÝ, J. CHARVÁT

University Hospital Motol, Charles University; Prague, Czech Republic

Key words: stroke, arterial wall, diabetes, atrial fibrillation

SUMMARY – We evaluated carotid artery distensibility (D) and intima-media thickness (IMT) in patients with stroke (S), and its relationship to diabetes and atrial fibrillation. We measured D and IMT in 89 stroke patients. 59 patients had type II diabetes and 64 patients had atrial fibrillation. D was determined using the Reneman formula (mm/100mm Hg). D was consistently lower in diabetic patients than in non-diabetic patients (0.14 v. 0.17, $p=0.039$) and showed a relation to IMT. In atrial fibrillation patients IMT was consistently lower (67 v. 79 mm, $p=0.033$) and D was increased (0.19 v. 0.10, $p=0.023$). Type II diabetes is characterized by wall stiffening and thickening of the carotid artery. D and IMT can contribute to the differentiation of embolic and thrombotic etiology of stroke.

Introduction

Ultrasonography of the carotid arteries currently provides a static description of morphological features² such as the presence of atherosclerotic plaque and its size, echogenicity, atheroma surface aspect, and intima-media thickness (IMT). Nevertheless, these features are not indicative of early functional disorders in large vessels, the detection of which could be helpful in early prediction of the atherosclerotic process development. Therefore, measurement of either endothelial dysfunction based on ultrasonography of the brachial artery or distensibility (D) of the descending aorta, femoral artery or common carotid artery have recently been lately the focus of attention.

Patients with diabetes mellitus are typically at higher risk of developing atherosclerosis. Individuals with type I diabetes had shown reduced distensibility of the common carotid artery long before any larger atherosclerotic plaques were demonstrated by ultrasonography⁷. The situation is more complicated in type II diabetes patients due to their age and concomitant disease.

Our study compared carotid artery IMT and distensibility in patients with stroke and CHD depending on the presence of diabetes. Our goal was to support the theory of better func-

tional condition of carotid arteries in patients with stroke of embolic compared to thrombotic etiology.

Methods

Ultrasonography of the carotid artery was performed and its distensibility measured in 234 patients between January 1st and October 31st, 2001. A total of 145 patients with coronary heart disease (CHD) underwent ultrasonography of the carotid artery within the preoperative checkup prior to revascularization surgery, 89 patients with ischemic stroke underwent ultrasonography of the carotid artery within a routine check-up to establish the etiology of stroke. Ultrasonography was performed by Acuson 128 XP 128/4 or ATL 9 HDI with a linear 7.5 MHz probe in patients lying supine.

The common carotid artery was represented on two planes, the measurements were made cross-sectionally. Evaluation was based on an average of three successive cycles with establishment of the systolic and diastolic dimensions of the right arteria carotis communis at 2 cm after bifurcation where any larger atheroma plaque was not present. Then the blood pressure was measured by a mercury tonometer. Distensibility was assessed accord-

ing to the Reneman equation: $D=(2(D/Dd))/P$. The intima-media thickness was measured at a distal part of the artery at the site of distensibility measurement, as recommended by the Mannheim intima-media thickness consensus¹³. The mean was calculated from three successive measurements. Unpaired t-test was used for statistical analysis.

Results

The characteristics of 237 patients are given in table 1. The groups studied did not differ in mean age, gender distribution, or incidence of hypertension and hypercholesterolemia. The CHD group included more smokers, the stroke group showed more frequent atrial fibrillation. Smoking, hypertension and hypercholesterolemia were assessed as indicated in the patient's history.

Table 2 shows the results of carotid artery D and IMT measurements in both CHD and stroke groups according to heart rate. Diabetic patients showed worse D and IMT values in both CHD and stroke groups. A correlation was found between D and IMT. Due to small numbers of patients in the groups studied non-

significant differences only were found for D and IMT depending on diabetes therapy (table 3). Having no effect on the parameters studied in CHD patients, atrial fibrillation was predictive of better D and IMT values in the stroke group (table 4).

Discussion

Our study showed that distensibility measurement in patients with CHD or stroke might be helpful in determining the severity of vascular impairment. Type II diabetes mellitus exacerbated the parameters monitored in both groups studied. On the other hand, the patients with stroke and atrial fibrillation, in whom an embolic etiology is supposed, showed more favourable values in both distensibility and IMT measurements.

The mechanistic idea of a close association between distensibility and IMT is supported by the findings of lower distensibility coupled with vessel wall thickening mostly evidenced by IMT measurement⁹. The thickness of the internal part of the artery corresponding to the complex intima-media according to current knowledge can be easily measured in ultrasonography². The thickness correlates with the atherosclerosis risk factors and, moreover, this part may convert into atherosclerotic plaques⁶. Direct association between IMT and development of plaques, stenosis in the carotid artery and stroke was evidenced in different groups of patients^{5,10,14}. IMT has also been associated with myocardial infarction².

Our findings of vascular impairment in diabetic patients are in good agreement with those of previous studies^{5,10}. The intima-media thickening and compromised distensibility are explained by reduced NO secretion leading to endothelial dysfunction and by enhanced proliferation of vessel wall structures in types I and II diabetic patients.

Table 1 The characteristics of 234 patients

	CHD (n=145)	stroke (n=89)	
Diabetes mellitus	38 (26%)	21 (24%)	NS
Hypertension	110 (76%)	74 (83%)	NS
Hypercholesterolemia	113 (78%)	61 (69%)	NS
Smoking	126 (87%)	25 (28%)	P<0.05
Atrial fibrillation	16 (11%)	48 (54%)	P<0.05

Table 2 Results of carotid artery D and IMT measurements in both CHD and stroke groups according to heart rate (*, ** NS, ***, **** p<0.05)

	CHD (n=145)		stroke (n=89)	
	Atrial fibrillation (n=16)	Sinus r. (n=129)	Atrial fibrillation (n=48)	Sinus r. (n=45)
Distensibility (mm/100 mm Hg)	0.19±0.05*	0.18±0.06**	0.19±0.05**	0.10±0.04**
IMT (mm)	0.72±0.12***	0.74±0.13****	0.67±0.11****	0.79±0.10****

Table 3 Influence of diabetes mellitus treatment on distensibility and IMT.

	PAD (n=48)	Insulin (n=11)	
Distensibility (mm/10 mm Hg)	0.16±0.05	0.15±0.04	NS
IMT (mm)	0.79±0.12	0.83±0.11	NS

IMT correlated with endothelial dysfunction as evaluated by ultrasonography in several studies. A similar effect may be observed with hyperinsulinemia typical of type II diabetic patients. Intravascular pressure leading through mechanical tension to stimulation of replication and growth of vessel wall cells is also to blame⁸. The impact of hypertension was not demonstrated unambiguously: some studies

Table 4 Results of carotid artery D and IMT measurements in both CHD and stroke groups according to the diabetes mellitus (*, **, ***, **** p < 0.05)

	CHD (n=145)		stroke (n=89)	
	Diabetes ⁺ (n=38)	Diabetes ⁻ (n=107)	Diabetes ⁺ (n=21)	Diabetes ⁻ (n=68)
Distensibility (mm/100 mm Hg)	0.16±0.05*	0.20±0.06*	0.14±0.04**	0.17±0.05**
IMT (mm)	0.79±0.10***	0.65±0.13***	0.81±0.11****	0.69±0.12****

failed to show differences in the values measured between diabetic patients with or without hypertension¹¹. Conversely, other studies found a correlation with the presence of hypertension but not with long-term compensation evaluated by glycated haemoglobin³. In addition, the results measured depend on the artery examined, distensibility being more compromised in the large arteries (aorta or common carotid artery) of diabetic patients compared to medium-sized arteries (brachial artery). More arterial sections should be examined to allow more accurate assessment of vascular impairment⁹.

Lower distensibility and higher IMT are directly related pathophysiologically. It can be supposed that arterial wall thickening is associated with poorer oxygen supply to the poorly vascularized parts of arterial walls such as the intima, which in turn accelerates the atherosclerotic process. An experimental model of the rabbit carotid artery with artificially reduced

distensibility was suggestive of enhanced traumatic impairment of the rigid vessel wall due to blood pressure, leading to renewed progression of the atherosclerotic process⁷.

Measurement of distensibility of the aorta, carotid or femoral artery is feasible and relatively rapid in clinical practice¹⁴; unfortunately, it has its limitations. This is a mainly subjective evaluation without the possibility to standardize measurements even if the artery is examined cross-sectionally¹.

Blood pressure is also measured either before or after the examination in most studies¹²; if the descending aorta distensibility is measured at oesophageal ultrasonography, blood pressure measurement is not technically possible. On the other hand, in some clinical situations, distensibility measurement can be helpful, like that of IMT, in determining the severity of atherosclerotic impairment of the vascular system⁵.

References

- 1 Arnett DK et Al: Variability in ultrasonic measurement of arterial stiffness in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ultrasound Med Biol* 25, 175-180, 1999.
- 2 Bots M et Al: Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam study. *Circulation* 1997, 96, 1432-7.
- 3 Dijk RA et Al: Change in common carotid artery diameter, distensibility and compliance in subjects with a recent history of impaired glucose tolerance: a 3 year follow-up study. *J.Hypertens* 18: 293-300, 2000.
- 4 Dijk JM et Al: Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular disease and aneurysms of the abdominal aorta. *Stroke* 35: 1642-1645, 2004.
- 5 Dijk JM et Al: Carotid stiffness indicates risk of is-

- chemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis. *Stroke* 35: 2258-2260, 2004.
- 6 Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C et Al: Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 32: 836-839, 2001.
 - 7 Giannattasio C et Al: Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 987-994, 1992.
 - 8 Giannattasio C et Al: Progression of large artery structural and functional alterations in type I diabetes. *Diabetologia* 44: 203-208, 2001.
 - 9 Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cocroft JR: Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 95: 67-74, 2002.
 - 10 Popele NM et Al: Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 32: 454-460, 2001.
 - 11 Safar ME, Blacher J, Mourad JJ et Al: Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke* 31: 782-785, 2000.
 - 12 Simons PC et Al: Effect of timing of blood pressure measurement in the assessment of arterial stiffness: the SMART study. *Ultrasound Med Biol* 24: 1285-1289, 1998.
 - 13 Touboul PJ et Al: Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 18: 346-349, 2004.
 - 14 Zureik M et Al: Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular /EVA/ Study. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 20: 1622-1629, 2000.

J. Chlumský, M.D.
Dept of Medicine, Univ.Hospital Motol
Vúvalu 84
CZ - 150 00 Praha 5



Transoesophageal Echocardiography in Patients with Stroke and Low Risk of Embolic Etiology

J. CHLUMSKÝ, M. BOJAR, P. ŠVÁB, J. BRUTHANS

Department of Medicine, Department of Neurology, Department of Cardiology, Hospital Motol, Charles University; Prague, Czech Republic

Department of Medicine, Hospital Roudnice n.L.; Czech Republic

Key words: transoesophageal echocardiography, ischemic stroke, transthoracic echocardiography

SUMMARY – Transoesophageal echocardiography (TEE) is currently the gold standard in the diagnosis of cardiac sources of embolization and the frequently discussed question is whether all patients with suspected embolic stroke should be screened by TEE. Based on the results of transthoracic echocardiography (TTE), we determined the significance of TEE in patients with ischemic stroke with low risk of embolic etiology. We made a retrospective evaluation of TEE examination in the period from 1st January 2000 to 31st December 2003 in patients with ischemic stroke and sinus rhythm and normal left ventricular function. TEE examination was done in 159 patients. A quarter of the patients had pathological findings in the heart: left atrial thrombus in nine (5.7%), spontaneous echocontrast in left atrium in 14 (8.8%), patent foramen ovale in 16 (10%) and other findings in seven (4.4%) patients. The finding of the thrombus or echocontrast in the left atrium correlated with the size of the left atrium and it was proved in the patients with left atrium of size above 39 mm. On the contrary, patent foramen ovale was found in younger patients (70 vs. 59 years). Our results have shown that TEE is of low relevance to patients with a normal transthoracic echocardiogram.

Introduction

Stroke is among the commonest cardiovascular diseases. The Czech Republic is one of the leading countries in terms of both the incidence (400-500 per 100,000 population) and mortality from stroke. Eighty per cent of strokes are ischemic, with 20-30 % of them being caused by embolization from thrombi in the heart and large blood vessels².

Transthoracic echocardiography (TTE) is able to detect a mass (thrombus, myxoma, vegetation) in the left atrium or in the area of the mitral valve and aortic valve. Moreover, it allows the detection and quantification of mitral defects that clearly increase thromboembolic risk in patients with either sinus rhythm or atrial fibrillation. What is relevant in this context is the size of the left atrium: risk of cerebrovas-

cular embolization rises with increasing left atrium size⁷. TTE visualizes left ventricular thrombi at the site of scarring and aneurysm in patients after myocardial infarction or with dilatation cardiomyopathy.

Transoesophageal echocardiography (TEE) is more suitable for imaging of atrial and ventricular areas. TEE has almost 100% sensitivity in detecting thrombi in the left atrium including the atrial appendage⁹. Spontaneous echocontrast is practically always found in patients with left atrial thrombus while half the patients with echocontrast typically show the presence of a thrombus.

Open foramen ovale is found in a quarter of the population and in 60% of young patients with stroke^{6,10}. In rare cases, young stroke patients are diagnosed with atrial septal defects that remained undetected earlier⁴. Atrial

septal aneurysms, vegetation in infectious endocarditis or myxoma are demonstrated infrequently. Aortic examination is also of relevance: differently sized atheromas can be detected, less frequently along with thrombi and/or aortic aneurysms.

The diagnostic strategy in patients with ischemic stroke has been the subject of discussion. TEE detects left atrial thrombi in 12-15% of patients with recent atrial fibrillation and in 27% of patients with chronic atrial fibrillation^{7,9}. TEE has been reported to detect a source of embolization in 35-60% of patients with stroke and atrial fibrillation and based on our experience, it was positive in almost half of such patients². In view of these high detection rates, TEE is not suitable as a routine method for patients with stroke and atrial fibrillation¹². Nevertheless, the question of what strategy should be used in patients with stroke and sinus rhythm remains unanswered.

The objective of the present study was to evaluate the benefit of TEE in patients with stroke and sinus rhythm who had a normal transthoracic echocardiogram.

Methods

One hundred and fifty-nine patients with acute ischemic stroke, 78 (49%) males and 81 (51%) females, mean age 69.1 years, screened by TEE in the echocardiography laboratory at the Department of Medicine, Motol University Hospital, Prague, from January 1, 2000 to December 31, 2003, were enrolled in the study. Stroke was confirmed by neurological examination and brain CT scan in all patients. They had sinus rhythm during their hospital stay. Exclusion criteria were impaired left atrial function, serious heart valve disease or a source of embolization on

TTE. TEE was carried out within first 14 days after admission to hospital using an Accuson XP 128 or Sonos 5500 system with a biplane or a multiplane oesophageal probe under local anesthesia with xylocaine.

Differences in characteristics between patient groups were assessed using X² analyses. Statistics for groups were tabulated as mean \pm SD, and P-values of <0.05 were considered significant.

Results

No TEE complications were recorded. TEE results are given in Table 1. One hundred and thirteen (72.1%) patients had normal transoesophageal echocardiograms, thrombus was detected in 9 (5.7%) patients, spontaneous echocontrast was present in 14 (8.8%) patients and open foramen ovale was found in 16 (10%) patients. The patients with different TEE findings were of comparable age except for those with patent foramen ovale (PFO) who were by ten years younger on average.

The size of the left atrium was significantly correlated with the presence of thrombus in the left atrial appendage or left atrium; in patients with echocontrast, the left atrium appeared insignificantly enlarged. The incidence of pathological findings in the left atrium rose with increasing size of the left atrium (figure 1). The incidence of PFO showing a downward trend with increasing age is presented in Figure 2.

There was no correlation between the size of the right ventricle and TEE findings.

Discussion

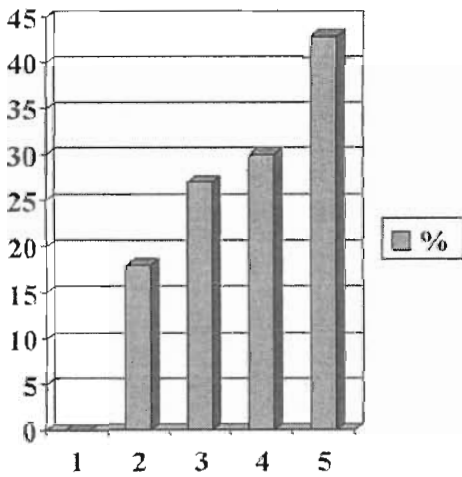
TEE is currently the gold standard in diagnosis of cardiac sources of embolization, namely thrombi, spontaneous echocontrast, open fo-

Table 1 Transoesophageal echocardiography results (LA=left atrium, RV=right ventricle, PFO= patent foramen ovale, * p< 0.05).

	<i>Normal finding</i>	<i>Thrombus</i>	<i>Echocontrast</i>	<i>PFO</i>
N (%)	113 (72.1%)	9 (5.7%)	14 (8.8%)	16 (10%)
age	70.2	71.2	67	59
LA (mm)	39*	46*	44	39
RV (mm)	25	25	28	26

Table 2 Classification of echocardiographic findings.

major risk factors	minor risk factors
left atrial thrombus	prolapse of mitral valve
thrombus in left atrial appendage	mitral anular calcification
thrombus in left ventricle	aortic valve stenosis
thrombus in aorta	patent foramen ovale
left atria myxoma	spontaneous echocontrast
vegetation	aortic aneurysms
dilatative cardiomyopathy	false tendom
mitral stenosis	aortic atheroma



- 1. LA < 38 mm (n=62)
- 2. LA 39-42 mm (n=25)
- 3. LA 43-45 mm (n=15)
- 4. LA 46-47 mm (n=20)
- 5. LA 48-50 mm (n=14)

Figure 1 The incidence of pathological findings (thrombus or echocontrast) in the left atrium and size of the left atrium (LA).

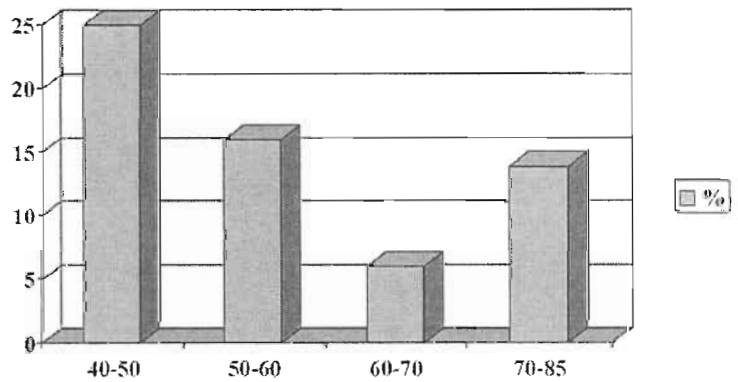


Figure 2 PFO in different age groups.

ramen ovale and atrial septal aneurysm. The most frequently discussed question is whether all patients with suspected embolic stroke should be screened by TEE.

Our results show that a normal transthoracic echocardiogram – with left atrium size equal to or lower than 40 mm – practically excludes detectability of a source of embolization

on TEE. In contrast, even a slight enlargement of the left atrium is suggestive of the presence of thrombus or echocontrast in the left atrium: left atrium size close to 50 mm is correlated with such findings at comparable rates in patients with atrial fibrillation.

PFO was less frequent in our study compared to the reported data and unsurprisingly TTE is not predictive of PFO on TEE.

The relationship between left atrium size and stroke risk is incompletely understood, although atrial fibrillation has been shown to be associated with increased risk of stroke and left atrium enlargement has been linked to subsequent development of atrial fibrillation. Barnes, in a retrospective cohort study, found that left atrial volume was a robust predictor of stroke in patients with no prior atrial fibrillation¹ and left atrium volume provides more sensitive differentiation of stroke risk than left atrium dimension¹⁶.

TEE findings are currently divided into major and minor risk factors (table 2). The presence of one major risk factor or several minor risk factors is an indication for anticoagulation therapy¹². It should be noted that in most patients multiple causes of stroke can be demonstrated. As many as 13-48 % of patients with detection of a cardiac source of embolization had marked atherosclerotic changes in cerebral arteries and in 17 % of patients with significant carotid stenosis a source of embolization was found on TEE⁹.

Most existing studies evaluated TEE findings in patients with stroke regardless of cardiac rhythm^{3,12,15}. In stroke patients aged over 60 years, Sorescu¹³ detected more frequent pathological findings on TEE in the presence of atrial fibrillation or atrial flutter, reduced left ventricular function (EF below 40 %) and left atrial dilatation over 40 mm. In Strandberg's

study¹⁴ TEE led to institution of anticoagulation therapy in 14% patients at embolic risk, particularly in those with atrial fibrillation. For patients with sinus rhythm without risk factors, anticoagulation therapy was instituted in 9% of cases with ischemic stroke. In less recent studies, TEE led to institution of anticoagulation therapy in 5-10 % of patients with stroke.

In extensive studies, TTE and TEE detected intracardial masses (thrombi, vegetation and tumors) in 4% and 11% of patients with CVA, respectively⁸. While TTE means zero risk to the patient, TEE is associated with a 0.2 to 2% risk of complications according to the literature data. The benefit of echocardiography is lower in patients with no history of heart disease and a normal physical examination, ECG and X-ray scan where it demonstrates a possible source of embolization in 2% of cases. On the other hand, a clinical picture of heart disease is suggestive of a 19% probability that pathological findings will be detected on TEE.

The significance of left ventricular dysfunction for embolization risk remains unclear. Echocardiography data of three extensive anticoagulation studies (SPAF I-III) showed left ventricular dysfunction to be associated with a 2.5 times higher risk of stroke while left atrial dilatation only insignificantly increased the embolization risk⁵.

In conclusion, the following recommendations should be followed: TEE should only be carried out in patients eligible for institution of anticoagulation therapy. In patients with atrial fibrillation anticoagulation therapy should be instituted without echocardiography¹⁴. TEE is indicated in patients with CVA and sinus rhythm; nevertheless, our results have shown that TEE is of low relevance to patients with a normal transthoracic echocardiogram.

References

- 1 Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB et Al: Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 79: 1008-1014, 2004.
- 2 Bojar M, Chlumsky J, Dvorakova H et Al: Contribution of transoesophageal echocardiography in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 6: 159, 1996.
- 3 Cerrato P, Imperiale D, Priano L et Al: Transesophageal echocardiography in patients without arterial and major cardiac sources of embolism: difference between stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 13: 174-183, 2002.
- 4 De Castro S, Cartoni D, Fiorello M et Al: Patent foramen ovale and its embolic implications. *Am J Cardiol* 86: 51G-52G, 2000.
- 5 Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *An Intern Med* 131: 688-695, 1999.
- 6 Halperin JL, Fuster V: Patent foramen ovale and recurrent stroke: Another paradoxical twist. *Circulation* 4: 2580, 2002.
- 7 Horstkotte D, Hering D, Faber L et Al: Cardiac morphology and physiology predisposing to thrombus formation. *Eur Heart J* 3: Q8-Q11, 2001.
- 8 Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: Echocardiography for detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. *CMAJ* 161: 989-996, 1999.
- 9 Kaps M, Allendoerfer J: Herz und Hirn. *Nervenarzt* 73: 698-710, 2002.
- 10 Konstantinides S, Just H. Ventiloffenes Foramen ovale: Konservative oder operative Therapie? *Z Kardiol* 89: 63-71, 2000.
- 11 Otto CM: *Textbook of clinical echocardiography*. 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders 2004.
- 12 Palazzuoli A, Ricci D, Lenzi C et Al: Transesophageal echocardiography for identifying potential cardiac sources of embolism in patients with stroke. *Neurol Sci* 21: 195-202, 2000.
- 13 Sorescu D, Turk RJ, Cain M et Al: Clinical and transthoracic echocardiographic predictors of abnormal transesophageal findings in patients with suspect cardiac source of embolism. *Am J Med Sci* 326: 31-34, 2003.
- 14 Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H et Al: Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 29-33, 2002.
- 15 Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S: Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 322: 321-326, 2001.
- 16 Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ et Al: Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 90: 1284-1289, 2002.

Jaromir Chlumsky, M.D.
Interní klinika FN Motol
Vůvalu 84
150 00 Praha 5
Czech republic
Tel.: +420224434001
E-mail: monicka@mediclub.cz