

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026080345687

11
11





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
Διευθυντής: ΑΓ. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ Αναπλ. Καθ. Φυσιολογίας
και

Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΘ
Διευθυντής: Ι. ΜΥΛΩΝΑΣ Καθ. Νευρολογίας

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ
ΣΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2001





ΑΝ
ΤΕ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.
(Νόμος 5343/32, αρθρ. 202, παρ.2)



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Άγγελος Ευαγγέλου, Επιβλέπων, Αναπλ. Καθηγητής
- Νικόλαος Αρτέμης, Μέλος, Αναπλ. Καθηγητής
- Γεώργιος Λαγός, Μέλος, Αναπλ. Καθηγητής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
- Γκίμπα-Τζιαμπίρη Ολυμπία, Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ
- Σιδεράς Δημήτριος, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
- Αρτέμης Νικόλαος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ
- Πολυζωΐδης Κων/νος, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
- Λαγός Γεώργιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
- Ευαγγέλου Άγγελος, Αναπλ. Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων



ΒΕΛΗ ΠΑΧΟΜΕΤΟΥ

2. Εγκυκλοπαιδική

*στη μητέρα μου
στη σύντροφό μου
στη νεογέννητη κόρη μου*



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	9-12
----------	------

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Δομή και λειτουργία της ενδοκράνιας κυκλοφορίας	15-22
α. Ανατομική της ενδοκράνιας κυκλοφορίας	
β. Στοιχεία ιστολογίας ενδοκράνιων αρτηριών	
γ. Φυσιολογία της ενδοκράνιας κυκλοφορίας	
2. Εγκεφαλοαγγειακή αυτορρύθμιση	23-39
α. Ορισμός	
β. Φυσιολογία της Ε.Α.Α.	
γ. Λειτουργικοί μηχανισμοί της Ε.Α.Α.	
δ. Φυσιολογική ρύθμιση της Ε.Α.Α.	
ε. Παθοφυσιολογία της Ε.Α.Α.	
στ. Μέθοδοι μελέτης της Ε.Α.Α.	
3. Διαβητική Νευροπάθεια	41-51
α. Ορισμός	
β. Ταξινόμηση της Δ.Ν.	
γ. Επιδημιολογία της Δ.Ν.	
δ. Παθολογοανατομικές παρατηρήσεις στη Δ.Ν.	
ε. Παθογένεση & Παθοφυσιολογία της Δ.Ν.	
στ. Συμμετρική πολυνευροπάθεια	
η. Διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια	
θ. Κεντρική νευροπάθεια	



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Υλικό της μελέτης	55-56
† B. Μέθοδοι της μελέτης	57-62
I. Διακρανιακό Υπερηχογράφημα	
II. Περιστρεφόμενη κλίνη	
III. Μετρήσεις	
IV. Διαγνωστική προσέγγιση	
V. Συνθήκες διεξαγωγής της μελέτης	
VI. Στατιστική επεξεργασία	
Γ. Αποτελέσματα	63-72
Συνοπτικά αποτελέσματα	
Υγιείς μάρτυρες (Α)	
Συμμετρική πολυνευροπάθεια (Β)	
Διαβητική αυτόνομη Νευροπάθεια (Γ)	
Σύγκριση ομάδας Α με ομάδα Β	
Σύγκριση ομάδας Α με ομάδα Γ	
Δ. Πίνακες τιμών	73-75
Ε. Εικόνες	77-85
Συζήτηση	87-98
Περίληψη και συμπεράσματα	99-100
Summary and conclusions	101-102
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	103-111



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι γνώσεις μας ακόμα και σήμερα, για την συμπεριφορά των αγγείων του εγκεφάλου είτε σε φυσιολογικές, είτε σε παθολογικές συνθήκες είναι περιορισμένες. Σκοπός της μελέτης που αναπτύσσεται στις επόμενες σελίδες είναι να μελετήσει την Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση (ΕΑΑ), το φυσιολογικό ομοιοστατικό μηχανισμό που κρατά την αιματική παροχή στον εγκέφαλο σταθερή ανεξαρτήτως των συνθηκών που επικρατούν στη συστηματική κυκλοφορία και να καταδείξει εάν, παραβλάπτεται από το Σακχαρώδη Διαβήτη. Η κλινική σημασία της εργασίας έγκειται αφ'ένος στη μελέτη ενός νέου κεφαλαίου όπως η ΕΑΑ από τη φυσιολογική σκοπιά και αφ'ετέρου στο να αποδειχθεί ότι, η ΕΑΑ αποτελεί ένα επιπλέον όργανο-στόχο του Σακχαρώδη Διαβήτη. Όλες οι εμπλεκόμενες ιατρικές ειδικότητες με τη διάγνωση και θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη θα πρέπει να λάβουν υπ'όψιν τους και αυτή την παράμετρο. Μεγάλη επίσης κλινική σημασία φαίνεται επίσης να έχει ότι, οι ασθενείς με διαταραχή της ΕΑΑ έχουν ένα επιπλέον παράγοντα αγγειακού κινδύνου για να υποστούν ένα ισχαιμικό έμφρακτο του εγκεφάλου.

Για να επιτευχθεί ο σκοπός αυτός δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες μελέτης, η πρώτη από είκοσι πέντε (25) υγιείς μάρτυρες, η δεύτερη από είκοσι πέντε (25) πάσχοντες από διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και η τρίτη από είκοσι πέντε (25) πάσχοντες από αυτόνομη διαβητική πολυνευροπάθεια. Η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη έγινε με τα ισχύοντα κριτήρια, η διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας έγινε με κλινικά και νευροφυσιολογικά κριτήρια και η διάγνωση της

αυτόνομης διαβητικής πολυνευροπάθειας έγινε με νευροφυσιολογικό έλεγχο και τις υπάρχουσες διαγνωστικές δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών.

Ως μέθοδος προσέγγισης και μελέτης επιλέχθηκε το Διακρανιακό Υπερηχογράφημα για λόγους ασφάλειας των ασθενών, ευκολίας στο χειρισμό του, ερμηνείας των αποτελεσμάτων και αποδεδειγμένης επιστημονικής εγκυρότητας.

Σε όλα τα υπό μελέτη άτομα με ειδική ανατρεπόμενη κλίνη δημιουργήθηκαν τεχνητά συνθήκες ώστε να επέλθει πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και να μελετηθεί αναλογικά η ικανότητα των αγγείων του εγκεφάλου να διατηρήσουν σταθερή την παροχή αίματος, είτε στους υγιείς, είτε στους πάσχοντες από διαφορετικής βαρύτητας διαβητική νευροπάθεια.

Έγινε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με σκοπό την επιβεβαίωση της αρχικής υπόθεσης ότι, η ΕΑΑ προσβάλεται από τη διαβητική νευροπάθεια σε βαθμό ανάλογο της βαρύτητας της νευροπάθειας.

Ζητώ προκαταβολικά συγνώμη ελπίζοντας ότι, η απόδοση από μέρους μου στην Ελληνική του Αγγλοσαξωνικού όρου Cerebrovascular ή Cerebral Autoregulation ως Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση είναι κοντά στη πραγματική σημασία του όρου. Ζητώ και πάλι συγνώμη για όλες τις αποδόσεις, που τόλμησα στην Ελληνική των ὄρων που δεν έχουν μεταφραστεί επισήμως και ελπίζω να είναι ικανοποιητικές και να αποδίδεται πιστά το νόημα.

Ξεκινώντας τις ευχαριστίες μου και τη μνεία στους ανθρώπους που με βοήθησαν στην πραγμάτωση αυτής της μελέτης, θα ήθελα να αναφέρω πρώτους και σε ξεχωριστή θέση -αναφέρονται με αλφαβητική σειρά- τους κκ Νίκο Αρτέμη Αναπλ. Καθ. Νευρολογίας και Άγγελο Ευαγγέλου Αναπλ. Καθ. Φυσιολογίας.



Ευχαριστώ θερμά τον κ. Ευαγγέλου για την ανάθεση του θέματος, τη πίστη του στο πρόσωπό μου, το σχεδιασμό της μελέτης, την πολύτιμη καθοδήγησή του, την ταχεία ανταπόκρισή του στις διορθώσεις των άτεχνων γραπτών μου και την απεριόριστη υπομονή του στις καθυστερήσεις μου.

Στον κ. Αρτέμη οφείλω τη διδασκαλία της εφαρμογής των Υπερήχων στη Νευρολογία με τη μεταφορά σε μένα των γνώσεών του, πρώτα για το Doppler καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών και έπειτα για το Διακρανιακό Υπερηχογράφημα (Transcranial Doppler). Επίσης τον ευχαριστώ για το θέμα της μελέτης, το οποίο αποτελεί συνέχεια των δικών του παρατηρήσεων για την συμπεριφορά των αγγείων του εγκεφάλου των διαβητικών και τέλος για την καθοδήγησή του.

Τον κ. Γ. Λαγό Αναπλ. Καθ. Νευρολογίας ευχαριστώ για τη αμέριστη συμπαράστασή του και την συνεργασία του.

Οφείλω να ευχαριστήσω και όλους τους συμμετέχοντες στην επταμελή επιτροπή κρίσης της Διατριβής μου.

Στον Βρετανό συνάδελφο Dr Donald Grosset, ο οποίος είναι ένας από τους πρώτους χρονικά Neurosonologists και που κοντά του δούλεψα στο Ινστιτούτο Νευροεπιστημών της Γλασκώβης, οφείλω ευχαριστίες για τη διδαχή του στην ερμηνεία των Υπερήχων.

Ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους μου στο Γεν. Νομ. Νοσ/μείο Έδεσσας, που δεν παραπονέθηκαν κατά τη διάρκεια των απουσιών μου για την εκπόνηση της Διατριβής αυτής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τη Μαθηματικό κ. Παναγιώτα Χρήστου για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης και για την υπομονή της στις συχνές διορθώσεις.

Στο τέλος θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στη σύντροφό μου Μαρία, που αν και εγκυμονούσα και γνωρίζοντας ότι στερώ χρόνο από την ίδια, μου συμπαραστάθηκε με ανεξάντλητη υπομονή κατά τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της μελέτης.

Εισαγωγική σημείωση

"Η διάγνωση του Σ.Δ. πλέον τίθεται με τιμή γλυκόζης νηστείας $>126\text{mg/dl}$, σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά ασθενείς με διαβήτη διεγνωσμένο από 5/ετίας τουλάχιστον και αποδεδειγμένη παρακλινικά διαβητική νευροπάθεια, κατά συνέπεια καμιά από τις ομάδες μελέτης δεν επηρεάζεται από νέα κριτήρια".



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1α. ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Αίμα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα παρέχεται από το καρωτιδικό σύστημα με τις έσω καρωτίδες και τους κλάδους τους και το σπονδυλοβασικό σύστημα, το οποίο απαρτίζεται από τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες και την βασική αρτηρία που δημιουργείται από την ένωση των δύο σπονδυλικών αρτηριών.

Η ενδοκράνια μοίρα της έσω καρωτίδας αρχίζει από το καρωτιδικό τρήμα του κροταφικού οστού, που είναι το τρήμα εισόδου της στο κρανίο. Μετά από μια διαδρομή περίπου 1cm στο τρήμα ανέρχεται πίσω και πλάγια από το τουρκικό εφίππειο πορευόμενη προς το σφραγγώδη κόλπο, στο συγκεκριμένο σημείο διαγράφει καμπύλη σχήματος S, η οποία ονομάζεται καρωτιδικό σιφώνιο. Από το τμήμα αυτό της καρωτίδας εκπορεύονται οι υποφυσιακές αρτηρίες για την αιμάτωση της υπόφυσης. Κατόπιν η καρωτίδα εισέρχεται στο σφραγγώδη κόλπο και γειτνιάζει με τα οφθαλμοκινητικά νεύρα κοινό κινητικό, τροχληιακό, απαγωγό και τους δύο πρώτους κλάδους του τρίδυμου νεύρου. Μετά την έξοδο της από τον σφραγγώδη κόλπο, διαπερνά τη σκληρά μήνιγγα στο ύψος της πρόσθιας κλινοειδούς απόφυσης και αρχίζει τη πορεία της στον υπαραχνοειδή χώρο. Στο συγκεκριμένο σημείο η έσω καρωτίδα διέρχεται κάτω από το οπτικό νεύρο, επάνω από το κοινό κινητικό νεύρο και αρχίζουν να εκφύονται οι κλινικά σημαντικοί κλάδοι της.

Πρώτος κλάδος της ενδοκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας είναι η οφθαλμική αρτηρία, η οποία δίνει τους υπερτροχήλιους κλάδους και καταλήγει στη κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδή και στις ακτινοειδείς αρτηρίες για την αιμάτωση του αμφιβληστροειδή χιτώνα και του οπτικού νεύρου αντίστοιχα. Δεύτερος κλάδος της έσω καρωτίδας είναι η



πρόσθια χοριοειδής αρτηρία, η οποία παρέχει αίμα στο χοριοειδές πλέγμα, στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας, στην ωχρά σφαίρα και στο έξω γονατώδες σώμα. Τρίτος κλάδος είναι η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία για την αιμάτωση της πρόσθιας έσω επιφάνειας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία χορηγεί και εν τω βάθει διατιτραίνοντες κλάδους για τον κερκοφόρο πυρήνα και το παρέγχυμα του μετωπιαίου λοβού. Οι πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας, η οποία λειτουργεί σαν παράπλευρη οδός κυκλοφορίας ανάμεσα στα δύο ημισφαίρια. Τελική συνέχεια της έσω καρωτίδας είναι η μέση εγκεφαλική αρτηρία, η οποία κατά την διαδρομή του κυρίως κορμού της χορηγεί εν τω βάθει διατιτραίνοντες κλάδους (φακοραβδωτές αρτηρίες) για να αιματωθούν ο φακοειδής πυρήνας, η κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα, το γόνυ και το οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας. Ο κορμός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας διχοτομείται ή τριχοτομείται ανάλογα με την ανατομική παραλλαγή και χορηγεί τον άνω κλάδο για την αιμάτωση της πλάγιας επιφάνειας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων πάνω από τη σχισμή του Sylvius και τον κάτω κλάδο για την αιμάτωση του κροταφικού λοβού και της οπίσθιας μοίρας του ινιακού λοβού.

Κατά τη διαδρομή της έσω καρωτίδας στο ύψος της έκφυσης της οφθαλμικής και χοριοειδούς αρτηρίας και προς τα πίσω εκφύεται η οπίσθια αναστομωτική αρτηρία και συνέχεια της είναι η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, οι οποίες από εμβρυολογική άποψη είναι κλάδοι της έσω καρωτίδας. Σε φυσιολογικές όμως κυκλοφορικές συνθήκες τροφοδοτούνται με αίμα από το σπονδυλοβασικό σύστημα. Οι ακρεμόνες κλάδοι της οπίσθιας αναστομωτικής αρτηρίας αρδεύουν τον υποθάλαμο, την κοιλιακή μοίρα του θαλάμου, το πρόσθιο τριτημόριο της οπτικής ακτινοβολίας και το οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας. Οι οπίσθιες αναστομωτικές αρτηρίες λειτουργούν ως παράπλευρη οδός κυκλοφορίας ανάμεσα στο καρωτιδικό και το σπονδυλοβασικό σύστημα σε περιπτώσεις λειτουργικών αναγκών ενός εκ των δύο συστημάτων [1,2].



Οι σπονδυλικές αρτηρίες εισέρχονται στο εγκεφαλικό κρανίο από το ινιακό τρήμα, διαπερνούν την σκληρά και αραχνοειδή μήνιγγα και πορεύονται στον υπαραχνοειδή χώρο με κατεύθυνση ανοδική και προς την μέση γραμμή. Στο 65% του πληθυσμού οι σπονδυλικές αρτηρίες είναι ανισομεγέθεις, στο 24% ισομεγέθεις, στο υπόλοιπο 11% η μία εκ των σπονδυλικών είναι υποπλαστική. Στο ύψος του κατώτερου ορίου της γέφυρας οι σπονδυλικές αρτηρίες ενώνονται και δημιουργείται η βασική αρτηρία. Οι σπονδυλικές αρτηρίες πριν την ένωση τους χορηγούν τους εξής κλάδους: τους μηνιγγικούς κλάδους, την πρόσθια και οπίσθια νωτιαία αρτηρία για την αιμάτωση του νωτιαίου μυελού και την οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική για την άνω επιφάνεια του σκώληκα, τους παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, την κάτω επιφάνεια των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων και τμήμα του προμήκους μυελού.

Η βασική αρτηρία πορεύεται προσθίως της γέφυρας προς τα άνω και στα όρια της γέφυρας προς τον μεσεγκέφαλο, χωρίζεται στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε ανήκουν εμβρυϊκώς στο καρωτιδικό σύστημα. Η βασική αρτηρία χορηγεί τους γεφυρικούς κλάδους για την αιμάτωση της γέφυρας, τη λαβυρινθική αρτηρία για το λαβύρινθο, την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία για την πρόσθια κάτω επιφάνεια των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων και την άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία για την αιμάτωση των εγκεφαλικών σκελών και της άνω επιφάνειας των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων.

Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία πορεύεται στην οπίσθια επιφάνεια του μεσεγκεφάλου, ανακάμπει προς τα εμπρός και ενώνεται με την σύστοιχη οπίσθια αναστομωτική αρτηρία. Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία χορηγεί κλάδους φλοιϊκούς για την πλάγια επιφάνεια του κροταφικού και του ινιακού λοβού, κεντρικούς κλάδους για το θάλαμο, φακοειδή πυρήνα, μεσεγκέφαλο και το κωνάριο και τέλος την οπίσθια χοριοειδή αρτηρία για τα χοριοειδή πλέγματα της 3^{ης} κοιλίας και του οπισθίου τμήματος της πλάγιας κοιλίας.

Στη βάση του κρανίου λειτουργεί αναστομωτικό σύστημα αρτηριών που καλείται εξάγωνο ή κύκλος του Willis και σχηματίζεται από τα τελικά τμήματα των έσω κρωτιδίων, τις πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες, την πρόσθια αναστομωτική, τις οπίσθιες αναστομωτικές, τις οπίσθιες εγκεφαλικές και το κορυφαίο τμήμα της βασικής αρτηρίας. Ο κύκλος του Willis λειτουργεί ως παράπλευρη οδός κυκλοφορίας με δυνατότητα επικοινωνίας ανάμεσα στα κρωτιδικά συστήματα μέσω της πρόσθιας αναστομωτικής αρτηρίας και ανάμεσα στο σπονδυλοβασικό και τα κρωτιδικά συστήματα μέσω των οπίσθιων αναστομωτικών αρτηριών.

Πέραν του κύκλου του Willis, υπάρχουν και άλλα δύο αναστομωτικά συστήματα στον εγκέφαλο. Το πρώτο είναι ανάμεσα στην έξω κρωτίδα και την σύστοιχη έσω κρωτίδα μέσω της οφθαλμικής αρτηρίας. Το δεύτερο σχηματίζεται από τους φλοιϊκούς λεπτομηνιγγικούς κλάδους, οι οποίοι δημιουργούν παράπλευρες οδούς ανάμεσα στις σύστοιχες πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία [1,2,3].

1β. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Από ιστολογικής και εμβρυολογικής απόψεως, οι κλάδοι που αιματώνουν το εγκεφαλικό παρέγχυμα κατατάσσονται σε παράμεσους (paramedian), βραχείς κυκλοτερείς και μακρούς κυκλοτερείς κλάδους. Η πρώτη κατηγορία αφορά αγγεία που τροφοδοτούν τις περιοχές γύρω από την μέση γραμμή (διατιτραίνοντες κλάδοι, γεφυρικοί κλάδοι). Η δεύτερη κατηγορία αφορά κλάδους, οι οποίοι μετά από σύντομη κυκλική πορεία καταλήγουν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα (οπίσθια κάτω και άνω παρεγκεφαλιδική, οι κλάδοι της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, περιμεσολόβειος, υπερμεσολόβειος). Η τρίτη κατηγορία αφορά τα



μεγάλα αγγεία του κύκλου του Willis τα οποία ύστερα από μακρά πορεία αιματώνουν μείζονα τμήματα του εγκεφάλου (πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία).

Το τοίχωμα των αρτηριών αποτελείται από τρεις ομόκεντρους χιτώνες, τον έσω, τον μέσο και τον έξω χιτώνα, οι οποίοι διαφέρουν ως προς το πάχος και τη λεπτή κατασκευή ανάλογα με το μέγεθος του αγγείου. Οι ενδοκράνιες αρτηρίες παρουσιάζουν κάποιες διαφοροποιήσεις σε σχέση με το υπόλοιπο αγγειακό δίκτυο, οι οποίες είναι οι εξής: Ο έσω χιτώνας αποτελείται από την ενδοθηλιακή στοιβάδα, με ιδιαίτερα ισχυρούς δεσμούς και μικρές αποστάσεις ανάμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, για την λειτουργία του αιματεγκεφαλικού φραγμού και απουσιάζει το έσω ελαστικό πέταλο, που χωρίζει τον έσω από το μέσο χιτώνα. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, από ελαστικά στοιχεία και συνδετικές ίνες. Ανάλογα με την περιεκτικότητα του μέσου χιτώνα σε ελαστικά ή μυϊκά στοιχεία οι αρτηρίες διακρίνονται σε ελαστικού ή μυϊκού τύπου ανάλογα. Οι ενδοκράνιες αρτηρίες είναι μυϊκού τύπου. Ο έξω χιτώνας είναι εξαιρετικά λεπτός στις ενδοκράνιες αρτηρίες συγκρινόμενες με τις εξωκράνιες αρτηρίες. Οι ενδοκράνιες αρτηρίες αφ' ενός στερούνται έξω ελαστικού πετάλου, το οποίο χωρίζει το μέσο από τον έξω χιτώνα και αφ' ετέρου στον κυρίως έξω χιτώνα οι μυϊκές ίνες είναι λεπτότερες και λιγότερες στον αριθμό με αποτέλεσμα το εξωτερικό μυϊκό περίβλημα να είναι λεπτό [2].

1γ. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ο εγκέφαλος, ως υψηλά διαφοροποιημένος ιστός έχει μεγάλες ενεργειακές ανάγκες, διαθέτει ελάχιστες ενεργειακές εφεδρείες και ο μεταβολισμός του είναι κυρίως αερόβιος. Ο εγκέφαλος για να καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες χρησιμοποιεί μόνο γλυκόζη και μόνο υπό ειδικές συνθήκες, όπως στη παρατεταμένη υπογλυκαιμία, δύναται να χρησιμοποιήσει και άλλα υποστρώματα όπως κετονοσώματα, ενδογενές λίπος ή αμινοξέα. Επίσης χρήζει καλώς οξυγονωμένου αίματος και για αυτό το λόγο οι ανάγκες του σε αιματική ροή είναι πολύ μεγάλες. Η κάλυψη των υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων επιτυγχάνεται με την υψηλή αιματική παροχή δεδομένου ότι η καρδιά στέλνει το 20% της παροχής της σε αίμα στον εγκέφαλο, ο οποίος καταναλώνει το 15% του συνολικά προσλαμβανόμενου οξυγόνου του ανθρώπινου οργανισμού, αν και αποτελεί μόνο το 2% του συνολικού βάρους σώματος.

Σε φυσιολογικές συνθήκες το καρωτιδικό σύστημα μεταφέρει στον εγκέφαλο το 85-90% του συνολικού παρεχόμενου αίματος και το υπόλοιπο 10-15% μεταφέρεται από το σπονδυλοβασικό σύστημα. Η μέση εγκεφαλική αρτηρία μεταφέρει το 80% και όλα τα υπόλοιπα ενδοκράνια αγγεία το 20% του παρεχόμενου αίματος.

Οι εν τω βάθει διατιτραίνοντες κλάδοι των μειζόνων ενδοκράνιων αγγείων δεν αναστομώνονται, είναι τελικοί κλάδοι και επιπλέον δέχονται πολύ λίγους νευρικούς κλάδους για την εννεύρωση τους από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Από το ενδοκράνιο αγγειακό σύστημα αναστομώνονται μόνο οι φλοιϊκοί κλάδοι των ενδοκράνιων μεγάλων αρτηριών.

Οι μεταβολικές ανάγκες στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ποικίλουν και ανάλογα ποικίλει και η αγγείωση των περιχών αυτών. Ανάλογα η πυκνότητα των τριχοειδών είναι μεγαλύτερη στις περιοχές με μεγάλες μεταβολικές ανάγκες, και μικρότερη στις περιοχές με χαμηλό μεταβολισμό. Στη λευκή ουσία, που οι μεταβολικές ανάγκες είναι μικρές η αιματική εγκεφαλι-



κή ροή (cerebral blood flow, CBF) είναι 20-25ml ανά 100g εγκεφαλικού ιστού το λεπτό και στη φαιά ουσία που έχει μεγαλύτερες ενεργειακές ανάγκες η CBF είναι μεγαλύτερη από 80ml/100g/min. Η φυσιολογική τιμή της CBF είναι περίπου 50-60ml/100g/min, η οποία αντιπροσωπεύει το μέσο όρο ροής στο εγκεφαλικό παρέγχυμα συνολικά. Ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου προκαλείται όταν η CBF μειωθεί στο 1/3 της φυσιολογικής της τιμής δηλαδή ~15-20ml/100g/min. Επίσης ισχαιμική βλάβη του εγκεφάλου προκαλείται σε όλα τα είδη με ανάλογη μείωση της CBF στο 1/3 της φυσιολογικής της τιμής.

Η κατά περιοχή δραστηριότητα του εγκεφάλου καθορίζει τις ανάγκες του σε οξυγόνο και γλυκόζη και κατά συνέπεια της CBF. Στον ακέραιο λειτουργικά εγκεφαλο οι ανάγκες σε γλυκόζη, οξυγόνο και CBF είναι ταυτόχρονες και αυξάνονται ή μειώνονται συγχρόνως ανάλογα με τις μεταβολές της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο καλείται τοπική αυτορρύθμιση (local autoregulation) και τα 100g εγκεφαλικού ιστού σε φυσιολογικές συνθήκες ανά λεπτό λαμβάνουν 50-60ml αίματος, τα οποία αποδίδουν 25μmol γλυκόζης και απελευθερώνουν 150μmol οξυγόνου. Σύμφωνα με τη στοιχειομετρική αναλογία για την καύση ενός μορίου γλυκόζης χρειάζονται έξη μόρια οξυγόνου. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυξομειώνεται η CBF ανάλογα με τις τοπικές μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου δεν είναι απόλυτα γνωστός. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν τα μόρια της αδενosίνης και του μονοξειδίου του αζώτου (NO) ίσως και κάποια άλλα μόρια που θα μελετηθούν στο μέλλον.

Η φυσιολογία της ενδοκράνιας κυκλοφορίας επιτυγχάνεται με δύο κύριους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, της Εγκεφαλοαγγειακής Αυτορρύθμισης (EAA) και της Χημειορρύθμισης. Η Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση θα αναπτυχθεί εκτενώς στο επόμενο κεφάλαιο. Η Χημειορρύθμιση είναι ομοιοστατικός μηχανισμός ο οποίος ρυθμίζει την ενδοκράνια κυκλοφορία, δηλαδή τη CBF ανάλογα με τις μεταβολές της μερικής πίεσης του CO₂, επιτυγ-



χάνοντας έτσι την κατάλληλη αιματική ροή με βάση την μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Η Χημειορρύθμιση κατά κάποιους ερευνητές απλώς είναι το μεταβολικό σκέλος του λειτουργικού μηχανισμού της ΕΑΑ και όχι διαφορετική ομοιοστατική οντότητα [2,4,5,6].



2. ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ

Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση (ΕΑΑ - cerebrovascular autoregulation, CA) είναι ο φυσιολογικός ρυθμιστικός ομοιοστατικός μηχανισμός με τον οποίο διατηρείται σταθερή η αιματική ροή στον εγκέφαλο, παρά τις διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ή της πίεσης διάχυσης (cerebral perfusion pressure, CPP) στα αγγεία του εγκεφάλου [5,7].

Η αυτορρύθμιση είναι παρούσα και σε άλλα αγγειακά συστήματα, όπως στους νεφρούς, στον αμφιβληστροειδή, στα στεφανιαία αγγεία, στο λεπτό έντερο και στα περιφερικά αγγεία. Λόγω όμως των ανατομικών και των μεταβολικών ιδιοτήτων και της σημασίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος ιδιαίτερα καλά ανεπτυγμένη είναι στον ανθρώπινο εγκέφαλο [5].

Η αυτορρύθμιση επενεργεί μόνο στο μικροαγγειακό και όχι στο μακροαγγειακό σύστημα του εγκεφαλικού παρεγχύματος με αγγειοδιαστολή όταν παρατηρηθεί πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και με αγγειοσύσπαση όταν παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σκοπός του μηχανισμού αυτού είναι η προστασία του εγκεφάλου από ισχαιμία στην κριτική πτώση της ΑΠ από την ελαττωμένη πίεση διάχυσης και από τη δημιουργία οιδήματος λόγω της υπερδιάχυσης στην άνοδο της ΑΠ πάνω από ορισμένο όριο. Τελικά ο μηχανισμός αυτός προφυλάσσει με αυτόν τον τρόπο τον εγκέφαλο. Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση επενεργεί ταχύτατα ολοκληρώνοντας την απάντησή της στις μεταβολές της ΑΠ σε ελάχιστα δευτερόλεπτα, αντίθετα από το αντανακλαστικό των βαρεοϋποδοχέων του

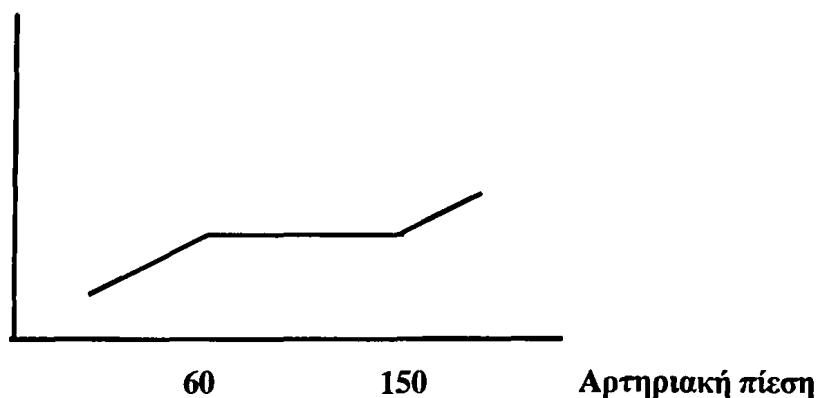
αορτικού τόξου που ρυθμίζει την συστηματική ΑΠ και χρειάζεται χρόνο περισσότερο του ενός λεπτού [5,7,8,9].

2β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ

Η εγκεφαλοαγγειακή αυτορρύθμιση επιτυγχάνεται μέσω του μικροαγγειακού δικτύου του εγκεφάλου που αφορά αρτηριόλια και τριχοειδή διαμέτρου $<40\mu\text{m}$, τα οποία καλούνται αγγεία αντιστάσεων (resistance vessels) και βρίσκονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Από τις επιστημονικές παρατηρήσεις αρτηρίες με διάμετρο $\sim 300\mu\text{m}$, που είναι οι κλάδοι των μειζόνων αρτηριών του εγκεφάλου δεν συμμετέχουν στην αυτορρυθμιστική διαδικασία και αυξάνουν ελάχιστα την διάμετρο τους όταν η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) παρουσιάσει πτώση κάτω από το όριο των 70-90 mmHg. Η εγκεφαλοαγγειακή αυτορρύθμιση με την λειτουργία της διατηρεί ουσιαστικά σταθερή την τιμή της αιματικής εγκεφαλικής ροής (cerebral blood flow, CBF) όταν η μέση αρτηριακή πίεση κυμαίνεται από 60-70 mmHg έως 150 mmHg ή όταν η συστολική ΑΠ κυμαίνεται από 80 έως 160mmHg. Στις νεώτερες επιστημονικές μελέτες φαίνεται να επικρατεί σαφώς ως εγγυρότερο για κατώτερο όριο αυτορρύθμισης τα 60-70 mmHg ενώ στις παλαιότερες μελέτες επικρατούσαν τα 80mmHg. Η μέση τιμή της CBF στους υγιείς ισούται περίπου με 50-60ml αίματος ανά 100g εγκεφαλικού ιστού ανά πρώτο λεπτό. Στη διαγραμματική απεικόνιση της ΕΑ που ακολουθεί φαίνεται καθαρά το χαρακτηριστικό πλατώ της σταθερής τιμής της CBF σε τιμές αρτηριακής πίεσης από τα 60-70 mmHg έως τα 150 mmHg [5,8,9].



Εγκεφαλική ροή



Διάγραμμα κατανομής αιματικής εγκεφαλικής ροής σε συνάρτηση με την αρτηριακή πίεση.

Η ενδοκράνια κυκλοφορία εκφράζεται από τον τύπο $CBF=CPP/CVR$ ή $CBF=ΜΑΠ-ΙΡ/CVR$, όπου CBF ορίζεται η εγκεφαλική αιματική ροή, CPP ορίζεται η εγκεφαλική πίεση διάχυσης (cerebral perfusion pressure) και CVR οι εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις (cerebrovascular resistance). Η εγκεφαλική πίεση διάχυσης ισούται με την μέση αρτηριακή πίεση ($ΜΑΠ$) μείον την ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure, $ΙΡ$) δηλαδή $CPP=ΜΑΠ-ΙΡ$. Για να διατηρηθεί το κλάσμα σταθερό και κατ'επέκταση σταθερή η αιματική εγκεφαλική ροή (CBF), οι μεταβολές των εγκεφαλοαγγειακών αντιστάσεων πάντα γίνονται προς την ίδια κατεύθυνση αναλογικά με τις μεταβολές της πίεσης διάχυσης οι οποίες ουσιαστικά είναι οι μεταβολές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, δηλαδή η αύξηση της πίεσης διάχυσης θα πρέπει να συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση των αντιστάσεων. Έτσι ο λόγος αυτών των δύο παραμέτρων θα είναι σταθερός. Ανάλογα λοιπόν για να διατηρηθεί σταθερή η αιματική εγκεφαλική ροή (CBF), στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης η φυσιολογική απάντηση της αυτορρύθμισης είναι η αγγειοσύσπαση των τριχοειδών για να αυξηθούν οι εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις. Στην πτώση της ΑΠ, η απάντηση της ΕΑΑ είναι η αγγειοδιαστολή των τριχοειδών για να ελαττωθούν οι αγγειακές αντιστάσεις για να δια-

τηρηθεί πάλι το κλάσμα σταθερό. Μη λειτουργούσα αυτορρύθμιση έχει σαν μείζονα συνέπεια οι εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις (CVR) να παραμένουν σταθερές σε μια τυχαία τιμή, δηλαδή ο παρονομαστής του κλάσματος παραμένει σταθερός. Κατά συνέπεια η CBF ακολουθεί παθητικά τις μεταβολές της ΑΠ προς την ίδια κατεύθυνση, με κίνδυνο την εγκεφαλική ισχαιμία στην πτώση της ΑΠ λόγω μείωσης της τιμής του κλάσματος και το εγκεφαλικό οίδημα από υπεδιάχυση λόγω αύξησης της τιμής του κλάσματος στην άνοδο της ΑΠ (υπερτασική εγκεφαλοπάθεια) [5,6,10].

Η ρυθμιστική αγγειοδιαστολή αγγίζει το μέγιστο ελάχιστα επάνω από το όριο των 60-70 mmHg. Κάτω από το όριο των 60-70 mmHg τα εγκεφαλικά αγγεία αντίστασης συσπώνται λόγω των αναγκών της συστηματικής κυκλοφορίας και η CBF ελαττώνεται κατά 30%. Σε αυτό το στάδιο ο εγκέφαλος καλύπτει τις ανάγκες του με αύξηση της αποδέσμευσης του οξυγόνου και εμφανίζονται ήπια τα μη ειδικά συμπτώματά της ζάλης, της εφίδρωσης και της ωχρότητας. Σε περαιτέρω πτώση της ΑΠ (~50% κάτω από τα 60 mmHg) τα αγγεία αντίστασης πλέον κολαπσάζονται με αποτέλεσμα εγκεφαλική ισχαιμία η οποία αρχικά είναι αναστρέψιμη. Σε βαρύτερη υπόταση ή σε παρατεταμένη διάρκεια αυτής, οι ισχαιμικές βλάβες γίνονται πλέον μόνιμες [5,10,11].

Στην αύξηση της ΑΠ και μέχρι το όριο των 150 mmHg ο μηχανισμός αντιδρά με αγγειοσύσπαση για να διατηρηθεί σταθερή η CBF. Περαιτέρω αύξηση της ΑΠ πάνω από το όριο των 150 mmHg η αυξημένη τοιχωματική πίεση στα αγγεία αντιστάσεων έχει σαν αποτέλεσμα την έντονη τμηματική αγγειοδιαστολή και ανάλογα την περιοχική αύξηση της CBF. Η κατά τόπους αύξηση της διαμέτρου των αγγείων επιφέρει διαταραχές στη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Το επόμενο στάδιο είναι η εξαγγείωση των πρωτεϊνών και του ύδατος, δηλαδή η δημιουργία εγκεφαλικού οιδήματος και η ακολουθούμενη πλέον πτώση της CBF λόγω της εξωτοιχωματικής πίεσης και μείωσης της διαμέτρου του αυλού των αγγείων



από το οίδημα. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που μόλις αναπτύχθηκαν ουσιαστικά συντελούν στη δημιουργία της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας [5,10].

Σύμφωνα με την εξίσωση $CBF=MAP-IP/CVR$, η ΕΑΑ απαντά όχι μόνο στις διακυμάνσεις της ΑΠ, αλλά και στις διακυμάνσεις της ενδοκράνιας πίεσης. Στα υγιή άτομα ή ασθενείς που δεν έχουν διαταραχές της ενδοκράνιας πίεσης η ΕΑΑ απαντά στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, διότι μόνο η ΑΠ μεταβάλλει τον αριθμητή του κλάσματος ($CPP=MAP-IP$), δεδομένου ότι η IP παραμένει ουσιαστικά σταθερή. Σε διαταραχές της ενδοκράνιας πίεσης παρατηρείται το φαινόμενο της ψευδούς αυτορρύθμισης και της κατά τόπους απώλειάς της [5,6,10].

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες μελέτες η ΕΑΑ είναι ένας ταχύτατος ανεξάρτητος ρυθμιστικός μηχανισμός, ο οποίος ολοκληρώνει την απάντηση του σε δύο χρονικά στάδια. Η πρώτη απάντηση γίνεται ακαριαία με αιχμή μέσα σε 0.5sec και η δεύτερη σταδιακά σε ~3.5sec, συνολικά δηλαδή χρειάζονται ~4sec. Η πλήρης ομαλοποίηση της ενδοκράνιας κυκλοφορίας για την οποία συμβάλλουν και οι συστηματικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί γίνεται σε ~15sec. Στις λιγότερο πρόσφατες μελέτες ίσχυε το όριο των 15sec συνολικά και για τα δύο στάδια απάντησης, δηλαδή για την ολοκλήρωση της αυτορρυθμιστικής διαδικασίας χρειάζονται ~25sec. Με την κατανόηση όμως των μηχανισμών που διέπουν τη λειτουργία της ΕΑΑ φαίνονται αληθέστερα τα ~4sec [5,8,9].

2γ. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ Ε.Α.Α.

Η ΕΑΑ είναι ένας πολύπλοκος προστατευτικός μηχανισμός που σκοπό έχει να διατηρήσει σταθερή την αιματική εγκεφαλική ροή ανεξάρτητα των μεταβολών της συστημα-

τικής αρτηριακής πίεσης. Επεισέρχονται πολλαπλοί μηχανισμοί που συμβάλουν στην ομαλή λειτουργία της ΕΑΑ και επικρατέστεροι θεωρούνται ο μυογενής, ο μεταβολικός, ο νευρογενής και ο ενδοθηλιακός [5,6,11,12,13].

Ο μυογενής μηχανισμός δρα μέσω της συστολής ή διαστολής των λείων μυϊκών αγγειακών ινών και απαντά στις εκάστοτε διαβαθμίσεις της ενδοαυλικής πίεσης, ο μεταβολικός μηχανισμός στον οποίο η αγγειοκινητική απάντηση εξαρτάται από τις αλλαγές του μεταβολικού μικροπεριβάλλοντος, ο νευρογενής μηχανισμός λειτουργεί με τα περιαγγειακά νεύρα που ρυθμίζουν τον τόνο των αγγείων και τέλος οι ενδοθηλιακοί αγγειορρυθμιστικοί παράγοντες δρουν με την έκκριση αγγειοσπαστικών ή αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Πόσο σημαντικός είναι κάθε μηχανισμός για την ΕΑΑ και σε τι ποσοστό συμμετέχει στην ομαλή λειτουργία της δεν είναι γνωστό ακόμη. Πιθανότερο είναι οι αναφερθέντες μηχανισμοί να έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενη δράση ή και να συμμετέχουν και άγνωστοι μέχρι στιγμής μηχανισμοί [5,6,11,12,13].

Ο μυογενής μηχανισμός στηρίζεται στην υπόθεση ότι, οι αλλαγές της διαμέτρου του αυλού των αρτηριολίων και των τριχοειδών γίνονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Οι διαφοροποιήσεις της ενδοαυλικής πίεσης των αγγείων από τις μεταβολές της ΑΠ, έχουν σαν άμεσο αποτέλεσμα την κινητοποίηση των ινιδίων ακτίνης-μυοσίνης και την μεταβολή της ιοντικής διαπερατότητας στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων, κυρίως στα κανάλια ασβέστιου (stretch sensitive calcium channels) με αποτέλεσμα τα αγγεία με την επίδραση των λείων μυϊκών κυττάρων να μεταβάλλουν τον τόνο τους. Η απάντηση στην αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης από την άνοδο της ΑΠ είναι η αγγειοσύσπασση και στην ελάττωση της ενδοαυλικής πίεσης από την πτώση της αρτηριακής πίεσης είναι η αγγειοδιαστολή. Ο μυογενής μηχανισμός στις μέχρι τώρα μελέτες φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος για την λειτουργία της αυτορρύθμισης και αυτό επιβεβαιώνεται από την ταχύτητα των απαντήσεων



της ΕΑΑ στις μεταβολές της ΑΠ, διότι οι άλλοι μηχανισμοί δεν δύνανται να δράσουν τόσο άμεσα [5,6,12,13].

Σύμφωνα με το μεταβολικό μηχανισμό ή τη Χημειορρυθμιση κατά μερικούς ερευνητές, οι μεταβολές της πίεσης διάχυσης (CPP) έχουν ως αποτέλεσμα την έκκριση κάποιου αγγειοκινητικού ρυθμιστικού παράγοντα. Οι μεταβολές μπορεί να είναι σε εστιακό επίπεδο (λειτουργικές μεταβολικές ανάγκες συγκεκριμένου κέντρου) ή σε συστηματικό επίπεδο. Σαν πιθανοί ρυθμιστές της απάντησης της ΕΑΑ θεωρούνται τα CO_2 , H^+ , O_2 , K^+ , Ca^+ , η αδενοσίνη και τα νουκλεοτίδια της αδενοσίνης, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί ο ακριβής ρόλος τους. Σε συστηματικό επίπεδο τα ισχυρότερα ερεθίσματα για την αύξηση της CBF είναι η υπερκαπνία και η υποξία. Πιστεύεται όμως, ότι και σε εστιακό επίπεδο η PCO_2 και PO_2 μπορούν να επηρεάσουν περιοχικά τη CBF. Από τους γνωστούς αγγειοκινητικούς παράγοντες έχει κυρίως μελετηθεί η αδενοσίνη, η οποία έχει όμως μόνο αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Παρατηρήθηκε ότι σε βαθιά υπόταση η συγκέντρωσή της αυξάνει στον εγκέφαλο μέχρι και 6 (έξη) φορές. Ο κύριος μεταβολικός παράγοντας, ο οποίος κινητοποιεί το μηχανισμό της ΕΑΑ, δεν είναι ακόμα γνωστός. Τα ιόντα H^+ και K^+ , δεν φαίνεται να είναι οι κύριοι διαβιβαστές, διότι το pH και η συγκέντρωση καλίου δεν μεταβάλλονται σύμφωνα με τις παρατηρήσεις κατά την πτώση της ΑΠ. Από τη πλειονότητα των μελετών πιθανότερο θεωρείται ότι υπάρχει κάποιος οξυγονοευαίσθητος μεταβολίτης ο οποίος τελικά συνιστά το μεταβολικό μηχανισμό της λειτουργίας της ΕΑΑ [5,6,14,15].

Τα περιφερικά νεύρα, σύμφωνα με τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται να κατέχουν δευτερογενή ρόλο στη λειτουργία της αυτορρυθμισης. Είναι γνωστό, ότι: α) Όλα τα αγγεία δέχονται νεύρωση. β) Η εννεύρωσή τους ορμάται από νευρώνες που εδράζονται στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα. Τα τριχοειδή όμως του εγκεφάλου εκτός από αυτά που ορμούνται από τους διατριαινόντες κλάδους νευρώνονται τόσο από το Π.Ν.Σ. όσο και από το Κ.Ν.Σ.. γ) Τα νεύρα των

ενδοκράνιων αγγείων μεταδίδουν τις εντολές τους με ποικίλους νευροδιαβιβαστές. δ) Τα ενδοκράνια αγγεία περιέχουν ποικιλία υποδοχέων ευαίσθητων σε κάποιους πιθανούς νευροδιαβιβαστές. Το ενδοκράνιο αγγειακό σύστημα δέχεται συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση από τα εξής γάγγλια: άνω αυχενικό, τριδυμικό, σφηνοϋπερώιο και ωτικό. Το νευρικό δίκτυο είναι πυκνότερο στα μεγάλα αγγειακά στελέχη στο εξάγωνο του Willis και λιγότερο πυκνό στα αγγεία του παρεγχύματος. Στις υπάρχουσες μελέτες σε ερεθισμό ή απονεύρωση του συμπαθητικού συστήματος φάνηκε πολύ ήπια, μόλις αναγνωρίσιμη μεταβολή της CBF, κυρίως όμως παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ενδοκράνια πίεση και στην παραγωγή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Σε ερεθισμό του παρασυμπαθητικού παρατηρήθηκε ήπια αγγειοδιαστολή και ήπια αύξηση της CBF σε συνολικό και όχι περιοχικό επίπεδο. Σε παρασυμπαθητική απονεύρωση η μείωση της συγκέντρωσης νευροδιαβιβαστών όπως της ακετυλοχολίνης και αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) μετρήθηκε μεγαλύτερη από 33%, δεν παρατηρήθηκαν όμως μεταβολές στη CBF. Σε διατομή των αισθητικών κλάδων του τριδύμου παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας P, του πολυπεπτιδίου Y και του σχετιζόμενου με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτιδίου (calcitonin gene related peptide, CGRP), χωρίς και πάλι να παρατηρηθούν μεταβολές στη λειτουργία της EAA. Αντίθετα σε ερεθισμό του αισθητικού κλάδου του τριδύμου παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης των P και CGRP και περιοχική αύξηση της CBF. Επίσης σε ερεθισμό του ραχιαίου δικτυωτού σχηματισμού παρατηρήθηκαν αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του εγκεφάλου και συνολική αύξηση της CBF. Σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες παρά τις πειραματικώς προκλιθείσες μεταβολές της CBF, η EAA απαντούσε ικανοποιητικά σε όλες τις μεταβολές της ΑΠ, γεγονός που επιβεβαιώνει τον δευτερεύοντα ρόλο των περιφερικών νευρών, στην ομαλή λειτουργία της EAA [5,11,15,16].



Τέλος ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της ΕΑΑ κατέχει το ενδοθήλιο των εγκεφαλικών αγγείων. Έχει υποστηριχθεί σε πολλές μελέτες ότι το ακέραιο ανατομικά και λειτουργικά ενδοθήλιο είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, διότι κατά την εκτομή του ή τη βλάβη του, τα αγγεία χάνουν την ικανότητα απάντησης στις μεταβολές της ενδοαυλικής πίεσης. Για να επιτευχθούν οι ρυθμιστικές μεταβολές, δηλαδή η αγγειοδιαστολή και η αγγειοσυστολή το ενδοθήλιο αντίστοιχα εκκρίνει τους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες (endothelium derived relaxing factors, EDRF) και τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες (endothelium derived contractile factors, EDCF). Ανάμεσα στους EDRF, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, ο σημαντικότερος αποδεικνύεται να είναι το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO), το οποίο εκλύεται για να προκαλέσει ρυθμιστική αγγειοδιαστολή όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα υποβληθούν σε οποιοδήποτε stress κυρίως όμως αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης του αγγείου. Το NO έχει χρόνο ζωής <5sec, διαχέεται στους βιολογικούς ιστούς σε ακτίνα 50-100μm, η παραγωγή του είναι ταχύτατη και άμεση σε ένα μόνον χρονικό στάδιο από την L-αργινίνη με σύνζυμο τη συνθετάση του αζώτου και έχει ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Η κυτταρική του προέλευση δεν είναι απόλυτα γνωστή, έχει απομονωθεί και στο ενδοθήλιο και στον έξω αγγειακό χιτώνα (adventitia). Ως EDCF αναγνωρίζονται ενδοθηλιακής προέλευσης προσταγλανδινοειδή, τα οποία δεν έχουν μελετηθεί τόσο εκτενώς όσο το NO. Μάλλον το ενδοθήλιο σε μηχανικό ανάλογο είναι ο μετατροπέας για την ομαλή λειτουργία της ΕΑΑ, το όργανο δηλαδή το οποίο λαμβάνει, αναγνωρίζει τις πληροφορίες και ευοδώνει την κατάλληλη απάντηση στην εκάστοτε ανάγκη [2,5,13,14,].

Θεωρητικά όλοι οι μηχανισμοί έχουν ως κοινό τελικό ρυθμιστικό όργανο τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων αντίστασης τα οποία ρυθμίζουν την διάμετρο τους ώστε να ικανοποιούνται οι ανάγκες σε αίμα του εγκεφάλου. Παραμένει άγνωστο όμως ποιο ακριβώς κυτταρικοί σχηματισμοί είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση των ερεθισμάτων (PCO₂, pH, ΑΠ,

stress), με ποιους διαβιβαστές και με ποιες φυσιολογικές και βιοχημικές οδούς ρυθμίζονται τελικά οι ενδοκράνιες αντιστάσεις [2,13,16].

2δ. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ Ε.Α.Α.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης έχουν ρυθμιστική επιρροή στην ΕΑΑ. Επίσης η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) έχει τροποποιητικές ιδιότητες στη λειτουργία της ΕΑΑ [5,8,17,18,19].

Οι περιαγγειακοί αυτόνομοι κλάδοι που ρυθμίζουν τον τόνο των αγγείων αντίστασης (παρεγχυματικών τριχοειδών), όπως έχει ήδη αναφερθεί δεν μεταβάλουν σημαντικά τη διάμετρο των αγγείων, άρα έχουν ήπια επίδραση στη ΕΑΑ. Ενεργοποίηση όμως του συμπαθητικού που δρα σε μεγαλύτερης διαμέτρου αγγεία μεταθέτει το άνω όριο της ΕΑΑ προς υψηλότερες αρτηριακές πιέσεις, γεγονός που είναι φυσιολογική διαδικασία για να προστατευθεί ο εγκέφαλος από την αύξηση της ΑΠ στην διάρκεια εντόνου stress, μυϊκής καταπόνησης, φυσικής άσκησης κ.α.. Η χαμηλή ΑΠ όταν αποτελεί φυσιολογική διαδικασία (ύπνος, άμεσο χρονικό διάστημα μετά τη φυσική άσκηση) συνοδεύεται από χαμηλό συμπαθητικό τόνο, ο οποίος μετακινεί αμφότερα τα όρια της ΕΑΑ προς χαμηλότερες πιέσεις για να προστατεύσει τον εγκέφαλο από ισχαιμία [5,6,20].

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης επίσης ρυθμίζει τα όρια της ΕΑΑ, επιδρώντας στον αγγειακό τόνο. Στη διαδικασία της ρύθμισης το κυρίαρχο ρόλο έχει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης του αγγειακού τοιχώματος και τον ελάσσονα το σύστημα ρενίνης του εγκεφάλου [5,20].



Η μερική πίεση CO₂ στο αρτηριακό αίμα (PCO₂) είναι ένας από τους ισχυρότερους ρυθμιστές της CBF. Η υποκαπνία έχει σαν αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή και η υπερκαπνία την αγγειοδιαστολή. Στην υπερκαπνία τα αγγεία αντίστασης έχουν πλήρως διασταλεί, με αποτέλεσμα εάν επέλθει πτώση της ΑΠ, να μην μπορούν να διασταλούν περαιτέρω για τις λειτουργικές ανάγκες του εγκεφάλου. Στην αύξηση της ΑΠ δεν δύνανται να ανταποκριθούν εγκαίρως με αγγειοσύσπαση γιατί η συστηματική υπερκαπνία είναι ισχυρότερο ερέθισμα από την αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Στην υποκαπνία τα αγγεία αντίστασης αντιδρούν με αγγειοσύσπαση, η οποία τους επιτρέπει μεγάλο εύρος αγγειοδιαστολής για διατηρηθεί η CBF σε φυσιολογικά επίπεδα σε πιθανή πτώση της ΑΠ, φαινόμενο που έχει θεραπευτικές εφαρμογές σε νοσηρές οντότητες όπως τα οξεία ισχαιμικά συμβάματα ή οι κακώσεις του εγκεφάλου. Συμπερασματικά λοιπόν σε υποκαπνία η ΕΑΑ λειτουργεί σε ευρύτερα όρια διακύμανσης της ΑΠ λόγω της δυνατότητας ισχυρής αγγειοδιαστολής όταν παρουσιαστεί ανάγκη και σε υπερκαπνία σε στενότερα όρια μεταβολών της αρτηριακής πίεσης διότι δεν υπάρχει πλέον δυνατότητα περαιτέρω αγγειοδιαστολής [2,5,19,21].

2ε. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ Ε.Α.Α.

Η ΕΑΑ διαταράσσεται ή επαναρυθμίζεται και στις συστηματικές και στις αμιγώς νευρολογικές παθήσεις. Στην αρτηριακή υπέρταση και το ανώτερο και το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης μετακινούνται προς υψηλότερες αρτηριακές πιέσεις [5,9,22]. Στην αθηρωσκληρωτική νόσο όπως και στο σακχαρώδη διαβήτη τα όρια των αρτηριακών πιέσεων εντός των οποίων λειτουργεί αποτελεσματικά η ΕΑΑ στενεύουν [5,9,23]. Σε οξείες ή υπο-

Ξείες δομικές βλάβες του εγκεφάλου (ισχαιμικές, αιμορραγικές, τραυματικές, νεοπλασματικές, λοιμώδεις) παρατηρείται μερική ή ολική απώλεια της ΕΑΑ στη περιοχή της βλάβης ή ακόμα και σε απομακρυσμένες περιοχές [5,9,24,25].

Πιστεύεται ότι η απώλεια της ΕΑΑ οφείλεται σε αγγειοκινητική παράλυση, η οποία είναι πιθανό αποτέλεσμα της οξειδωσης των ιστών, της υψηλής συγκέντρωσης εξωκυττάριου καλίου και της διαταραχής της λειτουργίας του ενδοθηλίου. Παρατηρήθηκε επίσης διαταραχή της αυτορρύθμισης σε απομακρυσμένες από την αρχική βλάβη περιοχές κυρίως σε ισχαιμικές ή χωροκατακτητικές βλάβες, φαινόμενο το οποίο οφείλεται είτε στο εγκεφαλικό οίδημα, είτε στην αυξημένη ενδοκράνια πίεση που παρατηρείται στις παθήσεις αυτές [2,26,27].

Στις μεγάλες δομικές βλάβες του εγκεφάλου λίγες φορές παρατηρείται το φαινόμενο της ψευδούς αυτορρύθμισης, στο οποίο παρατηρούνται παραδόξως φυσιολογικές τιμές CBF στη περιοχή της βλάβης και διαταραχές της ΕΑΑ σε απομακρυσμένες “υγιείς” περιοχές. Η αιτία του παράδοξου πιστεύεται ότι είναι η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Η εξήγηση δίνεται από τη γνωστή εξίσωση $CBF = CPP / (MAP - IP) / CVR$. Οι εγκεφαλοαγγειακές αντιστάσεις λόγω της αγγειοκινητικής παράλυσης παραμένουν οι ίδιες σε μια τυχαία τιμή η οποία πιθανόν να είναι φυσιολογική τιμή άρα ο παρονομαστής παραμένει σταθερός, κατά συνέπεια η ενδοκράνια πίεση (IP) ακολουθεί τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης προς την ίδια κατεύθυνση, συνεπώς και ο αριθμητής του κλάσματος παραμένει σταθερός ($CPP = MAP - IP$) με αποτέλεσμα οι τιμές της CBF να είναι φυσιολογικές [5,28].

Στην αρτηριακή υπέρταση (AY) η $CBF = 50-60 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ όπως και στους υγιείς. Όμως και το κατώτερο και το ανώτερο όριο της ΕΑΑ μετατοπίζονται προς υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης. Η μετατόπιση του πλατώ της ΕΑΑ οφείλεται στις τοιχωματικές αλλοιώσεις των αγγείων δηλαδή την πάχυνση του τοιχώματος, την μυϊκή υπερτροφία, την



στένωση του αυλού. Ο εγκέφαλος μπορεί να ανεχθεί πτώση της ΑΠ μέχρι 25% πέραν του κάτω ορίου της αυτορρύθμισης χωρίς συμπτώματα, το οποίο βέβαια όριο στην ΑΥ είναι υψηλότερο των 70mmHg και περαιτέρω 25% πτώση εμφανίζοντας ήπια συμπτώματα με αντιροπιστικό μηχανισμό την αύξηση αποδέσμευσης του οξυγόνου [5,22,23].

2στ. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ Ε.Α.Α.

Οι μέθοδοι μελέτης της ΕΑΑ που έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί είναι πολλές και ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία. Η μελέτη της ΕΑΑ απαρτίζεται από δύο επιμέρους στοιχεία. Πρώτον από την εργαστηριακή μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί για να καταγραφεί και να μετρηθεί η CBF και δεύτερο από το μηχανισμό φυσιολογικό ή φαρμακολογικό που θα προκληθούν οι μεταβολές της συστηματικής ΑΠ ώστε αντιστοίχως να εκτιμηθεί η απάντηση της ΕΑΑ μέσω των αντίστοιχων μεταβολών της CBF [2,9].

Η παλαιότερη και μέθοδος αναφοράς ως και σήμερα για την μέτρηση της CBF είναι η Kety-Schmidt τεχνική, στην οποία οι εξεταζόμενοι υποβάλλονται σε εισπνοή πρωτοξειδίου του αζώτου (N_2O) με συγκέντρωση 10%. Κατόπιν λαμβάνονται δείγματα αίματος αρτηριακά και από την σφαγίτιδα φλέβα στα οποία η συγκέντρωση του N_2O υπολογίζεται με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας. Η περιοχική CBF υπολογίζεται σε διάγραμμα από την εξίσωση $regional\ CBF(ml/100g/min) = 1.06 \times 100 \times V_{\infty} / f(A-V)dt$, με V_{∞} τη συγκέντρωση του πρωτοξειδίου του αζώτου στη σφαγίτιδα φλέβα και $A-V$ το οριζόμενο εμβαδόν στο διάγραμμα από τις καμπύλες των συγκεντρώσεων του N_2O στο αρτηριακό αίμα και στη σφαγίτιδα φλέβα αντίστοιχα [29].

Προ 30ετίας αναπτύχθηκε η τεχνική του ^{133}Xe , το οποίο είναι αέριο ραδιοϊσότοπο που εκπέμπει γ -ακτινοβολία. Εισπνέεται σε δύο χρονικά στάδια και μέσω των κυψελιδικών τριχοειδών περνά στη συστηματική κυκλοφορία. Η περιοχική αιματική εγκεφαλική ροή, (regional, rCBF) υπολογίζεται στη λευκή και φαιά ουσία από την κάθαρση του ραδιοφαρμάκου που καταγράφεται με ειδικούς κρανιακούς ανιχνευτές. Τελευταία η τεχνική του ^{133}Xe συνδυάζεται με ειδική αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (Xenon CT CBF) [2,9,14].

Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί και άλλες τεχνικές κυρίως απεικονιστικές με δυνατότητα ποσοτικής μέτρησης της rCBF, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) με ραδιοσημασμένα ισότοπα φυσιολογικά απαντώμενες ενώσεις με μικρή ημιπερίοδο ζωής όπως το $^{15}\text{O CO}_2$ και η τομογραφία εκπομπής φωτονίου (single photon emission tomography, SPECT) με ραδιοφάρμακα τα $^{99}\text{Tc-HMPA}$ και $^{99}\text{Tc-ECD}$. Η μέθοδος του PET δύναται να μελετήσει μεταβολισμό οξυγόνου και γλυκόζης στον εγκέφαλο μέσω α , β και γ ακτινοβολίας και θεωρείται η ακριβέστερη μέθοδος, με μοναδικό μειονέκτημα την αδυναμία απεικόνισης του αγγείου. Το SPECT λειτουργεί μόνο με γ -ακτινοβολία και δεν θεωρείται ανάλογα ακριβής μέθοδος, διότι παρουσιάζει μεγάλο στατιστικό θόρυβο και σημαντική καθυστέρηση στην απεικόνιση, ώστε να μην θεωρείται πραγματικού χρόνου εξέταση. Πρόσφατα αναπτύχθηκε η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI) η οποία είναι έμμεση απεικονιστική μέθοδος και δεν δύναται να εκτιμήσει ποσοτικά rCBF. Οι αναφερθέντες μέθοδοι είναι εξαιρετικά δαπανηρές, περιέχουν τον κίνδυνο της έκθεσης στα ραδιοϊσότοπα για τους ασθενείς και η χρήση τους στην καθημερινή ιατρική πράξη είναι μάλλον περιορισμένη [2,9,14].

Το διακρανιακό υπερηχογράφημα (Transcranial Doppler, TCD) παραμένει 15 και πλέον χρόνια μετά τις αρχικές εφαρμογές του μια σύγχρονη, στανταρισμένη, μη αιματηρή,



ανώδυνη και ακίνδυνη μέθοδος εκτίμησης της ΕΑΑ. Η λειτουργία του βασίζεται στο γνωστό φαινόμενο Doppler, η συσκευή του διακρανιακού υπερηχογράφου εκπέμπει παλμική δέσμη υπερήχων χαμηλής συχνότητας 2 ή 4MHz και χρησιμοποιούνται ως ακουστικά παράθυρα το κροταφικό οστό και ο οφθαλμικός κόγχος που η οστική πυκνότητα είναι χαμηλή και το ινιακό τρήμα. Το TCD έχει τη δυνατότητα συνεχούς και πραγματικού χρόνου καταγραφής της ταχύτητας ροής του αίματος στις ενδοκράνιες αρτηρίες. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η δεξιά και αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία παρέχουν το 80% του συνολικού όγκου του κυκλοφορούντος αίματος στον εγκέφαλο και θεωρούνται τα καταλληλότερα αγγεία για την εκτίμηση της CBF. Υπάρχει όμως περιορισμός στη μέθοδο, διότι το TCD καταγράφει ταχύτητα ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (middle cerebral artery velocity, MCAv) και όχι CBF. Υπάρχει όμως συσχέτιση ανάμεσα στην ταχύτητα ροής και στη CBF, η οποία είναι γραμμική όταν η διάμετρος του αγγείου είναι σταθερή και εκφράζεται από την εξίσωση $CBF=0.75 \times velocity - 7.60$, με σταθερό σφάλμα $SE=6.3ml/100g/min$ και correlation coefficient $R^2=0.87$. Όταν η διάμετρος του αγγείου μεταβάλλεται η συσχέτιση γίνεται παραβολική, με ισχύουσα εξίσωση την $CBF=22.2-0.17 \times velocity + 0.006 \times (velocity)^2$ με σταθερό σφάλμα $SE=5.4$ και $R^2=0.91$. Είναι φανερό λοιπόν ότι σε νορμοκαπνικές συνθήκες που η διάμετρος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή οποιουδήποτε αγγείου παραμένει σταθερή η ταχύτητα ροής αναλογεί γραμμικά σε CBF. Το TCD διατηρεί το πλεονέκτημα λοιπόν της ανώδυνης ασφαλούς έγκυρης και πραγματικού χρόνου μεθόδου μελέτης της εγκεφαλοαγγειακής αυτορρύθμισης [9,15,30,31,32].

Στις πειραματικές μελέτες συνήθως, υπάρχει οπτική επαφή με τα ενδοκράνια αγγεία και δυνατότητα άμεσης μέτρησης της διαμέτρου αυτών, καθώς τα πειραματόζωα είναι αναισθητοποιημένα από τους ερευνητές [9,11].

Η προκλητή μεταβολή της ΑΠ, επιτυγχάνεται με φαρμακολογικές ή φυσιολογικές μεθόδους. Στην βιβλιογραφία μέχρι και σήμερα δεν έχει περιγραφεί η κοινά αποδεκτή μέθοδος και κάθε εργαστήριο χρησιμοποιεί την δική του στανταρισμένη μέθοδο μεταβολής της ΑΠ [8,9,32].

Οι φαρμακολογικές μέθοδοι μάλλον χαρακτηρίζονται ως στατικές διότι εκτιμάται η CBF μετά την ολοκλήρωση της αυτορρυθμιστικής απάντησης απέναντι στη δράση του φαρμάκου. Χρησιμοποιούνται είτε φάρμακα γενικής αναισθησίας όπως η τριμεθαφάνη ή το νιτροπρωσσικό νάτριο για προκλητή υπόταση, και συμπαθητικομιμητικές αμίνες (φαινyleφρίνη, αγγειοτασίνη, νορεπινεφρίνη) για την επιθυμητή αύξηση της ΑΠ στα υπό μελέτη άτομα [2,9,32].

Οι φυσιολογικές μέθοδοι χαρακτηρίζονται και ως δυναμικές διότι συνήθως ως μέθοδος μελέτης χρησιμοποιείται το TCD, που δύναται να καταγράφει σε εξέλιξη και πραγματικό χρόνο τις μεταβολές της ταχύτητας ροής μέχρι να ολοκληρωθεί η αυτορρυθμιστική απάντηση. Πλέον επικρατέστερες μέθοδοι για την πτώση της ΑΠ είναι: Α) Η σταδιακή ανέγερση με κλίνη (tilting up test) από την ύπτια στην όρθια θέση (από $-10-20^\circ$ ανέγερση στις 80°) σε χρόνο 15-20sec, μέθοδος η οποία συνήθως χρησιμοποιείται σε πιθανές διαταραχές του ΑΝΣ και τροποποιείται κατά ερευνητικό πεδίο και εργαστήριο. Β) Η μέθοδος της αρνητικής πίεσης σε δύο ή περισσότερα άκρα για να επιτευχθεί η πτώση της συστηματικής ΑΠ. Κατά την μέθοδο αυτή γίνεται περίσφιξη των μηρών ή και του ενός βραχίονα με περιμηρίδες/περιχειρίδα μανομέτρου μέχρι και 20-30mmHg πάνω από τη συστολική ΑΠ διάρκειας τουλάχιστον 2 min. Μετά την ακαριαία απελευθέρωση των περιμηρίδων/περιχειρίδων και την συνεπακόλουθη πτώση της συστηματικής ΑΠ, καταγράφεται η αντίδραση της CBF ή MCAv [2,8,9,32].



Αύξηση της συστηματικής ΑΠ συνήθως επιτυγχάνεται με εναλλαγές περιόδων έντονης φυσικής άσκησης με σύντομες περιόδους ηρεμίας ή με την δοκιμασία Valsalva. Βέβαια αυτές οι τακτικές δεν είναι υποχρεωτικές για τους ερευνητές και κάθε εργαστήριο όπως προαναφέρθηκε χρησιμοποιεί δικές του μεθόδους [9,32].

Στην πολύ πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν ερευνητικές εργασίες που προσπαθούν να προσεγγίσουν τη πολυπαραγοντική λειτουργία της ΕΑΑ με μαθηματικά μοντέλα μελέτης μέσω των δυνατοτήτων της πληροφορικής, τα οποία προσφέρουν ουσιαστική κατανόηση και γνώση της ΕΑΑ. Ίσως η μαθηματική προσέγγιση να είναι η καλύτερη δυνατή διότι η ΕΑΑ δεν είναι μια μετρήσιμη στατική φυσιολογική οντότητα αλλά ένας δυναμικός εύκαμπτος ομοιοστατικός μηχανισμός [33,34].

3. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ως διαβητική νευροπάθεια αναγνωρίζεται η κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από συμπτωματολογία και σημειολογία, οι οποίες οφείλονται σε βλάβες των σωματικών περιφερικών ή/και των αυτόνομων ινών των περιφερικών νεύρων και οι οποίες προκλήθηκαν αποκλειστικά από την ύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η διαβητική νευροπάθεια είναι η συχνότερα απαντώμενη μορφή νευροπάθειας και επίσης είναι η συχνότερη επιπλοκή σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες του σακχαρώδη διαβήτη [35,36,37].

3β. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η ελλιπής έως και σήμερα κατανόηση και γνώση της παθογένεσης, της παθοφυσιολογίας, των παθολογοανατομικών διαταραχών και της ολότητας των εκδηλώσεων και συμπτωμάτων της διαβητικής νευροπάθειας, είναι η αιτία της μη κοινά αποδεκτής ταξινόμησης της στη διεθνή βιβλιογραφία. Ως πρακτικότερη και απλούστερη ταξινόμηση προτείνεται η κάτωθι, η οποία αναπτύσσεται εκτενώς και είναι σύμφωνη με πρόσφατο ανασκοπικό άρθρο από το Ερευνητικό Κέντρο Steno της Δανίας και η οποία είναι ουσιαστικά αναπροσαρμογή και εξέλιξη της ταξινόμησης της διαβητικής νευροπάθειας από τη Βρετανική Ενδοκρινολογική Εταιρεία [36,38,39].



Ανάλογα με την παρουσία συμπτωμάτων ή μη, η διαβητική νευροπάθεια χωρίζεται σε δύο μεγάλες υποομάδες, την κλινική και την υποκλινική νευροπάθεια. Η κλινική μορφή χαρακτηρίζεται από συμπτωματολογία και αντικειμενική νευρολογική σημειολογία οι οποίες αποδίδονται στο σακχαρώδη διαβήτη και η διάγνωση της τελικά επιβεβαιώνεται με παρακλινικό έλεγχο. Η υποκλινική μορφή της χαρακτηρίζεται μόνο από τις διαταραχές των παρακλινικών λειτουργικών δοκιμασιών χωρίς τη παρουσία κλινικών συμπτωμάτων και αντικειμενικής νευρολογικής σημειολογίας, επιβεβαιώνεται δε μόνο με τον παρακλινικό έλεγχο. Ανάλογα με την νευροανατομική της εντόπιση χωρίζεται σε σωματική, αυτόνομη και κεντρική νευροπάθεια. Η σωματική νευροπάθεια με κριτήριο τις κλινικές εκδηλώσεις και την εντόπιση της σε ένα μόνο ή πολλαπλά νεύρα, μπορεί να διαχωριστεί σε άπω συμμετρική πολυνευροπάθεια και εστιακή νευροπάθεια (μονονευρίτιδα). Η συμμετρική πολυνευροπάθεια χωρίζεται σε αμιγώς κινητική ή εγγύς πολυνευροπάθεια, αμιγώς αισθητική και τέλος μεικτή αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια. Η μεικτή αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια είναι η συχνότερη μορφή διαβητικής νευροπάθειας, απαντώμενη στο 80% των κλινικών περιπτώσεων και συχνά συνυπάρχει με αυτόνομη νευροπάθεια. Η αυτόνομη νευροπάθεια χαρακτηρίζεται σαν δομική ή σαν λειτουργική και υποδιαιρείται ανάλογα με την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων σε κλινική ή υποκλινική. Περαιτέρω η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια διαιρείται ανάλογα με το όργανο-στόχος που προσβλήθηκε και επιπλέον ανάλογα με ποιο από τα τμήματα του Α.Ν.Σ. προσβλήθηκε διαιρείται σε παρασυμπαθητική, συμπαθητική ή κοινή του αυτονόμου πολυνευροπάθεια. Η εστιακή διαβητική νευροπάθεια διαιρείται ανάλογα με τον αριθμό των εκάστοτε προσβεβλημένων νεύρων σε μονονευρίτιδα (κρανιακή μονονευρίτιδα, σωματική μονονευρίτιδα, μονοριζίτιδα) ή σε πολλαπλή ασύμμετρη μονονευρίτιδα (διαβητική αμυατροφία ή ασύμμετρη εγγύς νευρίτιδα κυρίως



των κάτω άκρων). Οι εστιακές μορφές της διαβητικής νευροπάθειας αναλογικά με τις συμμετρικές και τις άλλες μορφές της είναι σχετικά σπάνιες [36,37,38,39,40].

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

<i>Σωματική νευροπάθεια</i>	Πολυνευροπάθεια	αισθητική κινητική αισθητικοκινητική
	Εστιακή νευροπάθεια	μονονευρίτιδα πολλαπλή μονονευρίτιδα
<i>Αυτόνομη νευροπάθεια</i>	Δομική	Υποδιαιρείται ανάλογα με
	Λειτουργική	προσβληθέν τμήμα ΑΝΣ και όργανο-στόχος.
<i>Κεντρική νευροπάθεια</i>	Κλινική	
	Υποκλινική	

3γ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες η συχνότητα της διαβητικής νευροπάθειας στους διαβητικούς ασθενείς είναι πολύ υψηλή κυμαινόμενη από 10-100%, με συχνότερη την υποκλινική μορφή [36,37,41,42]. Στην εγκυρότερη και συνεχιζόμενη ως σήμερα Rochester Diabetic Neuropathy Study φαίνεται επίπτωση όλων των νευροπαθειών στο σακχαρώδη δια-



βήτη τύπου I στο ύψος του 66% σε ασθενείς πάσχοντες κατά μέσο όρο 14.5 χρόνια, από τις οποίες το 59% παρουσιάζεται ως μεικτή πολυνευροπάθεια, το 7% ως σπλαχνική αυτόνομη νευροπάθεια και από αυτές μόνο το 15% είναι συμπτωματικές [36,37,42]. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με μέση διάρκεια της νόσου 8.1 έτη τα ποσοστά είναι: 59% για το σύνολο των νευροπαθειών, 45% για την μεικτή αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια, 5% για την αυτόνομη σπλαχνική και από αυτές μόνο το 13% είναι συμπτωματικές [36,37,42].

3δ. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΣΤΗ Δ.Ν.

Στη πλειονότητα των παθολογοανατομικών μελετών για τη διαβητική νευροπάθεια υποστηρίζεται, ότι η προσβολή των εμμύελων ινών και η εμφάνιση παθολογοανατομικών βλαβών έπεται της προσβολής των αμύελων ινών. Λιγότερες σε αριθμό υποστηρίζουν την σύγχρονη προσβολή των κυττάρων του άξονα και των κυττάρων του Schwann και κάποιες ακόμα λιγότερες υποστηρίζουν πρώτα την απομυελίνωση δηλαδή τη βλάβη του ελύτρου και δευτερογενώς την αξονοπάθεια. Κατά την εξέλιξη όμως της νευροπάθειας παρατηρείται συγχρόνως και αξονική εκφύλιση και απομυελίνωση. Παρατηρείται επίσης τάση αναγέννησης των νευρικών ινών η οποία εκδηλώνεται με τα αναγεννητικά αθροίσματα (regenerative clusters) δίκην κρομμύου, τα οποία όμως με την εξέλιξη της νόσου παρουσιάζουν μείωση, δείγμα μη κατάλληλης πλέον απάντησης του νευρικού ιστού, φαινόμενο που παρατηρείται κυρίως στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στα αγγεία των νεύρων (vasa nervorum) περιγράφονται οι εξής παθολογοανατομικές αλλοιώσεις: α) στα αγγεία του επινευρίου παθολογοανατομικές μελέτες υποστηρίζουν ότι παρατηρούνται υπερπλασία του ενδοθηλίου, λέπτυνση των αρτηριολίων, υπερπλασία και οίδημα των φλεβιδίων και τελικά σαν αποτέλεσμα των προηγουμένων διαταραχών νεοπλασία αγγείων.



β) στα αγγεία του περινευρίου παρατηρείται στένωση του αυλού τους, λόγω των υπερκείμενων διαταραχών του επινευρίου και γ) στα αγγεία του ενδονευρίου παρατηρείται υπερπλασία και οίδημα και στο ενδοθήλιο και στη βασική μεμβράνη [36,37,43,44].

3ε. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ & ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ Δ.Ν.

Η παθογένεση και παθοφυσιολογία της διαβητικής νευροπάθειας, όπως και των άλλων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητές. Επιβαρύνονται κυρίως ο αγγειακός, ο μεταβολικός και άλλοι μη σαφώς ακόμα καθορισμένοι παράγοντες [36,37,44].

Ο αγγειακός παράγοντας αφορά αιμορρολογικές και δομικές διαταραχές. Οι αιμορρολογικές διαταραχές που παρατηρούνται είναι άστοχη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, υψηλά επίπεδα ινωδογόνου στο ορό του πλάσματος των πασχόντων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Οι δομικές διαταραχές των αγγείων που παρατηρούνται, είναι κυρίως οίδημα και υπερπλασία του ενδοθηλίου, οι οποίες έχουν ήδη αναπτυχθεί στη παράγραφο που αφορά τις παθολογοανατομικές αλλοιώσεις. Τελικό αποτέλεσμα των δομικών και αιμορρολογικών διαταραχών είναι η δημιουργία πυκνών αρτηριοφλεβωδών αναστομώνσεων κατά την διαδρομή των νεύρων [36,37,44,45,46].

Ο μεταβολικός παράγοντας φαίνεται ο σημαντικότερος στην εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας, όπως υποστηρίζεται στις μελέτες λόγω της υπεργλυκαιμίας και της υποϊνσουλιναιμίας. Η αλυσίδα των μεταβολικών αλλαγών που παρατηρούνται έχει ως εξής: Στα νεύρα, τους οφθαλμούς και τους νεφρούς, όργανα που η γλυκόζη μεταφέρεται χωρίς τη μεσολάβηση της ινσουλίνης, παρατηρείται υψηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης. Η γλυκόζη πλέον μεταβολίζεται με την οδό της πολυόλης σε σορβιτόλη με ένζυμο την αναγωγή της αλδόζης,

λόγω του κορεσμού από την υπεργλυκαιμία της οδού της εξοκινάσης. Η σορβιτόλη κατόπιν μετατρέπεται σε φρουκτόζη με την αφυδρογονάση της σορβιτόλης. Συνεπώς λόγω της υπεργλυκαιμίας παρατηρείται συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης στο νευρικό ιστό. Συνέπεια των προηγούμενων μεταβολικών διαταραχών είναι, η εξάντληση της μυοϊνοσιτόλης και η ελάττωση της συγκέντρωσης των K^+ , Na^+ , πρωτεϊνικής κινάσης C και ΑΤΡάσης. Από το οξειδωτικό stress μεταβάλεται ο λόγος NADH/NAD, αυτοοξειδώνεται η γλυκόζη, δημιουργούνται ενεργές υπερόξυ- και υδρόξυ- ρίζες και ελαττώνονται οι συλλέκτες ελεύθερων ριζών (γλουταθειόνη, καταλάση του υπεροξειδίου και δυσμουτάση του υπεροξειδίου). Η εξάντληση του NADPH οδηγεί και στη μείωση παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO), διότι τα συνένζυμα παραγωγής του, συνθετάση του αζώτου χρησιμοποιούν NADPH. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και στη δημιουργία τελικών παραγώγων γλυκοζυλίωσης (advanced glycosylation end products), τα οποία αντιδρούν με τις ελεύθερες αμινοομάδες και έπεται η ελάττωση παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου [36,37,44,47,48,49].

Όλες οι παραπάνω μεταβολικές διαταραχές έχουν σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της αξονικής μεταφοράς και την ελάττωση της ταχύτητας αγωγής του νευρικού ερεθίσματος. Οι παθολογανατομικές διαταραχές με τη δημιουργία αρτηριοφλεβωδών αναστομώνσεων συντελούν στην ελάττωση της ενδονεύριας παροχής αίματος και κατά συνέπεια σε ισχαιμία, υποξεία, οξειδωτικό stress και τελικά σε ιστική και λειτουργική έκπτωση των νευρικών ινών [36,49].

Πέραν των δύο περισσότερο κατανοητών έως σήμερα μηχανισμών εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί στη παθογένεση και παθοφυσιολογία της διαβητικής νευροπάθειας, όπως η απώλεια νευροτροφικών παραγόντων, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την αναγέννηση των καταστραφέντων νεύρων και είναι οι αυξητικοί παράγοντες των νεύρων (nerve growth factor), ο α-



κτινωτός νευροτροφικός παράγοντας (ciliary neurotrophic factor), η σχετιζόμενη με την αύξηση πρωτεΐνη 43 (growth associated protein 43) και πιθανόν και άλλοι [36,37,44,50].

Για την ανάπτυξη της αυτόνομης διαβητικής ενοχοποιούνται κυρίως αυτοάνοσοι μηχανισμοί. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από την παρατηρηθείσα υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα προϊόντων αποδόμησης συμπληρώματος, ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων και συμπλεγμάτων αντισωμάτων (complement fixing antibodies). Επίσης παρατηρήθηκαν φλεγμονώδεις διηθήσεις με λεμφοκύτταρα και μακροφάγα στα περιφερικά νεύρα, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε αύξηση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων στο πλάσμα κατά των περιφερικών νεύρων ή των συμπαθητικών γαγγλίων ώστε να τεκμηριωθεί πλήρως η άποψη της αυτοάνοσης διαταραχής [36,37,44,50,51,].

Συμπερασματικά οι μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην υπεργλυκαιμία οδηγούν σε υπερλειτουργία της οδού της πολυόλης και σε δημιουργία τελικών γλυκοζυλιωμένων ενδοπροϊόντων με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή των νεύρων και την πάχυνση του τριχοειδικού ενδοθηλίου των αγγείων των νεύρων. Η ελαττωμένη παροχή αίματος, η απώλεια των νευροτροφικών παραγόντων και οι αυτοάνοσες διαταραχές επιταχύνουν τη δομική και λειτουργική έκπτωση των νεύρων [36,37,44,52].

3στ. ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Στη συμμετρική πολυνευροπάθεια προσβάλλονται κυρίως τα κάτω άκρα, αλλά σε ασθενείς που πάσχουν πολλά χρόνια από τη νόσο μπορεί να προσβληθούν και τα άνω άκρα. Τα συμπτώματα είναι κυρίως αισθητικά, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και ήπια μυϊκή αδυναμία. Η νόσος έχει συχνότερα συμπτώματα την υπαισθησία, όλες τις ενδεχόμενες



μορφές της δυσαισθησίας (υπεραισθησία, παραισθησία, αίσθημα καύσους ή ψυχρότητας, αίσθημα ηλεκτρικής εκκένωσης κ.α.), το άλγος, τις μυϊκές κράμπες και την αδυναμία. Τα άλγη μπορεί να είναι δερματικά επιφανειακά με συνοδό αίσθημα καύσους, ή βαθύτερα με διαξιφιστικό χαρακτήρα. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια έως και πολύ έντονα και το βράδυ συνήθως παρουσιάζουν επιδείνωση ιδιαίτερα στην κατάκλιση πριν την επέλευση του ύπνου [36,37,52].

Η διάγνωση της συμμετρικής πολυνευροπάθειας γίνεται με την λήψη του ιατρικού ιστορικού και την εκτενή αντικειμενική νευρολογική εκτίμηση. Κρίνεται αναγκαίο για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου να υποβάλλονται οι ασθενείς σε κάποια ερωτηματολόγια τα οποία ουσιαστικά είναι λειτουργικές κλίμακες. Έχουν προταθεί αρκετά στη βιβλιογραφία από απλά έως πολύπλοκα και κατά το δυνατόν αντικειμενικά [36,37,53].

Έπεται η παρακλινική επιβεβαίωση της νόσου. Η συνηθέστερη και ταχύτερη μέθοδος είναι η ποσοτική εκτίμηση της έκπτωσης της παλλαισθησίας με το βιοθεσιόμετρο. Η πιο ευαίσθητη, αξιόπιστη, και αντικειμενική μέθοδος εκτίμησης της λειτουργικής διαταραχής των νεύρων, παραμένει ο νευροφυσιολογικός έλεγχος. Τα ευρήματα του νευροφυσιολογικού ελέγχου δεν είναι ειδικά για το διαβήτη, παραμένει όμως η καλύτερη μέθοδος γιατί τα αποτελέσματα του είναι αναπαραγώγιμα και δίνει τη δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης της διαταραχής της λειτουργικότητας των νεύρων. Οι προτεινόμενες εξετάσεις είναι για τα αισθητικά νεύρα: 1.αισθητικά προκλητά δυναμικά, 2.λανθάνοντες χρόνοι, 3.ταχύτητες αισθητικές αγωγής. Για τα κινητικά νεύρα η εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει: 1.μυϊκά προκλητά δυναμικά, 2. λανθάνοντες χρόνους, 3.ταχύτητες κινητικές αγωγής. Τα ευρήματα κρίνονται παθολογικά και θέτουν την διάγνωση της νευροπάθειας, όταν δύο τουλάχιστον νεύρα παρουσιάσουν τεκμηριωμένη νευροφυσιολογική διαταραχή [37,39,53,54,55].



3η. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Στη πλειονότητα των διαβητικών που αναπτύσσουν αυτόνομη νευροπάθεια, η νόσος δεν γίνεται συμπτωματική. Συμπτώματα εμφανίζονται μόνο στο 5% των ασθενών. Η πραγματική της συχνότητα σύμφωνα με τις μελέτες πιστεύεται ότι αρκετά υψηλή. Για τους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II 10 έτη μετά τη διάγνωση του, βλάβη του παρασυμπαθητικού παρατηρείται στο 65% των ασθενών και μεικτή βλάβη συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού παρατηρείται στο 15.2% των ασθενών. Η παρουσία της συνήθως υποτιμάται από τους ασθενείς και τους θεράποντες ιατρούς γιατί τα συμπτώματα της περιφερικής πολυνευροπάθειας, και της νεφροπάθειας είναι πολύ πιο εύκολα αναγνωρίσιμα και θορυβώδη. Η θνησιμότητα στη νόσο είναι αυξημένη λόγω των αιφνίδιων συγκοπικών διαταραχών, η οποία εκτιμάται σύμφωνα με τις μελέτες 27-37% στους πάσχοντες, αντίθετα οι μάρτυρες με φυσιολογικό Α.Ν.Σ. παρουσιάζουν μόνο 5% θνησιμότητα από συγκόπικες διαταραχές [36,40,41].

Το Αυτόνομο Ν.Σ. νευρώνει τους οφθαλμούς, την καρδιά, το πεπτικό σύστημα, το αναπνευστικό σύστημα, το ουροποιογεννητικό σύστημα, το τοίχωμα των αγγείων και τους ενδοκρινείς αδένες. Η βλάβη του προκαλεί συμπτώματα όπως ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, διάρροια, δυσκοιλιότητα, διαταραχές αναπνοής, διαταραχές του ουροποιογεννητικού, διαταραχές θερμορρύθμισης, διαταραχές αγγειορρύθμισης, δυσανεξία στην άσκηση [37,54].

Επικρατέστερη ταξινόμηση της είναι η προτεινόμενη από το Consensus Statement της American Diabetes Association η οποία είναι αποδεκτή και από τις Ευρωπαϊκές Διαβητολογικές Εταιρείες. Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια χωρίζεται σε δομική και λειτουργική, με περαιτέρω ταξινόμηση ανάλογα με το προσβληθέν όργανο και το προσβληθέν τμήμα του Α.Ν.Σ. [36,39].

Έχουν προταθεί διάφορες δοκιμασίες ελέγχου του Α.Ν.Σ. και χωρίζονται σε λειτουργικές δοκιμασίες καρδιαγγειακών αντανακλαστικών, σε βιοχημικές μεθόδους και σε μικρονευρογραφικές μεθόδους οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Η American Diabetes Association και ποιο πρόσφατες Ευρωπαϊκές μελέτες προτείνουν ως πλέον αξιόπιστες δοκιμασίες καρδιαγγειακών αντανακλαστικών τις:

I. Μεταβολή του καρδιακού ρυθμού (μήκος των RR διαστημάτων) κατά την βαθιά εισπνοή και εκπνοή (beat to beat variation), II. Δοκιμασία Valsalva, III. Εκτίμηση του λόγου του μήκους του 30ου προς το 15ο RR (καρδιογραφήματος) στην ανέγερση, IV. Μεταβολή της ΑΠ στην ανέγερση, V. Μεταβολή της ΑΠ στην άσκηση με σύσφιξη μανομέτρου, VI. Μέγεθος της κόρης. Από τις βιοχημικές η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η μέτρηση της νορεπινεφρίνης σε κατάκλιση και σε όρθια θέση και η περισσότερο έγκυρη μέθοδος μέτρησης της 2-υδρόξυ-φαινυλγλυκόλης, που δεν εξαρτάται από τον τοπικό μεταβολισμό των ιστών. Οι μικρονευρογραφικές δοκιμασίες αφορούν την μέτρηση με ραδιοσεσημασμένη επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη του αριθμού των α_2 και β_2 αδρενεργικών υποδοχέων και της δεσμευτικής τους ικανότητας [36,39,56,57,58].

30. ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η ύπαρξή της δεν είναι πλήρως αποδεκτή από όλους τους ερευνητές, διότι σε πρόσφατες και πολύ λίγες μελέτες το Κ.Ν.Σ. θεωρήθηκε πλέον ως πιθανό όργανο-στόχος των επιλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Οι ενδείξεις της ύπαρξής της προέρχονται κυρίως από παθολογοανατομικές και επιδημιολογικές μελέτες. Διαπιστώθηκε στους διαβητικούς ασθενείς πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου, διαταρα-



χές στην αιματική εγκεφαλική ροή και διαταραχές στην εγκεφαλοαγγειακή αυτορύθμιση. Στον εγκεφαλικό ιστό των διαβητικών περιγράφονται κατά τόπους επασβεστώσεις, εστιακή απομυελίνωση στη λευκή ουσία και ατροφία. Παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι διαβητικοί έχουν τρεις (3) φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ισχαιμική εγκεφαλική νόσο από τους μη διαβητικούς ηλικιωμένους. Επιβαρύνονται κυρίως ο αγγειακός και ο μεταβολικός παράγοντας για την παθογένεση της και υποστηρίζουν τις συγκεκριμένες απόψεις κάποιοι ερευνητές από την παρατήρηση ότι η συγκέντρωση τελικών γλυκοζυλιωμένων ενδοπροϊόντων στον εγκεφαλικό ιστό είναι πολύ υψηλή. Οι περιγραφείσες διαταραχές εισάγουν την έννοια-ύπαρξη της “διαβητικής εγκεφαλοπάθειας” [36,59,60,61].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



A. ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υλικό της μελέτης αποτελέσαν 25 υγιείς μάρτυρες και 50 ασθενείς πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενο) για τους οποίους έγινε παρακλινική επιβεβαίωση ότι έπασχαν από συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια. Όλοι οι ασθενείς και οι υγιείς υποβλήθηκαν σε διακρανιακό υπερηχογράφημα (TCD). Το δείγμα των πασχόντων ήταν μεγαλύτερο, αλλά επειδή υπήρχαν σαφή κριτήρια εισόδου στην μελέτη επιλέχθηκαν μόνο 50 ασθενείς. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ορίστηκαν ως εξής:

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II τουλάχιστον από 5/ετίας.
2. Διαβητική πολυνευροπάθεια αποδεδειγμένη με νευροφυσιολογικό έλεγχο.
3. Απουσία δομικής βλάβης του εγκεφάλου (ισχαιμικό έμφρακτο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, συγγενής- διαμαρτία εγκεφάλου, υδροκέφαλος οποιασδήποτε αιτιολογίας, χωροκατακτητική εξεργασία εγκεφάλου).
4. Απουσία στενωτικής βλάβης >50% στην εξωκράνια μοίρα των έσω καρωτίδων, ώστε να μην υπάρχουν αιμοδυναμικές διαταραχές στην ταχύτητα ροής του αίματος.
5. Απουσία ενδοκράνιων στενωτικών βλαβών μέσου και μεγάλου βαθμού για τον ίδιο λόγο.
6. Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αγγειοδραστικά φάρμακα αποκλείστησαν από την μελέτη (διπυριδαμόλη, πεντοξυφιλίνη, ανταγωνιστές Ca κ.α.).
7. Ασθενείς οι οποίοι μπορεί να πάσχουν από συμμετρική πολυνευροπάθεια άλλης αιτιολογίας επίσης αποκλείστησαν από τη μελέτη (διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς, έλλειψη B12, διαταραχές πρωτεϊνών ορού, παχυσαρκία, χρόνιος αλκοολισμός, ουραιμία,



αμυλοειδική νευροπάθεια, συγγενείς νευροπάθειες, λοιμώξεις, νόσους συνδετικού ιστού, έκθεση σε τοξικούς παράγοντες και βαρέα μέταλλα, παρανεοπλασματικά σύνδρομα).

8. Η λήψη φαρμάκων που έχουν ως παρενέργεια την νευροπάθεια απετέλεσε αιτία μη ένταξης στην μελέτη (αντιφυματικά, αντιβιοτικά, αντινεοπλασματικά, αμιοδαρόνη κ.α.).

Η στράτευση των ασθενών έγινε από το Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο του Γ.Π.Ν. Θεσ/νίκης ΑΧΕΠΑ, το Εργαστήριο Νευροφυσιολογίας της Β' Νευρολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ. και των υγιών μαρτύρων από το Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Για την επιλογή των ασθενών έγινε πλήρης αντικειμενική νευρολογική εξέταση ώστε να αποκλεισθεί η δομική βλάβη του Κ.Ν.Σ. και του Περιφερικού Ν.Σ.. Κατόπιν οι υγιείς και οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιματολογικό, βιοχημικό και ορολογικό έλεγχο ώστε να εκκληρούνται οι προϋποθέσεις εισόδου στη μελέτη (προηγούμενα κριτήρια, πίνακας 1). Όλα τα άτομα -υγιείς και ασθενείς- που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε νευροφυσιολογικό έλεγχο, κατόπιν σε καρδιαγγειακά tests Αυτονόμου Ν.Σ. και κατετάγησαν οι υγιείς στην ομάδα Α, οι πάσχοντες στην ομάδα Β (ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή Αυτονόμου Ν.Σ.) και ομάδα Γ (ασθενείς με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια). Ως κριτήριο για την ένταξη των ασθενών στην ομάδα Γ χρησιμοποιήθηκε η θετικοποίηση τριών τουλάχιστον από τα πέντε επικρατέστερα καρδιαγγειακά tests Αυτονόμου Ν.Σ. αν και η διεθνής βιβλιογραφία απαιτεί μόνο δύο.



B. ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

I. ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ (TCD)

Ως μέσο για την μελέτη της ενδοκράνιας κυκλοφορίας επιλέξαμε το διακρανιακό υπερηχογράφημα (transcranial doppler, TCD), το οποίο είναι αναίμακτη, ανώδυνη, ακίνδυνη, σαφής και ακριβής μέθοδος εκτίμησης της ταχύτητας ροής του αίματος, της ύπαρξης στενωτικών βλαβών ενδοκράνια, της παράπλευρης κυκλοφορίας και των αιμοδυναμικών διαταραχών στα μεγάλα ενδοκράνια αγγειακά στελέχη που συμβαίνουν σαν αποτέλεσμα παραγόντων όπως οι μεγάλες στενωτικές βλάβες στα αγγεία του τραχήλου. Το TCD δεν διαθέτει την ίδια ευαισθησία με τα PET και SPECT στην καταγραφή της CBF σε προκαθορισμένες και συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όμως είναι στανταρισμένη επιστημονικά έμμεση μέθοδος μελέτης της CBF. Το TCD χρησιμοποιώντας δέσμη υπερήχων χαμηλής συχνότητας 2MHz, μέσω του κροταφικού οστού, του οφθαλμικού κόγχου και του ινιακού τρήματος δύναται να εκτιμήσει διάφορες παραμέτρους όπως την συστολική, την διαστολική και την μέση ταχύτητα ροής του αίματος στα αρτηριακά στελέχη του εξαγώνου του Willis. Επίσης μπορεί να εκτιμηθεί η φορά της ροής του αίματος, ο τύπος ροής της αρτηρίας (υψηλών ή χαμηλών αγγειακών αντιστάσεων) καθώς και ο δείκτης σφυγμικότητας (pulsatility index. P.I.) [8,62].

Οι κύριες εφαρμογές του TCD είναι στην μελέτη της εγκεφαλοαγγειακής φυσιολογίας και παθολογίας όπως στα αγγειακά νοσήματα του εγκεφάλου (εγκεφαλική ισχαιμία, αγγειόσπασμος της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και αγγειακές δυσπλασίες) στη μελέτη του ύπνου, στην Αναισθησία, στις ΜΕΘ, κατά την διάρκεια μειζόνων αγγειακών επεμβάσεων



όπως οι επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία και οι καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές και τέλος για τη μελέτη και πιστοποίηση του εγκεφαλικού εμβολισμού είτε εξωκράνιας, είτε ενδοκράνιας προέλευσης [8,15,31] .

Η εγκεφαλική αιματική ροή υπολογίζεται από τον τύπο $CBF=VA$, με V την ταχύτητα ροής των έμμορφων στοιχείων του αίματος και A το εμβαδόν της τομής του αγγείου που επικεντρώνονται οι υπέρηχοι. Λόγω και άλλων ασταθών παραγόντων όπως η γωνία πρόσπτωσης των υπερήχων και η πυκνότητα του εγκεφαλικού ιστού η συσχέτιση ανάμεσα στην ταχύτητα ροής και στη CBF γίνεται γραμμική όταν η διάμετρος του αγγείου είναι σταθερή και εκφράζεται από την εξίσωση $CBF=0.75 \times \text{velocity} - 7.60$, με σταθερό σφάλμα $SE=6.3 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ και διάστημα εμπιστοσύνης $R^2=0.87$. Όταν δε η διάμετρος του αγγείου μεταβάλλεται η συσχέτιση γίνεται παραβολική, με ισχύουσα εξίσωση την $CBF=22.2-0.17 \times \text{velocity} + 0.006 \times (\text{velocity})^2$ με σταθερό σφάλμα $SE=5.4$ και διάστημα εμπιστοσύνης $R^2=0.91$ [9,31,63].

Τα συνήθη σφάλματα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων του TCD προέρχονται από τις τυχούσες ανατομικές παραλλαγές των ενδοκράνιων μεγάλων αγγειακών στελεχών, από τεχνικά προβλήματα όπως η απουσία ακουστικών παραθύρων, σφάλματα χειριστικά (υπερβολική ή ελλειπής ενίσχυση υπερηχητικού σήματος, άγνωστη γωνία πρόσπτωσης υπερήχων) και τυπικά καθαρά ερμηνευτικά σφάλματα από τον εξεταστή ιατρό [63,64].

Στην συγκεκριμένη μελέτη τοποθετήθηκε με ιμάντα σταθεροποίησης ο μετατροπέας στο κροταφικό παράθυρο και η δέσμη των υπερήχων επικεντρώθηκε στο κορμό της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, στο σημείο το οποίο η λήψη του ηχητικού σήματος ήταν η καλύτερη δυνατή. Η αναγνώριση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας έγινε με τα διεθνοποιημένα κριτήρια τα οποία είναι τα εξής: α) βάθος δέσμης υπερήχων (50-60 mm) β) φορά ροής αίματος (προς τον μετατροπέα) γ) τύπος ροής (αρτηρία χαμηλών αντιστάσεων, δηλαδή ομαλή καμπύλη μετάβασης της συστολικής στη διαστολική ταχύτητα). Χρησιμοποιήθηκε το TCD της



EME (Uberlingen Germany) με σταθεροποιημένο στο κροταφικό οστό του εξεταζόμενου μετατροπέα παλμικής δέσμης υπερήχων συχνότητας 2 MHz [62,65].

II. ΠΕΡΙΣΤΡΕΦΟΜΕΝΗ ΚΛΙΝΗ (TILTING-UP TEST)

Χρησιμοποιήθηκε ειδική κλίνη η οποία κατασκευάστηκε με την δυνατότητα να περιστρέφεται περί τον εγκάρσιο άξονά της και να λαμβάνει θέση ο φερόμενος εξεταζόμενος όρθια (80° πάνω από τον οριζόντιο άξονα), κατακεκλιμμένη, Tredleburg με απόκλιση 20° προς τα κάτω από τον οριζόντιο άξονα. Η κλίνη χρησιμοποιήθηκε για να επιφέρει απότομη μεταβολή της υδροστατικής πίεσης με την αλλαγή της θέσης της στο κυκλοφορικό σύστημα των ασθενών, ώστε να μεταβληθεί και η αρτηριακή πίεση ανάλογα. Οι πάσχοντες και οι υγιείς μάρτυρες διαδοχικά μετακινήθηκαν από την όρθια θέση στην κατακεκλιμμένη, στην θέση Tredleburg και πάλι στην όρθια θέση. Δηλαδή οι υγιείς και οι ασθενείς διέγραφαν μια τροχιά από τις 80° έως τις -20° και αντίστροφα.

Επιλέχθηκε η αλλαγή της θέσης από την Tredleburg στην όρθια και όχι από την κατακεκλιμμένη στην όρθια για την τελική μέτρηση όπως και σε άλλα εργαστήρια για να είναι πιο διακριτές οι διαφορές στην ταχύτητα ροής του αίματος λόγω της μεγαλύτερης πτώσης της υδροστατικής πίεσης στον εγκέφαλο.

III. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Οι μετρήσεις που έγιναν και καταγράφηκαν είναι: α) η αρχική τιμή ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία στην όρθια θέση (80°), β) δεύτερη μέτρηση έγινε στην κατακεκλιμμέ-

νη θέση αμέσως μετά την μετάβαση του ασθενούς στην συγκεκριμένη θέση, γ) 3η μέτρηση της MCAv στην κατακεκλιμμένη θέση 30" αργότερα ώστε να σταθεροποιηθούν οι αλλαγές δ) 4η μέτρηση της MCAv στη θέση Tredleburg (-20°) αμέσως μετά την μετάβαση και 5η 30" αργότερα. ε) 6η μέτρηση της ταχύτητας ροής μετά την έλευση στην όρθια θέση και καταγραφή του χρόνου για την σταθεροποίηση της ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία (επάνοδο της MCAv στην αρχική της τιμή). Η εξέταση και η μέτρηση των τιμών της MCAv, στη μέθοδο ήταν πολλαπλές πέραν του συνήθους tilting-up test, και μας παρείχε τη δυνατότητα μέτρησης του λανθάνοντα χρόνου για την επάνοδο της MCAv στην αρχική της τιμή μετά την ανέγερση, χάρις στη μαγνητοσκόπηση που γινόταν κατά την διάρκεια της εξέτασης.

IV. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση της σωματικής διαβητικής πολυνευροπάθειας και της αυτόνομης νευροπάθειας έγινε σε δύο βήματα, κλινική εκτίμηση και παρακλινική επιβεβαίωση. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο του Διαβητολογικού Τμήματος του Παν/μίου του Michigan [53] μεταφρασμένο στην Ελληνική, υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική νευρολογική εξέταση και κατόπιν υποβλήθηκαν σε νευροφυσιολογικό έλεγχο όπως προτείνεται από το Consensus Report και τη Rochester Diabetic Neuropathy Study και ο οποίος περιλάμβανε τα εξής: Ταχύτητες αγωγής, αισθητικά προκλητά δυναμικά και λανθάνοντες χρόνοι για τα αισθητικά νεύρα (γαστροκνημιαίο, μέσο και ωλένιο) και αντίστοιχα για τα κινητικά νεύρα (περνιαίο και μέσο) ταχύτητες αγωγής, μυϊκά προκλητά δυναμικά και λανθάνοντες χρόνους. Η διαβητική πολυνευροπάθεια επιβεβαιώθηκε ως διάγνωση όταν σε δύο τουλάχιστον νεύρα καταγράφηκαν παθολογικά ευρήματα [39,66].



Κατόπιν όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν στις εξής δοκιμασίες καρδιαγγειακών αντανακλαστικών του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος για να πιστοποιηθεί ή μη η προσβολή του από τον Σακχαρώδη Διαβήτη [56,57,66]:

1. Μεταβολή του καρδιακού ρυθμού στην ανέγερση και υπολογισμός του λόγου 30/15 του μήκους των αντιστοίχων RR στο καρδιογράφημα, ο οποίος κρίνεται ως παθολογικός όταν βρεθεί <1.00 . Η μέθοδος ελέγχει το συμπαθητικό σύστημα.
2. Μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης 1min μετά την ανέγερση. Το αποτέλεσμα κρίνεται παθολογικό όταν η πτώση της συστολικής ΑΠ μετρηθεί $>30\text{mmHg}$. Η δοκιμασία αυτή επίσης ελέγχει το συμπαθητικό ΑΝΣ.
3. Μεταβολή του καρδιακού ρυθμού στη δοκιμασία Valsalva. Υπολογισμός του λόγου του μήκους των RR διαστημάτων κατά την διάρκεια εκπνοής σε aperoid επιστόμιο 15sec και ισχύος 40mmHg προς το μήκος των RR διαστημάτων κατά τη διάρκεια 60sec ήρεμης αναπνοής. Ο λόγος Valsalva κρίνεται παθολογικός όταν βρεθεί <1.10 . Η δοκιμασία ελέγχει το συμπαθητικό ΑΝΣ.
4. Μεταβολή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια σύσφιξης 5min σε δυναμόμετρο με ισχύ 30% της συνολικής δυνατής σύσφιξης. Υπολογίζεται η διαφορά της διαστολικής ΑΠ ηρεμίας από τη μέγιστη διαστολική ΑΠ κατά τη σύσφιξη, η οποία είναι παθολογική όταν μετρηθεί $<10\text{mmHg}$. Η δοκιμασία ελέγχει παρασυμπαθητικό και συμπαθητικό ΑΝΣ.
5. Μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια εναλλασόμενης βαθιάς εκπνοής και εισπνοής διάρκειας 5 sec. Η εξέταση επαναλαμβάνεται για ένα λεπτό και κρίνεται ως παθολογική όταν η διαφορά της μέσης τιμής του αριθμού των σφυγμών στην εκπνοή από τη μέση τιμή του αριθμού των σφυγμών στην εισπνοή είναι $<10\text{beat/min}$. Η δοκιμασία ελέγχει το παρασυμπαθητικό ΑΝΣ.

V. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όλοι οι υγιείς μάρτυρες και οι πάσχοντες είχαν μόνιμη καταγραφή διαδερμικώς PCO_2 και κορεσμού O_2 (O_2 saturation). Από το σύνολο των εξετασθέντων επιλέχθηκαν μόνο οι νορμοκαπνικοί, και μάλιστα εκείνοι των οποίων η συγκεκριμένη παράμετρος δεν μεταβλήθηκε κατά την διάρκεια της εξέτασης. Ο λόγος για τον οποίο έγινε η καταγραφή των ανωτέρω παραμέτρων είναι να αποκλεισθεί κάθε μεταβολή της διαμέτρου των αγγείων από μεταβολές του O_2 και του CO_2 , ώστε η ταχύτητα ροής να αντιστοιχεί γραμμικά σε CBF (cerebral blood flow-αιματική εγκεφαλική ροή) σύμφωνα με τις ήδη περιγραφείσες εξισώσεις. Επίσης η μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης ήταν συνεχής καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης και οι μεταβολές της ήταν οι αναμενόμενες από την αλλαγή της θέσης σύμφωνα με τις αρχές της Ανθρωπείας Φυσιολογίας. Οι μετρήσεις της Α.Π. έγιναν με το Dinamapp 2081 της Criticon, σε διαστήματα 30-40 sec και οι μετρήσεις του κορεσμού O_2 και μερικής πίεσης CO_2 έγιναν με το διαδερμικό σύστημα Fast-Track της Johnson & Johnson. Φυσιολογική μεταβολή θεωρήθηκε η πτώση της ΑΠ κατά μέσο όρο 10/05 mmHg σε κάθε μεταβολή της θέσης των υγιών μαρτύρων και των ασθενών.

VI. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε κατά περίπτωση με το t-test και το test σημαντικότητας.

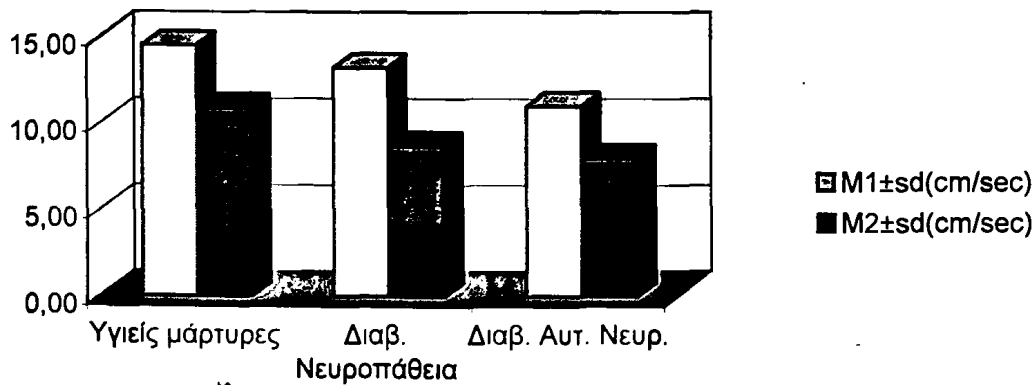


Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 1. Συνοπτικά αποτελέσματα

	Υγιείς μάρτυρες	Διαβ. Νευροπάθεια	Διαβ. Αυτ. Νευρ.
CO ₂ ±sd(mmHg)	37.4±3.2	39±2.6	38.2±2.9
Αρχ. ΑΠ±sd (mmHg)	125/75±10.5/6	133/80±10/4	135/82±9.5/10
Αρχ. MCAv±sd (cm/sec)	72±14	64±11	70±11
M ₁ ±sd(cm/sec)	14.5±7	13.2±5	11±5
M ₂ ±sd(cm/sec)	10.9±3.3	8.7±3	8±2.5
MCAv ανέγερσης (cm/sec)	65±10.5	62±6	58±7
Λανθάνων χρόνος (sec)	3.7±0.31	3.9±0.27	4.4±0.25
Αρχ. HR±sd(b/min)	78±9.5	76±8.7	81±9
HR ανέγερσης (b/min)	80±8	79±8.9	94±5

Ιστόγραμμα I: Καταγραφή των μέσων μεταβολών ταχύτητας ροής σε όλες τις ομάδες.



I. ΟΜΑΔΑ ΥΓΙΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (Α)

Οι υγιείς μάρτυρες επιλέγησαν ανάμεσα σε συνοδούς ασθενών και προσωπικό του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και οι οποίοι ήταν 9 άνδρες, 16 γυναίκες με μέση ηλικία \pm sd: 51.5 ± 12.5 έτη. Σε όλους τους υγιείς μάρτυρες μετρήθηκε η τιμή γλυκόζης νηστείας, της οποίας η μέση τιμή βρέθηκε 90.3 ± 10.1 mg/dl, εκτιμήθηκε ο αρχικός καρδιακός ρυθμός, ο οποίος υπολογίστηκε 78 ± 9.5 b/min και κατά την διάρκεια της εξέτασης διαπιστώθηκε ότι όλοι οι μάρτυρες ήταν νορμοκαπνικοί και η μέση τιμή \pm sd του CO₂ σύμφωνα με το διαδερμικό σύστημα μέτρησης του ήταν 37.5 ± 3.2 mmHg και τέλος η τιμή του δεν άλλαξε στατιστικά σημαντικά κατά την διεξαγωγή της εξέτασης. Η αρχική μέση τιμή της Α.Π. ήταν $125/75\pm 20/08$ mmHg και η ελάττωσή της αθροιστικά κατά την διάρκεια των μεταβολών θέσης ήταν 20 ± 05 mmHg μόνο για την συστολική αρτηριακή πίεση. Οι μεταβολές της διαστολικής ΑΠ δεν εκτιμήθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Η μέση αρχική τιμή της ταχύτητας ροής στην μέση εγκεφαλική αρτηρία MCA \pm sd βρέθηκε 72 ± 14 cm/sec. Η μέση αύξηση (M₁) της ταχύτητας ροής στην MCA αμέσως μετά την 1^η μετακίνηση από την όρθια στην κατακεκλιμμένη θέση μετρήθηκε 14.5 ± 7 cm/sec, δηλαδή σε ποσοστό η αύξηση υπολογίζεται 20.5%. Στην 2^η μεταβολή της θέσης από την κατακεκλιμμένη στην Trendelenburg θέση η μέση αύξηση της ταχύτητας ροής της MCA (M₂) ήταν 10.92 ± 3.28 cm/sec, εκτιμώμενο ποσοστό δηλαδή 13%.

Τα όρια εμπιστοσύνης με στατιστική ασφάλεια 95% ορίζονται για την M₁ μεταξύ 10,64 και 18,43 και για την M₂ από 9,85 έως 12,75.

Οι συστολικές ταχύτητες ροής παρέμειναν σταθερές για τουλάχιστον 30" μετά τις μετακινήσεις, ώστε οι δεύτερες μετρήσεις ταχύτητας ροής στην ίδια θέση δεν διέφεραν αριθμητικά σημαντικά από τις πρώτες.



Αμέσως μετά την ανέγερση των υγιών μαρτύρων η μέση τιμή ταχύτητας ροής στην MCA \pm sd ήταν 65 \pm 10cm/sec. Παρατηρήθηκε πτώση από την αρχική τιμή ταχύτητας ροής της τάξης του 16,6% και ο λανθάνων χρόνος για την επάνοδο στην αρχική ταχύτητα ροής της MCA \pm sd ήταν 3,7 \pm 0,3sec. Ο καρδιακός ρυθμός στην ανέγερση μετρήθηκε 80 \pm 8 b/min, δεν παρατηρήθηκε δηλαδή αντανακλαστική ταχυκαρδία. Η συστολική ΑΠ δεν παρουσίασε πτώση, 1 min μετά την ανέγερση.

II. ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΠΟΛΥΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (B)

Εξετάσθηκαν 25 ασθενείς πάσχοντες από Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και επίσης πάσχοντες από σωματική πολυνευροπάθεια σύμφωνα με τα κλινικά κριτήρια και το νευροφυσιολογικό έλεγχο χωρίς συμμετοχή του Αυτόνομου Ν.Σ. Στην ομάδα συμμετείχαν 11 άνδρες, 14 γυναίκες με μέση ηλικία \pm sd: 58 \pm 8.7 έτη, είχαν μέση τιμή γλυκόζης νηστείας \pm sd: 177 \pm 11mg/dl και όλοι ήταν νορμοκαπνικοί με μέση τιμή CO₂ \pm sd: 39 \pm 2,6mmHg, η οποία δεν άλλαξε αριθμητικά κατά την διάρκεια της εξέτασης. Ο αρχικός καρδιακός ρυθμός \pm sd μετρήθηκε 76 \pm 8.7b/min, η μέση τιμή ΑΠ βρέθηκε 133/80 \pm 09/04mmHg και η πτώση μόνον της συστολικής ΑΠ κατά την διάρκεια όλων των διαδοχικών μετακινήσεων μετρήθηκε 18 \pm 05mmHg, η οποία ήταν και η αναμενόμενη από την αλλαγή της θέσης των ασθενών.

Η μέση αρχική τιμή της ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία \pm sd στην όρθια θέση ήταν 64 \pm 11cm/sec. Η μέση αύξηση της ταχύτητας ροής στην MCA (M₁) μετά την πρώτη μεταβολή από την όρθια στη κατακεκλιμμένη θέση βρέθηκε 13.2 \pm 5cm/sec. Αμέσως μετά τη δεύτερη μετακίνηση από την κατακεκλιμμένη στην Trendelenburg θέση η μέση αύξηση της ταχύτητας ροής στην MCA (M₂) μετρήθηκε 8.7 \pm 3cm/sec.

Τα όρια εμπιστοσύνης με στατιστική ακρίβεια 95% για την M_1 ορίσθηκαν από 10.75 έως 15.65 και για την M_2 από 7.23 έως 10.17.

Η ταχύτητα ροής στην MCA αμέσως μετά την ανέγερση μετρήθηκε 62 ± 6 cm/sec και ο λανθάνων χρόνος για την επάνοδο της στην αρχική τιμή ήταν $3,9 \pm 0,2$ sec. Ο καρδιακός ρυθμός μετά την ανέγερση μετρήθηκε 79 ± 8 b/min, δεν παρατηρήθηκε δηλαδή αντανακλαστική ταχυκαρδία όπως και στην προηγούμενη ομάδα και η συστολική ΑΠ παρουσίασε πτώση 8 ± 4 mmHg.

III. ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ (Γ)

Στη συγκεκριμένη ομάδα εξετάσθηκαν 25 ασθενείς οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη με νευροφυσιολογικό έλεγχο πολυνευροπάθεια οφειλόμενη σε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και επίσης θετικοποίησαν τρεις από τις πέντε δοκιμασίες καρδιαγγειακών αντανακλαστικών. Στην ομάδα συμμετείχαν 14 άνδρες, 11 γυναίκες με μέση ηλικία \pm sd: 56.5 ± 9.5 έτη. Στη συγκεκριμένη ομάδα η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας \pm sd μετρήθηκε 191 ± 11.4 mg/dl. Οι ασθενείς ήταν όλοι νορμοκαπνικοί με μέση τιμή $CO_2 \pm$ sd: 38.2 ± 2.9 mmHg και η τιμή του δεν άλλαξε αριθμητικά κατά την διάρκεια της εξέτασης. Η μέση τιμή της ΑΠ στην όρθια θέση στην αρχή των δοκιμασιών μετρήθηκε $135/82 \pm 9.5/6$ mmHg και η πτώση μόνον της συστολικής ΑΠ εκτιμήθηκε 24 ± 7 mmHg συνολικά σε όλες τις μετακινήσεις.

Ο καρδιακός ρυθμός πριν την έναρξη της εξέτασης υπολογίστηκε 81 ± 9 b/min και η αρχική τιμή της ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCAv) στην όρθια θέση υπολογίστηκε 70 ± 1 cm/sec. Η μέση αύξηση (M_1) της ταχύτητας ροής στην MCA αμέσως μετά την 1^η μετακίνηση στην κατακεκλιμμένη θέση μετρήθηκε 11 ± 5 cm/sec, εκτιμώμενη σε πο-



σοστό δηλαδή αύξηση της τάξης του 15.7%. Μετά την μετακίνηση στην Tredelgurg από την κατακεκλιμμένη θέση η μέση αύξηση της ταχύτητας ροής (M_2) μετρήθηκε $8 \pm 2.5 \text{ cm/sec}$. Στη δεύτερη μετακίνηση η εκτιμώμενη ποσοστιαία αύξηση της ταχύτητας ροής προκύπτει της τάξης του 9.8%.

Τα διαστήματα εμπιστοσύνης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ορίσθηκαν με στατιστική ασφάλεια της τάξης του 95% για την M_1 από 7.73 έως 13.48 και για την M_2 από 7.81 έως 9.83.

Αμέσως μετά την ανέγερση των ασθενών η ταχύτητα ροής στην MCA μετρήθηκε $58 \pm 7 \text{ cm/sec}$. Παρατηρήθηκε πτώση από την αρχική τιμή της ταχύτητας ροής στην MCA πριν την έναρξη των δοκιμασιών της τάξης του 20% και ο λανθάνων χρόνος $\pm \text{sd}$ για την επάνοδο της αρχικής τιμής της ταχύτητας ροής στην MCA υπολογίστηκε $4.4 \pm 0.25 \text{ sec}$. Ο καρδιακός ρυθμός μετά την ανέγερση μετρήθηκε $94 \pm 5 \text{ b/min}$ δηλαδή παρατηρήθηκε αντανακλαστική ταχυκαρδία αντίθετα από τις προηγούμενες ομάδες και η συστολική ΑΠ παρουσίασε πτώση $19 \pm 4.5 \text{ mmHg}$ συνολικά για όλες τις μετακινήσεις κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Χαρακτηριστικά εξετασθέντων ομάδων

Υγιείς μάρτυρες	<ol style="list-style-type: none"> 1. Απουσία κλινικών & εργαστηριακών ευρημάτων Σ.Δ., επίπεδα γλυκόζης νηστείας και HbA1c εντός φυσιολογικών ορίων. 2. Απουσία κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων πολυνευροπάθειας. 3. Απουσία εστιακής νευρολογικής συμπτωματολογίας και σημειολογίας. 4. Απουσία εξωκράνιων ή/και ενδοκράνιων στενωτικών βλαβών.
Ασθενείς με σωματική διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του Α.Ν.Σ.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Εργαστηριακά αποδεδειγμένος Σ.Δ. Δύο τυχαίες μετρήσεις γλυκόζης >200 mg/dl και HbA1c >6.5. 2. Απουσία ιστορικού καρδιακής ανακοπής. 3. Φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και κινητικότητα Πεπτικού συστήματος. 4. Κόρες οφθαλμού με φυσιολογική αντίδραση στο φως. 5. Απουσία νευροδερματικών αλλοιώσεων. 6. Νευροφυσιολογικός έλεγχος συμβατός με νευροπάθεια. 7. Φυσιολογικά tests καρδιαγγειακών αντανακλαστικών
Ασθενείς με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια	<ol style="list-style-type: none"> 1. Εργαστηριακά ευρήματα Σ.Δ., δύο τυχαίες μετρήσεις γλυκόζης > 200 mg/dl και HbA1c >6.5 2. Ιστορικό ή μη καρδιακής ανακοπής και διαταραχής καρδιακού ρυθμού. 3. Πιθανή διαταραχή κινητικότητας κόρης ή/και πεπτικού συστήματος. 4. Νευροφυσιολογικός έλεγχος συμβατός με νευροπάθεια. 5. Θετικά 3/5 tests καρδιαγγειακών αντανακλαστικών.

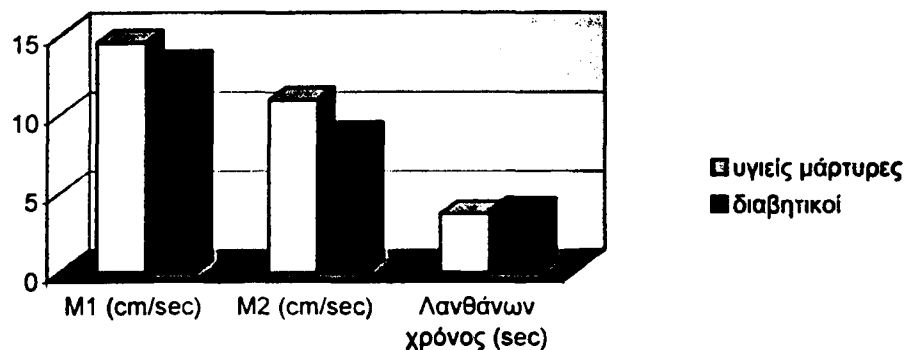


IV. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΜΑΔΑΣ Α ΜΕ ΟΜΑΔΑ Β

	Υγιείς μάρτυρες	Διαβητικοί	Στατιστική
Ηλικία (έτη)	47.5±12.5	58±8.7	
Σάκχαρο νηστείας (mg/dl)	91±10.9	177±11	
HbA1c	5.4±0.6	7.2±0.7	
CO ₂ (mmHg)	37.4±3.2	39±2.6	
HR αρχικός (b/min)	78±9.5	76±8.7	
ΣΑΠ (mmHg)	121±20	133±10	
ΔΑΠ (mmHg)	75±8	80±04	
MCA _v αρχική (cm/sec)	72±14	64±11	
M ₁ (cm/sec)	14.5±7	13.2±5	
ΣΑΠ (mmHg)	111±9.5	121±10	
ΔΑΠ (mmHg)	71±7	70±4	
M ₂ (cm/sec)	10.9±3.3	8.7±3	
ΣΑΠ (mmHg)	104±9	115±9	
ΔΑΠ (mmHg)	74±5.5	72±4	
MCA _v ανέγερσης (cm/sec)	65±10	62±6	
Λανθάνων χρόνος (sec)	3.7±0.3	3.9±0.27	p < 0.05
ΣΑΠ (mmHg)	109±6.5	108±6	
ΔΑΠ (mmHg)	74±7.5	72±3.7	
HR ανέγερης (b/min)	80±8	79±8	

5

Ιστόγραμμα II. Σύγκριση μέσων τιμών μεταβολών ταχύτητας ροής και λανθάνοντος χρόνου στις ομάδες A και B.

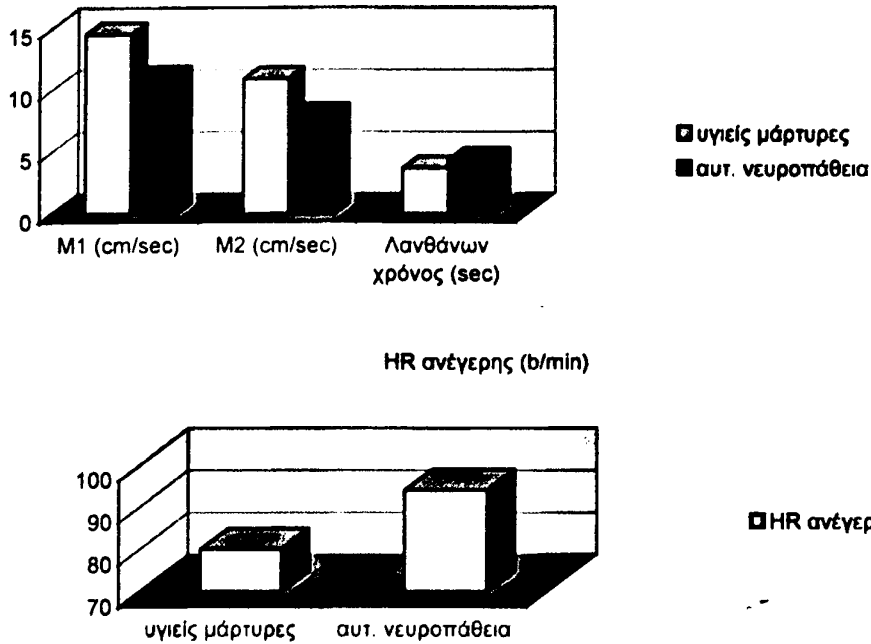


Η σύγκριση της μέσης αύξησης ταχύτητας ροής στην 1^η μετακίνηση των υπό μελέτη ατόμων (M_1) στην ομάδα A και την αντίστοιχης M_1 στην ομάδα B δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Επίσης η σύγκριση της μέσης αύξησης της MCAν στη 2^η μετακίνηση (M_2) στην ομάδα A και της M_2 στην ομάδα B δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Η μέση πτώση της MCA την ανέγερση δεν διέφερε στατιστικά ανάμεσα στις ομάδες A και B. Στατιστικά σημαντική βρέθηκε μόνο η διαφορά μεταξύ ομάδας A και B στο λανθάνοντα χρόνο επανόδου της MCAν στην αρχική της τιμή μετά την ανέγερση. Αντανακλαστική ταχυκαρδία σε καμιά από τις ομάδες μετά την ανέγερση δεν παρατηρήθηκε και οι αντίστοιχοι χρόνοι δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά.

IV. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΜΑΔΑΣ Α ΜΕ ΟΜΑΔΑ Γ

	Υγιείς μάρτυρες	Αυτ. νευροπάθεια	Στατιστική
Ηλικία (έτη)	47.5±12.5	56±9.5	
Σάκχαρο νηστείας (mg/dl)	91±10.9	191±14	
HbA1c	5.4±0.6	7.7±0.7	
CO ₂ (mmHg)	37.4±3.2	38.2±2.9	
HR αρχικός (b/min)	78±9.5	81±9	
ΣΑΠ (mmHg)	121±20	135±9.5	
ΔΑΠ (mmHg)	75±8	82±6	
MCAv αρχική (cm/sec)	72±14	70±11	
M ₁ (cm/sec)	14.5±7	11±5	P < 0.05
ΣΑΠ (mmHg)	111±9.5	120±07	
ΔΑΠ (mmHg)	71±7	77±4	
M ₂ (cm/sec)	10.9±3.3	8±2.5	P < 0.05
ΣΑΠ (mmHg)	104±9	114±06	
ΔΑΠ (mmHg)	74±5.5	73±4	
MCAv ανέγερσης (cm/sec)	65±10	58±7	P < 0.05
Λανθάνων χρόνος (sec)	3.7±0.3	4.4±0.25	P < 0.05
ΣΑΠ (mmHg)	109±6.5	93±6	
ΔΑΠ (mmHg)	74±7.5	69±3.1	
HR ανέγερης (b/min)	80±8	94±5	P < 0.05

Ιστογράμματα III και IV: Σύγκριση μεταβολών ταχύτητας ροής λανθάνοντος χρόνου και καρδιακού ρυθμού στην ανέγερση στις ομάδες Α και Γ.



Η σύγκριση της μέσης αύξησης της MCAν αμέσως μετά τη 1^η μετακίνηση (M₁) στην ομάδα Α και της M₁ στην ομάδα Γ βρέθηκε σημαντική ($p < 0.05$) σύμφωνα με την στατιστική επεξεργασία. Επίσης η σύγκριση της μέσης αύξησης της MCA μετά τη 2^η μετακίνηση στη Tredeleburg θέση (M₂) στις εξεταζόμενες ομάδες Α και Γ βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$). Η πτώση της MCAν μετά την ανέγερση στις ομάδες των μαρτύρων (Α) και των ασθενών με αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια (Γ) στην όρθια θέση βρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$). Ο λανθάνων χρόνος για την επάνοδο της MCAν στην αρχική της τιμή μετά την ανέγερση της ομάδας Γ συγκρινόμενος με αυτόν των υγιών βρέθηκε επίσης στατιστικά σημαντικός ($p < 0.05$). Αντανακλαστική ταχυκαρδία παρατηρήθηκε στην ομάδα Γ μετά την ανέγερση, δηλαδή η καρδιακή συχνότητα των ασθενών αυτών διέφερε στατιστικά σημαντικά συγκρινόμενη με το καρδιακό ρυθμό των υγιών ($p < 0.05$).

Δ. ΠΙΝΑΚΕΣ ΤΙΜΩΝ

Πίνακας τιμών της M_1 στους υγιείς μάρτυρες

14	16	12.7	13.5	14.9
15.1	14.1	16	13.3	14.9
15.8	13.2	16	13.7	13.5
15.7	14.9	16.3	15.5	16.2
13	13.2	15.8	14.9	15.3

Πίνακας τιμών της M_1 στους πάσχοντες από διαβητική νευροπάθεια

χωρίς συμμετοχή του ΑΝΣ (ομάδα Β)

13.9	13	12.4	15	12
12	13.5	14.4	15.3	12.8
13	13	15.9	13.1	16.4
15.1	12	11	12.6	12.1
13	12.3	11	13.2	12

Πίνακας τιμών της M_1 στους πάσχοντες από διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ομάδα Γ)

15	10.2	10.8	12	10.1
10	13	11	10.8	10.5
12	10.2	9.5	10.1	9
10.2	14	9.5	10	10.9
9.6	11.1	10.6	13.2	10.7

5

Πίνακας τιμών της M₂ στους υγιείς μάρτυρες

10.5	16.1	9	10.4	9.9
9.4	15	10.2	10.6	11.4
10.4	10.2	9.9	10.6	10
10	10.6	10.1	15	10.2
9.4	10.4	12.5	10	10.1

*Πίνακας τιμών της M₂ στους πάσχοντες από διαβητική πολυνευροπάθεια
χωρίς συμμετοχή του ANΣ (ομάδα Β)*

9.3	9	8.2	8.7	10.7
10.3	8.2	8	11	8.2
8.2	8.2	9	9.7	8
8.7	9.4	8.2	8.4	8.7
9.1	8	9.3	8.2	9.4

Πίνακας τιμών της M₂ στους πάσχοντες από διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ομάδα Γ)

10.2	7.7	7.8	6.8	10.4
7.4	7	6	7	8.5
7.9	8	9.2	7.8	8.1
6.5	7.5	8	7.7	9
6	7.6	9.5	8.2	10



Πίνακας τιμών λανθάνοντος χρόνου στους υγιείς μάρτυρες

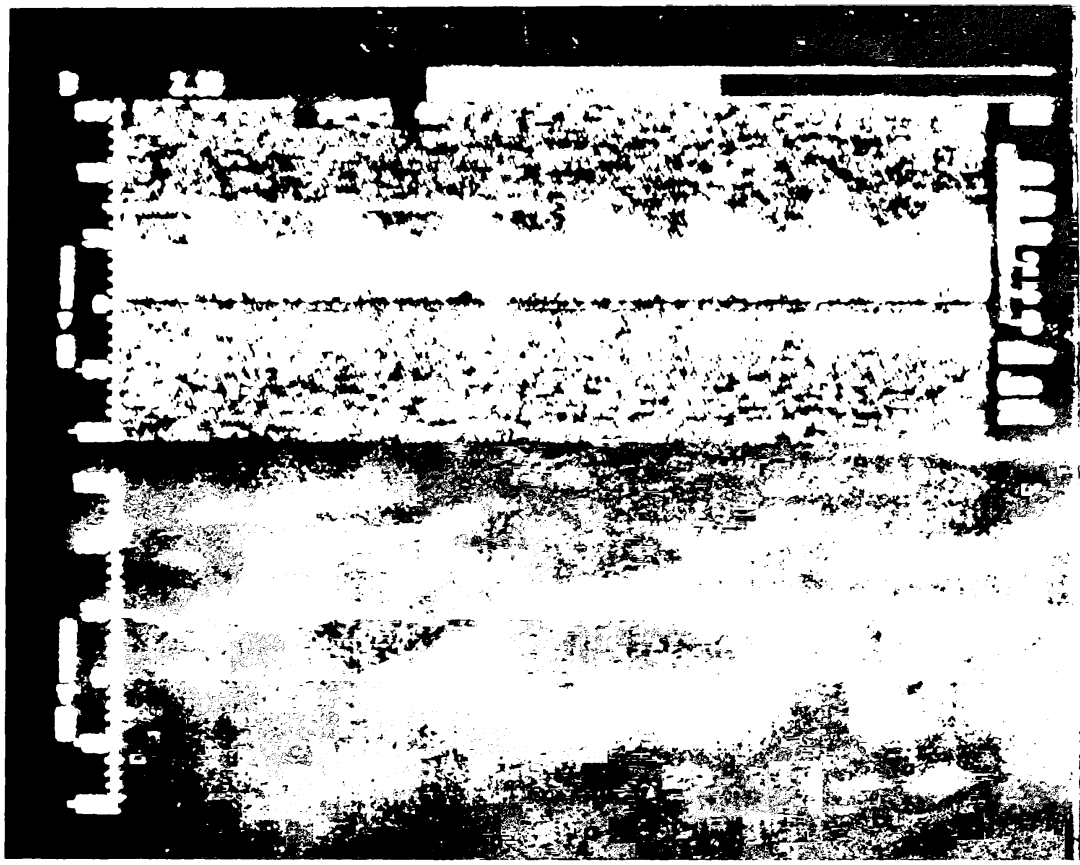
3.7	3.6	3.8	3.8	3.8
3.5	3.9	3.7	3.6	4.0
3.9	3.7	3.6	3.8	3.7
3.4	3.9	3.4	3.5	4.0
3.9	3.5	3.6	3.6	3.4

Πίνακας τιμών λανθάνοντος χρόνου στους πάσχοντες από διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του ANΣ (ομάδα Β)

3.9	4.0	3.6	3.9	4.0
4.0	3.9	3.7	4.1	3.9
3.9	4.0	3.8	3.8	3.7
3.9	3.8	3.8	4.1	3.9
3.8	3.5	3.8	3.9	4.0

Πίνακας τιμών λανθάνοντος χρόνου στους πάσχοντες από διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (ομάδα Γ)

4.3	4.4	4.6	4.3	4.4
4.4	4.3	4.4	4.6	4.3
4.3	4.8	4.3	4.4	4.8
4.5	4.3	4.5	4.3	4.5
4.3	4.4	4.4	4.3	4.3

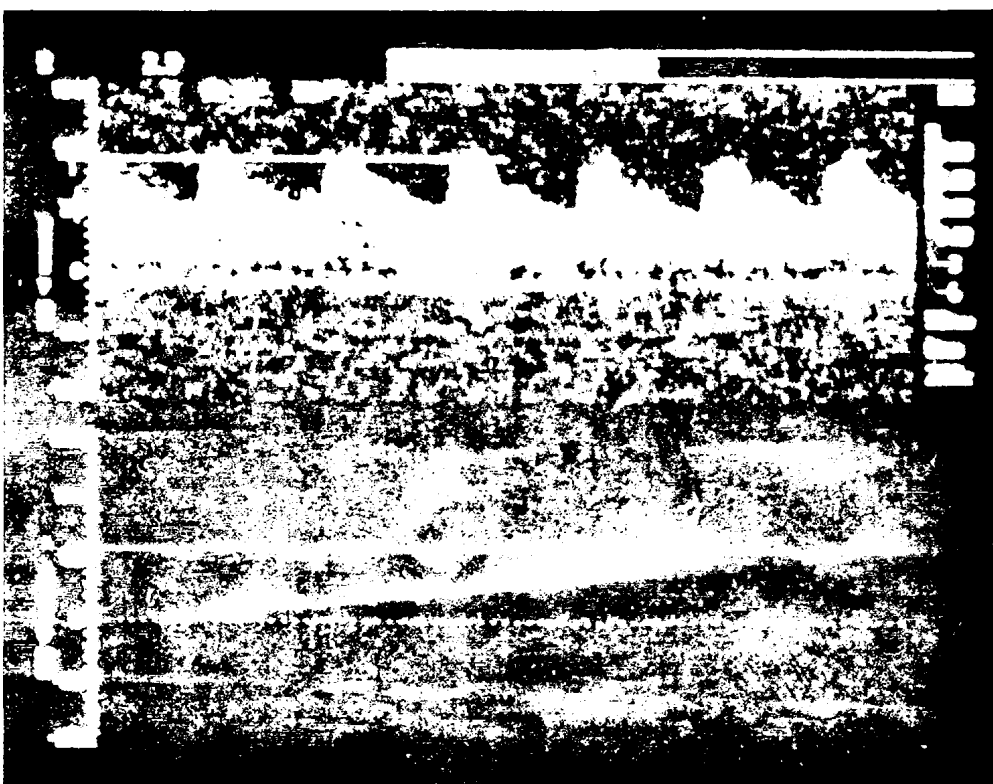


MCAV στην οριζόντια θέση (M1) σε υψηλή μάχτρα (82cm/sec)

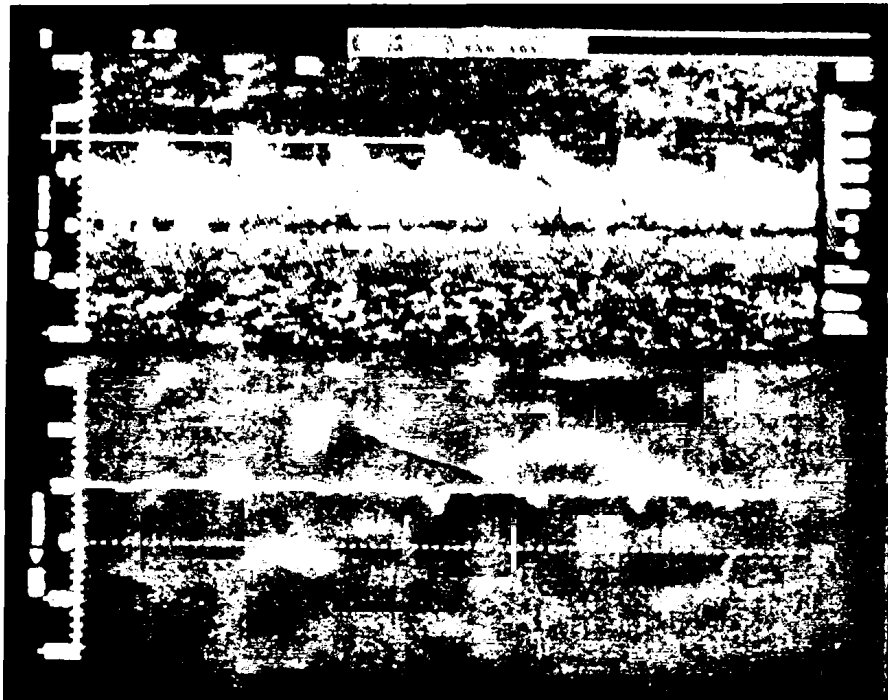




MCAV ανέγερσης σε υψηλή μάζα (91cm/sec)



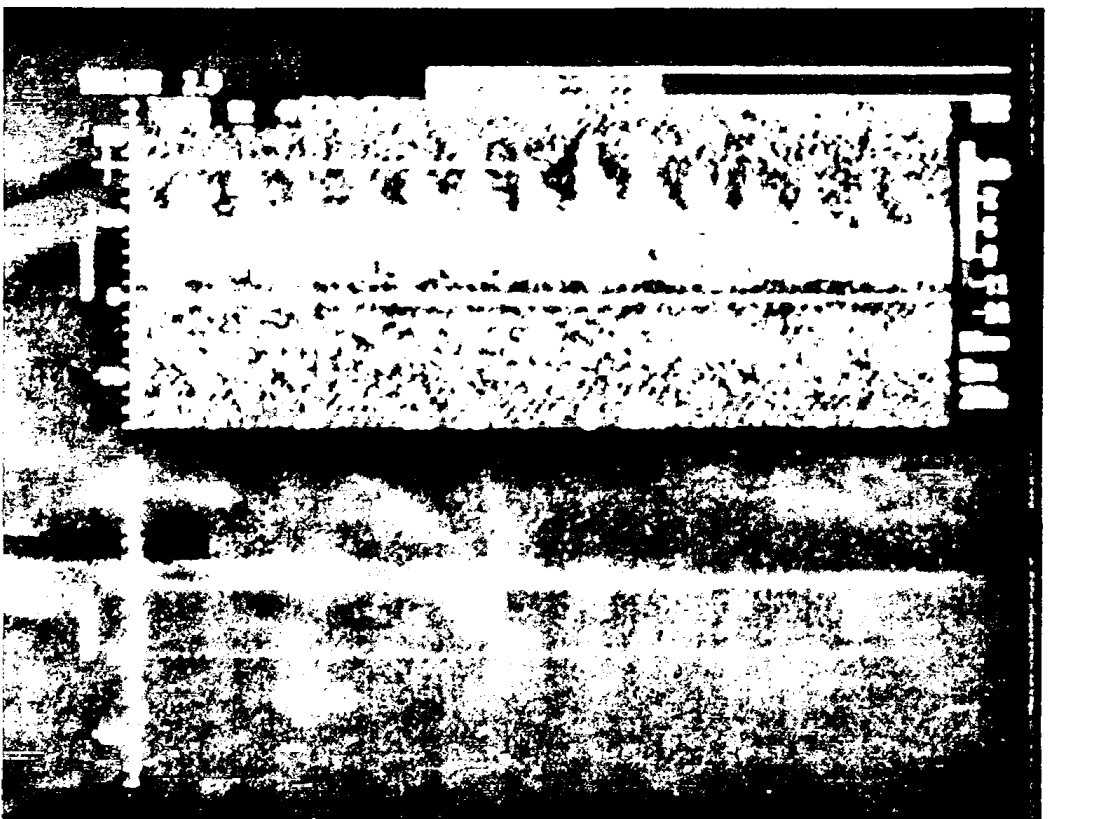
Επάνοδος MCAv στην αρχική τιμή(78cm/sec) σε υγιή μάρτυρα σε 3.δsec.

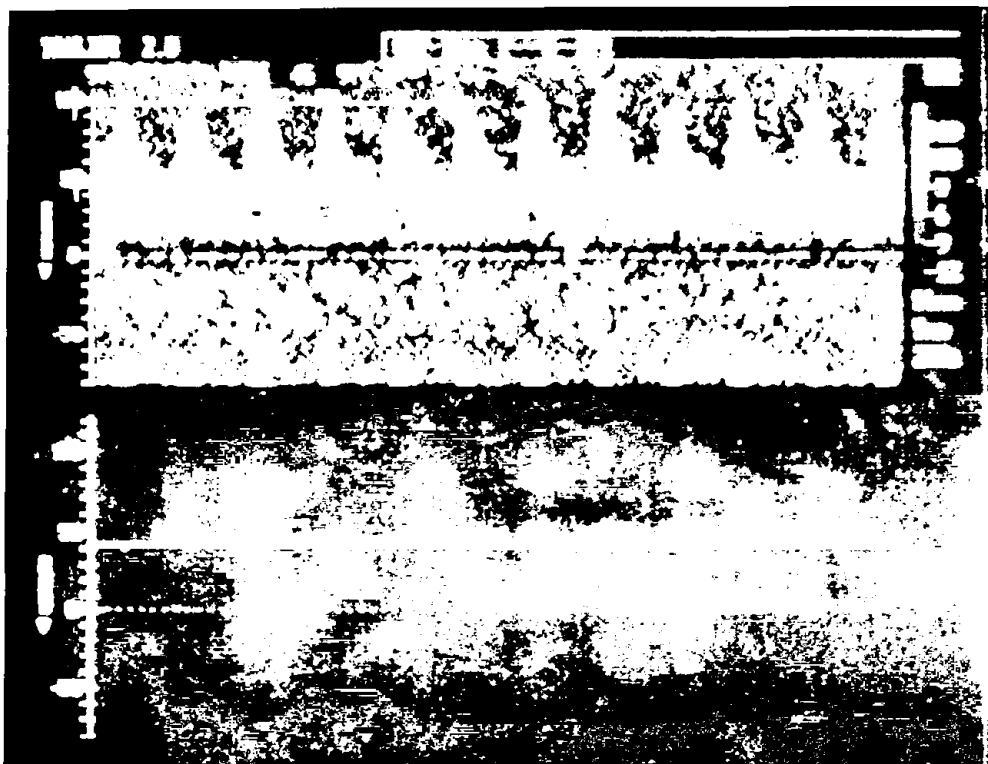


Αοχιζη MCAv στην ορθια θέση (68cm/sec)

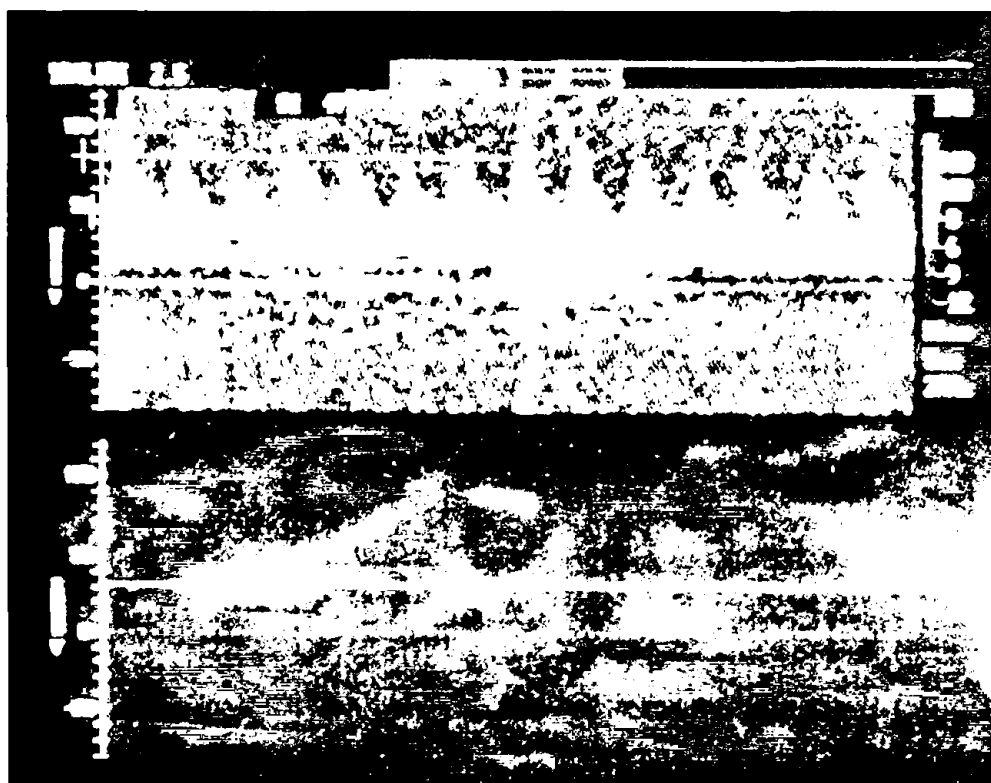


Αν οριζόντιας θέσης (M1) στον ίδιο ασθενή της ομάδας B(82cm/sec)

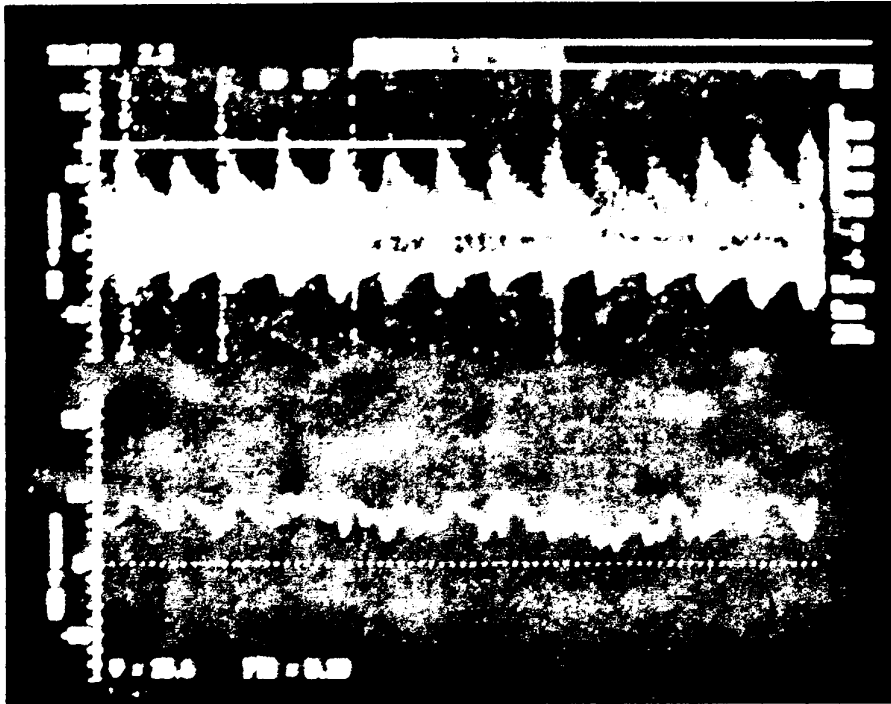


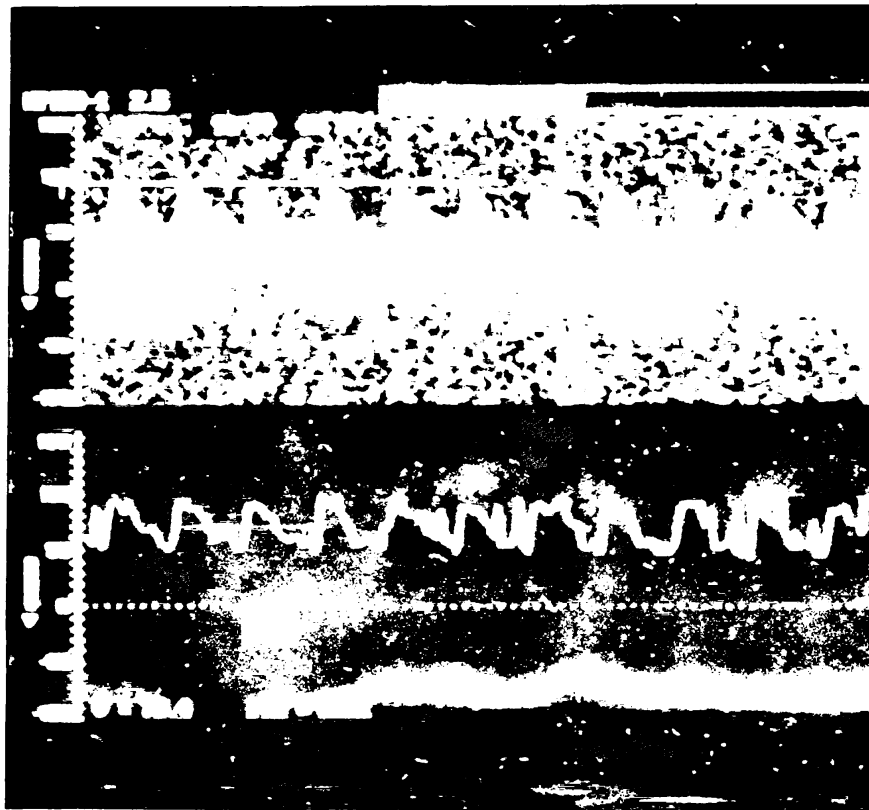


MCAV ανέγερσης στον ίδιο ασθενή της ομάδας B (81cm/sec)

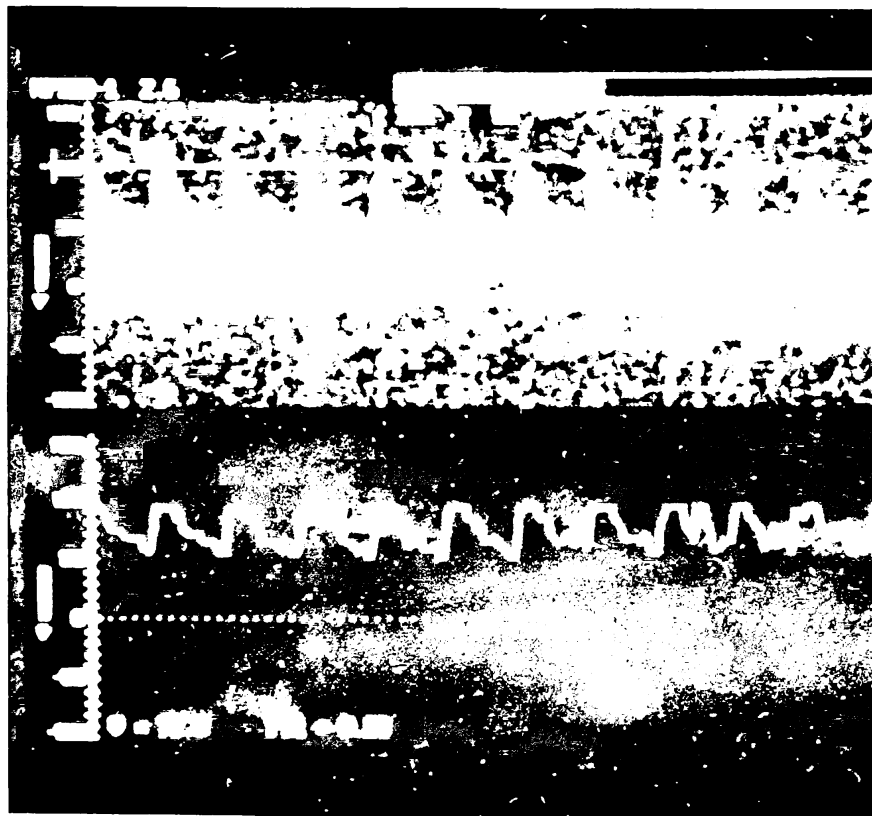


Επάνοδος της MCAv στην αρχική τιμή (69cm/sec)
στον ίδιο ασθενή της ομάδας Β σε ~4sec



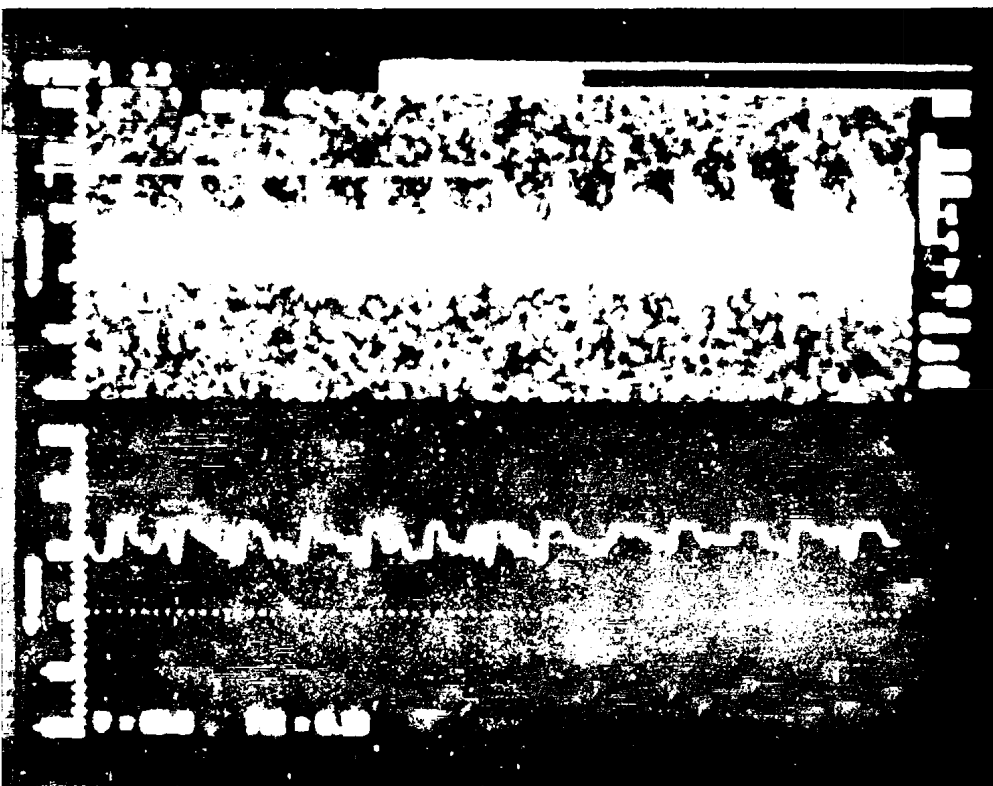


MCAV οριζόντιας θέσης (M1) στον ίδιο ασθενή της ομάδας

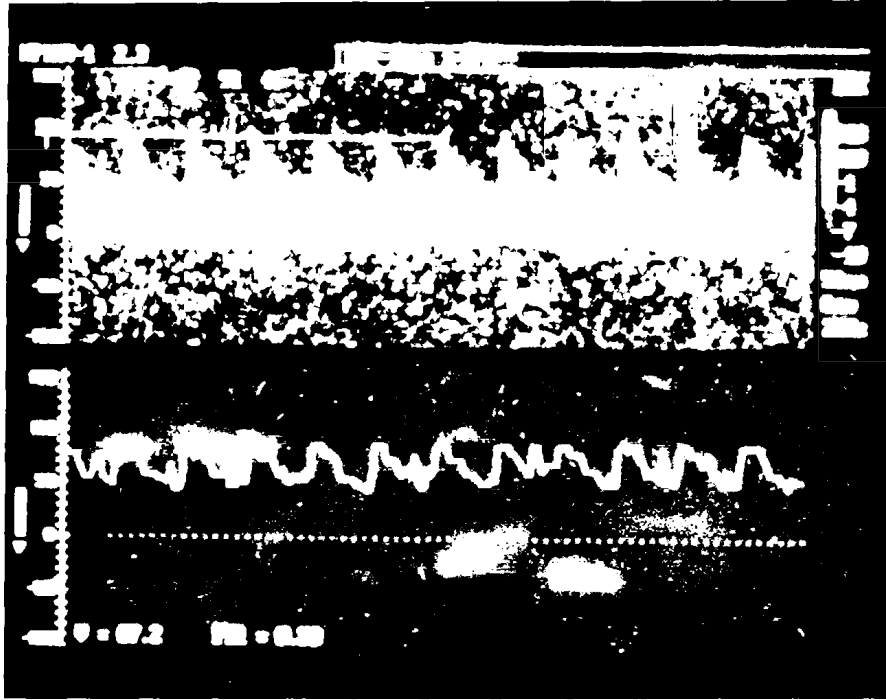




MCav ανεγέρσης σε ασθενή της ομάδας Γ (86cm/sec)



Επάνοδος ΜCΑν στη αρχική τιμή της (91cm/sec) μετά 4.5sec



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη διεθνή βιβλιογραφία σύμφωνα με παλαιότερες και σύγχρονες μελέτες η επικρατέστερη από τις μεθόδους εκτίμησης της εγκεφαλοαγγειακής αυτορρύθμισης (ΕΑΑ), είναι το διακρανικό υπερηχογράφημα (TCD) [2,9]. Στο 53% (36/68) μέχρι και το τέλος του 1998 των ερευνητικών εργασιών που αφορούν το συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο έχει χρησιμοποιηθεί το TCD και στο υπόλοιπο 47% (32/68) όλες οι άλλες τεχνικές. Στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το TCD, η μέση εγκεφαλική αρτηρία (middle cerebral artery, MCA) αποτέλεσε το κύριο ενδοκράνιο αγγείο καταγραφής της ταχύτητας ροής του αίματος στο 73% (26/36) των μελετών και το υπόλοιπο 27% (10/36) μοιράσθηκαν η πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία, το ενδοκράνιο τμήμα της έσω καρωτίδας και η περιμεσολόβειος αρτηρία, η οποία είναι κλάδος της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Σε όλες τις προαναφερθείσες εργασίες (36/68) συμπεραίνεται ότι μέθοδος εκλογής για τη μελέτη της ΕΑ είναι το TCD, η οποία είναι μη επεμβατική μέθοδος και έχει ως πλεονεκτήματα την αξιοπιστία, την ασφάλεια και το αναπαραγώγιμο των αποτελεσμάτων. Για όλους τους προαναφερθέντες λόγους επιλέχθηκε ως μέθοδος μελέτης το TCD και ως αγγείο καταγραφής των μεταβολών της ταχύτητας ροής επιλέχθηκε η μέση εγκεφαλική αρτηρία [8,9,12,15,62].

Η τεχνική των υπερήχων έχει τη δυνατότητα καταγραφής της ταχύτητας ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, διότι μόνον αυτά ως κινούμενα σωμάτια μπορούν να αντανακλούν τους υπερήχους αλλά δεν έχει την δυνατότητα εκτίμησης της αιματικής εγκεφαλικής ροής (CBF). Όπως είναι γνωστό η MCAν επηρεάζεται από τη CBF και τη διάμετρο του αγγείου.



Έχει ήδη αναπτυχθεί στο κεφάλαιο του γενικού μέρους με τίτλο Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση ότι οι μεταβολές της ταχύτητας ροής (velocity) αναλογούν γραμμικά σε μεταβολές της CBF όταν η διάμετρος του υπό εξέταση αγγείου παραμένει σταθερή. Επισέρχονται βέβαια και άλλοι ασταθείς παραγόντες, όπως η γωνία πρόσπτωσης των υπερήχων και η πυκνότητα του εγκεφαλικού ιστού. Σε ιδανικές συνθήκες η συσχέτιση ανάμεσα στην ταχύτητα ροής και στη CBF γίνεται γραμμική όταν η διάμετρος του αγγείου είναι σταθερή και εκφράζεται από την εξίσωση $CBF=0.75 \times velocity - 7.60$, με σταθερό σφάλμα $SE=6.3 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ και διάστημα εμπιστοσύνης $R^2=0.87$. Όταν η διάμετρος του αγγείου μεταβάλλεται η συσχέτιση γίνεται παραβολική, με ισχύουσα εξίσωση την $CBF=22.2-0.17 \times velocity + 0.006 \times (velocity)^2$ με σταθερό σφάλμα $SE=5.4$ και διάστημα εμπιστοσύνης $R^2=0.91$ [9,31,62,63].

Στη συγκεκριμένη μελέτη όλοι οι εξεταζόμενοι είχαν φυσιολογική μερική πίεση CO_2 και κορεσμό O_2 σε όλη την διάρκεια της εξέτασης όπως κατέγραψε το διαδερμικό σύστημα Fast-Track, άρα δεν υπήρξε μεταβολικό ερέθισμα ικανό να μεταβάλει την διάμετρο των υπό εξέταση αγγείων. Επιπλέον πρέπει να αναφερθεί ότι οι μεταβολές της ΑΠ ελάχιστα επηρεάζουν την διάμετρο των μεγάλων αγγείων σε διακυμάνσεις του ύψους των 20-30mmHg και κατά συνέπεια οι τιμές της CBF και της MCAv δεν επηρεάστηκαν από τους προαναφερθέντες παράγοντες. Οι τιμές της CBF και της MCAv επηρεάζονται κυρίως από τις μεταβολές των μικρότερης διαμέτρου αγγείων, που είναι τα αγγεία εγκεφαλοαγγειακής αντίστασης. Τέλος η τεχνική των υπερήχων παρέχει την δυνατότητα της αναγνώρισης των μεταβολών της διαμέτρου του υπό εξέταση αγγείου από τις μεταβολές της ισχύος του λαμβανομένου φάσματος (spectral power) τις οποίες επεξεργάζεται η ίδια η συσκευή των υπερήχων. Αυτή η δυνατότητα παρέχεται από το λογισμικό της συσκευής του TCD μόνον όταν η διάμετρος του εξεταζόμενου αγγείου είναι μικρότερη από τον όγκο δείγματος (sample volume) στον οποίο εστιάζεται η δέσμη των υπερήχων. Συγκεκριμένα στη δική μας μελέτη



η δέσμη των υπερήχων σταθεροποιήθηκε και επικεντρώθηκε με sample volume 6mm, μεγαλύτερο δηλαδή από τη διάμετρο του κορμού της MCA και η ισχύς του σήματος δεν άλλαξε κατά τη διάρκεια της εξέτασης [9,15,31,62,63,68,69].

Η καταγραφή από τον κύριο κορμό της MCA, σημείο απομακρυσμένο από το κύκλο του Willis δηλαδή από το σημείο της έκφυσής της εξασφάλιζε ότι το αγγείο δεν δεχόταν παροχή αίματος από μείζονες παράπλευρους κλάδους. Επιπλέον η απουσία αιμοδυναμικά σημαντικής στενωτικής βλάβης, δηλαδή στένωσης >50% εξωκράνια ή ενδοκράνια, μας εξασφαλίζει ότι δεν λειτουργεί παράπλευρη κυκλοφορία από την έξω προς την έσω κωρωτίδα και κάθε αγγείο του εγκεφάλου τροφοδοτείται μόνο από το αγγείο από το οποίο εκφύεται. Τέλος να αναφερθεί ότι οι μεταβολές της εγκεφαλικής πίεσης διάχυσης (CPP) σε αιμοδυναμικά φυσιολογικές συνθήκες είναι ίδιες και στα τρία μεγάλα αγγεία πρόσθια, μέση και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία, δηλαδή αυξάνουν και μειώνονται ταυτόχρονα [2,8,12,70].

Η φαρμακολογική προσέγγιση για τις επιθυμητές μεταβολές της ΑΠ έχει το μειονέκτημα του επηρεασμού της διαμέτρου του συνόλου των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος από την δράση του αγγειοκινητικού φαρμάκου, που συνήθως χρησιμοποιείται. Επίσης λόγω της διαφορετικής ανά άτομο φαρμακοκινητικής δράσης των αγγειοκινητικών δραστικών ουσιών δεν δύνανται να εκτιμηθούν με ακρίβεια οι χρόνοι απάντησης των εγκεφαλοαγγειακών αντιστάσεων μετά τη χορήγηση των φαρμάκων. Αντίθετα το tilting-up test είναι φυσιολογική μη επεμβατική μέθοδος και οι καταγραφές της ταχύτητας ροής επηρεάζονται μόνο από τις ενδεχόμενες μεταβολές των αγγείων αντίστασης και όχι από μεταβολικούς ή φαρμακολογικούς παράγοντες. Αντίθετα η τεχνική των περιμηρίδων δημιουργεί συνθήκες ισχαιμίας στα κάτω άκρα με τοπική απελευθέρωση μεταβολιτών οι οποίοι ενδεχομένως να συντελούν σε δεύτερο χρόνο σε πολλαπλές αγγειοκινητικές μεταβολές στη συστηματική κυκλοφορία [9,32,71,72,73].

Για όλους τους παραπάνω λόγους την επιλογή του TCD ως μεθόδου μελέτης και έρευνας, την εξασφάλιση νορμοκαπνικών συνθηκών ώστε να παραμένει η διάμετρος των αγγείων σταθερή, την εμπειρία και εξοικείωση των χειριστών με τις μεθόδους εξέτασης ώστε να αποφεύγονται χειριστικά και ερμηνευτικά σφάλματα και την επιλογή του tilting-up test ως μέσου δυναμικής δοκιμασίας, οι καταγραφείσες μεταβολές της MCAv θεωρούμε ότι ήταν αδιάβλητο ανάλογο των μεταβολών των τιμών της CBF.

Οι πέντε δοκιμασίες καρδιαγγειακών αντανακλαστικών οι οποίες επιλέχθηκαν και στις οποίες υποβλήθηκαν οι μάρτυρες και οι ασθενείς της μελέτης είναι δοκιμασίες αναφοράς από το 1982 σύμφωνα με το κλασικό άρθρο του Ewing στο British Medical Journal. Πολύ πρόσφατα, σε Ευρωπαϊκή μελέτη επιβεβαιώθηκαν και πάλι σαν αξιόπιστες μέθοδοι εκτίμησης της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας [56,57,74].

Η τιμή της αρτηριακής πίεσης στο βραχίονα αναφέρεται και θεωρείται ως τιμή αναφοράς. Στη εξίσωση με την οποία ρυθμίζεται η Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση, ο αριθμητής του κλάσματος εκφράζεται ως $CPP = MAP - IP$ και η τιμή της ΑΠ στην εξίσωση πρέπει να αντιστοιχεί με την τιμή της ΑΠ στο ύψος του εγκεφάλου. Η τιμή της ΜΑΠ πρέπει να διορθωθεί στην υδροστατική στήλη σύμφωνα με τη διαφορά που προκύπτει από την απόσταση του βραχίονα έως τον εγκέφαλο και ουσιαστικά αυτή η διαφορά εξαρτάται από το ύψος του εξεταζόμενου. Η μέση απόσταση μεταξύ βραχίονα και εγκεφάλου είναι 12-14cm. Με την αφαίρεση 12-14mmHg η διορθωμένη τιμή της ΜΑΠ θεωρείται, ότι περίπου αντιστοιχεί στη τιμή της ΜΑΠ στον εγκέφαλο του εξεταζόμενου [5,8,30,31,75].

Τα ευρήματα της μελέτης στους υγιείς μάρτυρες επιβεβαιώνουν ότι είναι ήδη γνωστό από την Ανθρώπινη Φυσιολογία. Οι αυξήσεις της MCAv κατά τη μετάβαση από την όρθια θέση στην οριζόντια και κατόπιν στην Trendelenburg ήταν $14.5 \pm 7 \text{ cm/sec}$ και



10.9±3.3cm/sec αντίστοιχα, αυξήσεις που δικαιολογούνται από την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στον εγκέφαλο, λόγω της σταδιακής ελάττωσης μέχρι εκμηδένισης της υδροστατικής στήλης στην πρώτη μετακίνηση και αρνητικοποίησης του ύψους της υδροστατικής στήλης από την καρδιά ως τον εγκέφαλο μετά τη δεύτερη διαδοχική μετακίνηση [6,8,70,76,77].

Στους υγιείς η τιμή της αιματικής εγκεφαλικής ροής παραμένει ουσιαστικά σταθερή μετά την ανέγερση από την οριζόντια στην όρθια θέση, με αντιροποιστικό μηχανισμό από τη συστηματική κυκλοφορία την ήπια, αλλά και άμεση αύξηση της συχνότητας του καρδιακού ρυθμού, παρά την ήπια πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Σε δεύτερο χρόνο με το ερεθισμό των βαροϋποδοχέων του αορτικού τόξου η ΑΠ αποκαθίσταται στη συστηματική κυκλοφορία. Με τη σειρά της και σαφώς ταχύτερα η ΕΑΑ ύστερα από την παρατηρηθείσα άμεση πτώση της ΜCΑν λόγω της αύξησης του μήκους της υδροστατικής στήλης, αντιδρά με την αναμενόμενη αντισταθμιστική μείωση των εγκεφαλοαγγειακών αντιστάσεων με αποτέλεσμα την παροδική αύξηση της ΜCΑν και αναλογικά αύξηση της CBF, η οποία ΜCΑν επανέρχεται στην αρχική της τιμή σε λιγότερο από 4sec. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες μετά την ανέγερση, ακολουθεί πτώση της ΜCΑν σε ποσοστό περίπου 10% για διάστημα <0.5sec και ακολουθεί λόγω υπεραντίδρασης άμεση αύξηση της ΜCΑν της τάξης του 20% (πρώτο στάδιο απάντησης) και ομαλοποίηση της σε πολύ λίγα δευτερόλεπτα (δεύτερο στάδιο απάντησης). Στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε στιγμιαία πτώση 16,6% και στη συνέχεια τάση αύξησης της ΜCΑν σε χρόνο λιγότερο από 0.5sec, όπως ακριβώς περιγράφουν οι αρχές της (ΕΑΑ) που η πρώτη ομοιοστατική ρύθμιση γίνεται πιθανώς από το νευρογενή μηχανισμό σαν απάντηση στη μείωση της ενδοαυλικής πίεσης των αγγείων από την πτώση της ΑΠ. Η πρώτη χρονικά και άμεση απάντηση της ΕΑΑ είναι η μείωση των εγκεφαλοαγγειακών αντιστάσεων με την αγγειοδιαστολή και αντίστοι-



χα παρατηρείται αύξηση της MCAv που αντιστοιχεί σε πραγματική αύξηση της CBF. Δεν ήταν δυνατή η διακριτή καταγραφή της δεύτερης σε χρόνο ρυθμιστικής απάντησης, παρατηρήθηκε μόνο μια ομαλή μετάβαση της MCAv στις φυσιολογικές τιμές της σε λιγότερο από 4sec, ακριβώς $3.7 \pm 0.3 \text{sec}$, αλλά και στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει περιγραφεί ως και σήμερα ικανοποιητική μέθοδος που να έχει τη συγκεκριμένη διακριτική δυνατότητα [8,9,10,70,78,79].

Στις μετρήσεις που έγιναν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μετά την ανέγερση έγινε φανερό, ότι η ΕΑΑ είχε ήδη ικανοποιητικά ρυθμίσει την MCAv και κατά συνέπεια τη CBF, διότι δεν παρατηρήθηκαν αναπροσαρμογές της MCAv μετά την αποκατάσταση της συστηματικής ΑΠ στους υγιείς μάρτυρες, που υποβλήθηκαν στις δοκιμασίες.

Τα ευρήματα στους πάσχοντες από συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του αυτονόμου νευρικού συστήματος είναι περίπου όμοια με των υγιών μαρτύρων. Κατά την μετάβαση διαδοχικά από την όρθια θέση στην οριζόντια και στην Trendelenburg θέση οι αντίστοιχες αυξήσεις της MCAv μετρήθηκαν $13.2 \pm 5 \text{cm/sec}$ και $8.7 \pm 3 \text{cm/sec}$, τιμές που στατιστικά δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες τιμές των υγιών μαρτύρων [8,31].

Μετά την ανέγερση παρατηρήθηκε ήπια αύξηση του καρδιακού ρυθμού και πτώση της MCAv σε μικρότερο αριθμητικά ποσοστό από το ποσοστό των υγιών, συγκρινόμενη όμως στατιστικά η πτώση σαν μέγεθος στους υγιείς και στους πάσχοντες από συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια δεν διέφερε. Η αρτηριακή πίεση εμφάνισε την αναμενόμενη πτώση με την ανέγερση, την ίδια αριθμητικά που εμφάνισε και στους υγιείς μάρτυρες [13,44,80].

Η απάντηση της ΕΑΑ ολοκληρώθηκε σε χρόνο $3.9 \pm 0.2 \text{sec}$, το οποίο είναι και το μοναδικό στατιστικά σημαντικό εύρημα στα μεγέθη που συγκρίθηκαν ανάμεσα στους υγιείς μάρτυρες και τους πάσχοντες από συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετο-



χή του ΑΝΣ. Ο μηχανισμός λειτουργίας της ΕΑΑ παρουσίασε δηλαδή καθυστερημένη απάντηση στο σύνολο της και δεν ήταν δυνατό να μετρηθεί ο χρόνος του κάθε σταδίου απάντησης ξεχωριστά για να γίνει γνωστό ποιος από τους μηχανισμούς προσβλήθηκε πρώτος από το Σακχαρώδη Διαβήτη. Όλες οι μετρήσεις της ΑΠ και του καρδιακού ρυθμού οδηγούν ασφαλώς στο συμπέρασμα ότι στην ομάδα των ασθενών αυτών, η συστηματική κυκλοφορία παρουσίαζε φυσιολογική αυτορρυθμιστική λειτουργία, επιβεβαιώνοντας τα ήδη φυσιολογικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών. Ο παρατεταμένος λανθάνων χρόνος για την αποκατάσταση της ΜCΑν φαίνεται λοιπόν να οφείλεται αποκλειστικά και μόνο σε δυσλειτουργία της ΕΑΑ και θέτει πλέον για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς την ανάγκη της ταξινόμησης, διαβάθμισης και σταδιοποίησης της δυσλειτουργίας της Εγκεφαλοαγγειακής Αυτορρύθμισης. Φαίνεται επίσης ότι η ΕΑΑ σαν μηχανισμός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος και προσβάλεται ή εκπίπτει ευκολότερα και πλέον πρώιμα σε σχέση με τους αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς της συστηματικής κυκλοφορίας από τις τυχούσες υποκείμενες νόσους και στη συγκεκριμένη περίπτωση από το Σακχαρώδη Διαβήτη [8,33,44,81,82].

Οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του Αυτόνομου Ν.Σ. δεν παρουσίασαν κανένα σύμπτωμα εγκεφαλικής ισχαιμίας, ή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η ΜCΑν επανήλθε στις αρχικές τιμές πριν την αποκατάσταση της συστηματικής ΑΠ. Συμπερασματικά δεν γνωρίζουμε ούτε και μπορούμε να εκτιμήσουμε από το σχεδιασμό και τα αποτελέσματα της μελέτης πόσο επηρεάζει η παράταση του λανθάνοντα χρόνου -που ουσιαστικά ήταν το μόνο στατιστικά σημαντικό εύρημα- την ομαλή συνολικά λειτουργία της ΕΑΑ. Βέβαια η παράταση του λανθάνοντα χρόνου ήδη αναγνωρίζεται στη διεθνή βιβλιογραφία ως πρώιμο σημείο δυσλειτουργίας της εγκεφαλοαγγειακής αυτορρύθμισης [8,31,83]

Τα αποτελέσματα της ομάδας των ασθενών με διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια παρουσίασαν σαφείς διαφοροποιήσεις σε σχέση με τις δύο προηγούμενες ομάδες. Οι αυξήσεις της τιμής της MCAv από την όρθια θέση στην οριζόντια και Trendelenburg διαδοχικά μετρήθηκαν $11 \pm 5 \text{ cm/sec}$ και $8 \pm 2.5 \text{ cm/sec}$ αντίστοιχα, τιμές που ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες των αντιστοίχων τιμών 14.5 ± 7 και 10.9 ± 3.3 στους υγιείς μάρτυρες. Οι χαμηλότερες τιμές αυξήσεων της MCAv οφείλονται αφ'ενός στην διαταραχή της EAA και αφ'ετέρου στην συνυπάρχουσα εγκατεστημένη διαταραχή των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών τα οποία επηρεάζουν τη συστηματική κυκλοφορία στους πάσχοντες από διαταραχές του Α.Ν.Σ. [35,74,81,83,84].

Στην ομάδα των ασθενών με αυτόνομη νευροπάθεια παρατηρήθηκε αναστροφή του φυσιολογικού προφίλ της ΑΠ, με υπέρταση στην οριζόντια θέση και ορθοστατικό σύνδρομο ή φυσιολογική αρτηριακή πίεση στην όρθια θέση σε τρεις ασθενείς από το σύνολο των είκοσι πέντε (3/25), δεν δημιουργήθηκε όμως νέα υποομάδα διότι ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός για να δώσει συγκρίσιμο στατιστικό αποτέλεσμα .

Η MCAv μετά την ανέγερση στην ομάδα Β ήταν $58 \pm 7 \text{ cm/sec}$, χαμηλότερη από την αντίστοιχη τιμή στους υγιείς μάρτυρες. Στη στατιστική σύγκριση οι διαφορές των τιμών από τις αντίστοιχες αρχικές MCAv στις ομάδες Α και Γ διέφεραν στατιστικά σημαντικά. Με τη σύγχρονη καταγραφή και των μετρήσιμων παραμέτρων της συστηματικής κυκλοφορίας (ΑΠ και καρδιακός ρυθμός) ήταν δυνατή η αναγνώριση των ασθενών με διαταραχή κυρίως της EAA και των ασθενών με διαταραχή και της EAA και των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών δηλαδή της συστηματικής κυκλοφορίας, οι οποίοι εμφάνισαν πτώση της συστολικής ΑΠ $>30 \text{ mmHg}$ ή της διαστολικής ΑΠ $>10 \text{ mmHg}$. Η πλειοψηφία των ασθενών της συγκεκριμένης ομάδας εμφάνισε αντανακλαστική ταχυκαρδία μετά την ανέγερση τους. Σταθερός-άκαμπτος (fixed) καρδιακός ρυθμός παρατηρήθηκε μόνο σε δύο από τους είκοσι



πέντε (2/25) ασθενείς. Σε κάποιες μελέτες υποστηρίζεται ότι, ο καρδιακός ρυθμός είναι σταθερά αριθμητικά ο ίδιος στις αλλαγές θέσεις στην αυτόνομη νευροπάθεια στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και σε κάποιες άλλες υποστηρίζεται ότι ο σταθερός μη προσαρμοζόμενος καρδιακός ρυθμός είναι σπάνιο φαινόμενο που παρατηρείται μόνο σε βαρύτερες αυτόνομες νευροπάθειες. Στις τελευταίες μελέτες υποστηρίζεται ότι στις αυτόνομες νευροπάθειες παρατηρείται όλη η διαβάθμιση των διαταραχών της συχνότητας του καρδιακού ρυθμού, δηλαδή διαταραχές του μόνο στις καρδιαγγειακές λειτουργικές δοκιμασίες, στο δεύτερο στάδιο βαρύτητας αντανακλαστική ταχυκαρδία, στο τρίτο στάδιο ταχυκαρδία ηρεμίας και τέλος σταθερός αριθμητικά καρδιακός ρυθμός. Στην δική μας συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε κυρίως αντανακλαστική ταχυκαρδία αντίθετα με τις προαναφερθείσες μελέτες, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στο ότι οι προαναφερθείσες μελέτες κυρίως αφορούσαν ασθενείς με πανδυσавтоνομία (Multiple System Atrophy, MSA) ή ασθενείς με βαρύτερες κληρονομούμενες αυτόνομες καρδιαγγειακές διαταραχές [85,86,87,88,89,90].

Ο τελικός λανθάνων χρόνος βρέθηκε παρατεταμένος 4.4 ± 0.25 sec και διέφερε στατιστικά σημαντικά από τον αντίστοιχο χρόνο των υγιών 3.7 ± 0.3 , παράμετρος που αφορά κυρίως την ικανότητα άμεσης και ταχείας απάντησης της ΕΑΑ στις απότομες αλλαγές συνθηκών της συστηματικής κυκλοφορίας [8,83,91].

Συμπτώματα εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας δεν εμφάνισε κανένας ασθενής της συγκεκριμένης ομάδας. Συμπτώματα πιθανής σφαιρικής ισχαιμίας ή ισχαιμίας του εγκεφαλικού στελέχους δηλαδή αίσθημα ζάλης και στιγμιαία διαταραχή του επιπέδου συνείδησης εμφάνισαν τέσσερεις από τους είκοσι πέντε (4/25) ασθενείς, στους οποίους παρατηρήθηκαν οι χαμηλότερες τιμές MCAv κατά την ανέγερση $\sim 40-45$ cm/sec.

Παρατηρώντας και εκτιμώντας τα δεδομένα και τις μετρήσεις μπορούμε με ασφάλεια να συμπεράνουμε ότι η ΕΑΑ δεν είναι μηχανισμός του “όλου ή μηδέν”, ούτε μια στα-

θερή και μετρήσιμη οντότητα, αλλά ένας ευμετάβλητος και προσαρμοζόμενος στις εκάστοτε ανάγκες ομοιοστατικός μηχανισμός. Επίσης μπορούμε να συμπεράνουμε ότι, η δυσλειτουργία της ΕΑΑ εμφανίζει διαβαθμίσεις. Σε κλιμάκωση οι διαταραχές της θα δύνανται να ορισθούν ως εξής: Η ηπιότερη διαταραχή της είναι η παράταση του τελικού λανθάνοντα χρόνου επανόδου της MCAv στην αρχική της τιμή (αποκατάσταση της CBF), με φυσιολογικές παρατηρούμενες τιμές MCAv (CBF) σε όλα τα στάδια της αυτορρυθμιστικής διαδικασίας. Η παράταση του λανθάνοντα χρόνου αναγνωρίζεται και ως πρώιμο σημείο διαταραχής της ΕΑΑ, θέτοντας την υποψία της εξέλιξης της έκπτωσης της λειτουργίας της. Δεύτερη αναγνωρίσιμη διαταραχή της ΕΑΑ είναι αυτή, στην οποία ανευρίσκονται διαφορετικές του φυσιολογικού τιμές MCAv στις δοκιμασίες ή πιο σωστά οι διαφορές των ταχυτήτων ροής μεταξύ των θέσεων δεν είναι ανάλογες ή διαφέρουν στατιστικά σημαντικά των υγιών μαρτύρων. Τρίτη αναγνωρίσιμη διαταραχή είναι περιπτώσεις, στις οποίες λειτουργεί φυσιολογικά η αυτορρύθμιση, αλλά σε μικρότερο εύρος αρτηριακών πιέσεων. Ως τέταρτη διαταραχή αναγνωρίζονται οι περιπτώσεις που η ΕΑΑ λειτουργεί μεν σε ανάλογο με αυτό της προηγούμενης ομάδας εύρος αρτηριακών πιέσεων αλλά και οι τιμές της MCAv δεν είναι φυσιολογικές και ο λανθάνων χρόνος είναι παρατεταμένος. Πέμπτη διαταραχή αναγνωρίζεται η πλήρης αδυναμία αυτορρύθμισης, η οποία μάλλον δεν είναι συμβατή με τη ζωή. Οι διαβαθμίσεις των διαταραχών δεν δύνανται να ορισθούν βηματικά και επακριβώς διότι όπως προαναφέρθηκε η ΕΑΑ δεν είναι μηχανισμός του όλου ή μηδέν, είναι μια προτεινόμενη σταδιοποίηση της δυσλειτουργίας της με πιο ξεκάθαρα αναγνωρίσιμες την πρώτη, τρίτη και τέταρτη ομάδα. Οι διαβαθμίσεις επιβεβαιώνονται και κλινικά διότι κάθε ασθενής αιτιάζεται διαφορετικά ως προς την ένταση και συχνότητα συμπτώματα. Σε κανένα ασθενή της μελέτης, η ολική διαδικασία της αυτορρύθμισης δεν ξεπέρασε τα 15sec, και κατά συνέπεια εύλογα συμπεραίνεται ότι δεν παρατηρήθηκε πλήρης αδυναμία αυτορρύθμισης, Στις



μελέτες που έχουν παρατηρηθεί χρόνοι μεγαλύτεροι των 15sec το δείγμα πιθανόν να περιλαμβάνει ασθενείς με βαρύτερη αυτόνομη νευροπάθεια διαβητικής αιτιολογίας από το δικό μας δείγμα, είτε ασθενείς με πανδυσавтоνομία εκφυλιστικής ή άλλης αιτιολογίας [9,31,90,92,93,94,95,96,97].

Η διαταραχή της ΕΑΑ που παρατηρήθηκε στους ασθενείς εν μέρει μπορεί να οφείλεται στη διαταραχή της συστηματικής κυκλοφορίας από την καρδιαγγειακή απονεύρωση που παρατηρείται στους ασθενείς με αυτόνομες νευροπάθειες. Το εύρημα όμως της παράτασης του λανθάνοντα χρόνου στη αμιγώς σωματική διαβητική πολυνευροπάθεια και η παρακολούθηση κατά την εξέταση της ΑΠ και του καρδιακού ρυθμού μας έδωσε την δυνατότητα αναγνώρισης διαταραχής της ΕΑΑ χωρίς μείζονα συνοδό διαταραχή της συστηματικής κυκλοφορίας. Ως ανεξάρτητος φυσιολογικός μηχανισμός η ΕΑΑ προσβάλλεται πολύ ήπια στη διαβητική νευροπάθεια και κυρίως στην αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια. Η ήπια προσβολή της ΕΑΑ στην διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του ΑΝΣ μπορεί βέβαια να οφείλεται στη μικρότερη έκταση της νόσου και σε δεύτερο χρόνο να επακολουθούν μείζονες διαταραχές με την προσβολή του αυτόνομου. Επίσης υπάρχει και η υπόθεση ότι η διαταραχή της ΕΑΑ εμφανίζεται στους πάσχοντες πριν από τη διαταραχή της αυτορρύθμισης της συστηματικής κυκλοφορίας [44,98,99,100].

Η προσβολή της ΕΑΑ και η δυσλειτουργία της μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά στη διαταραχή του νευρογενούς μηχανισμού της διότι όπως προαναφέρθηκε τα ενδοκράνια αγγεία δέχονται περιφερική αυτόνομη νεύρωση. Διατηρούμε όμως επιφυλάξεις διότι οι διατιτραίνοντες αγγειακοί κλάδοι του εγκεφάλου δεν δέχονται αυτόνομη νεύρωση και από αυτούς εκφύεται αρκετά μεγάλος αριθμός τριχοειδών. Μπορεί να οφείλεται στη διαταραχή του μυογενούς μηχανισμού της λειτουργίας των λείων μυϊκών κυττάρων και της αδυναμίας

προσαρμογής τους στις μεταβολές της ενδοαυλικής πίεσης λόγω των παθολογοανατομικών αλλαγών και της λειτουργικής διαταραχής του αγγειακού τοιχώματος από το Σακχαρώδη Διαβήτη. Μπορεί επίσης να οφείλεται στις μείζονες ενδοθηλιακές διαταραχές –νόσος του ενδοθηλίου- που αναπτύσσονται στη νόσο του Σακχαρώδη Διαβήτη με αποτέλεσμα διαταραχές στην αγγειοκινητικότητα [14,34,101,102].

Τέλος υπάρχει και η νοσηρή οντότητα της Κεντρικής Νευροπάθειας ή “Διαβητικής Εγκεφαλοπάθειας”, η οποία αναπτύχθηκε στο κεφάλαιο του γενικού μέρους με τίτλο “Διαβητική Νευροπάθεια”. Δεν είναι αποδεκτή βέβαια ως διαφορετική νοσηρή οντότητα ή ως διακριτή επιπλοκή του Διαβήτη από το σύνολο των ερευνητών, όμως η περιγραφή της και ο ορισμός της αφορά όλες τις αγγειακές διαταραχές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο από την ύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη. Πιθανόν λοιπόν και η διαταραχή της ΕΑΑ να εντάσσεται ανάμεσα στις εκφυλιστικές αλλαγές που προκαλεί ο Σακχαρώδης Διαβήτης στον εγκέφαλο [36,59,60,103,104].



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η Εγκεφαλοαγγειακή Αυτορρύθμιση είναι ανεξάρτητος φυσιολογικός ομοιοστατικός μηχανισμός, με αποστολή την διατήρηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε σταθερά επίπεδα απέναντι στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης της συστηματικής κυκλοφορίας. Το Διακρανικό Υπερηχογράφημα, αποτελεί σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία εδραιωμένη επιστημονικά, σύγχρονη, ασφαλή και ανώδυνη μέθοδο μελέτης και εκτίμησης της Ε.Α.Α.

Σκοπός της μελέτης, είναι η εκτίμηση και σύγκριση της λειτουργίας της Ε.Α.Α. ανάμεσα στους υγιείς και στους πάσχοντες από διάφορες μορφές ως προς την εντόπιση και τη βαρύτητα διαβητικής πολυνευροπάθειας.

Δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες μελέτης, η πρώτη από είκοσι πέντε (25) υγιείς μάρτυρες, η δεύτερη από είκοσι πέντε (25) πάσχοντες από διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του Α.Ν.Σ. και η τρίτη από είκοσι πέντε (25) πάσχοντες από αυτόνομη διαβητική πολυνευροπάθεια. Η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη έγινε με τα ισχύοντα κλινικο-εργαστηριακά κριτήρια, η διάγνωση της διαβητικής πολυνευροπάθειας έγινε με κλινικά και νευροφυσιολογικά κριτήρια και τέλος η διάγνωση της αυτόνομης διαβητικής πολυνευροπάθειας έγινε με νευροφυσιολογικό έλεγχο και τις διαγνωστικές δοκιμασίες των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών.

Οι μετρήσεις και η στατιστική μελέτη των αποτελεσμάτων που έγιναν με το t-test και το test σημαντικότητας απέδειξαν ότι: οι ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια χωρίς συμμετοχή του Α.Ν.Σ., αχταπεξέρχονται ικανοποιητικά στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

χωρίς υποκειμενικά ενοχλήματα και με μόνο εύρημα την καθυστέρηση της διόρθωσης (latency) της αιματικής εγκεφαλικής ροής κατά την ανέγερση στην όρθια θέση. Το εύρημα αυτό, το οποίο όμως δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία για τους ασθενείς, φαίνεται να είναι πρώιμη εκδήλωση της διαταραχής της ΕΑΑ. Στην ομάδα των πασχόντων από αυτόνομη διαβητική πολυνευροπάθεια τα ευρήματα απέδειξαν αδυναμία ικανοποιητικής ΕΑΑ στις μεταβολές της συστηματικής ΑΠ και αυτό έγινε αντιληπτό, τόσο από τα αριθμητικά μεγέθη που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά, όσο και από τα σχετικά ήπια ενοχλήματα των ασθενών.

Η έκπτωση της λειτουργίας της ΕΑΑ εμφανίζει διαβαθμίσεις και μπορούν με σχετική ακρίβεια να καθορισθούν οι εξής ομάδες δυσλειτουργίας: πρώτη η ομάδα που χαρακτηρίζεται από την απλή καθυστέρηση της ρύθμισης της αιματικής εγκεφαλικής ροής, δεύτερη η ομάδα που χαρακτηρίζεται από το μικρότερο εύρος ορίων αρτηριακής πίεσης στο οποίο η ΕΑΑ λειτουργεί ικανοποιητικά και τρίτη η ομάδα που χαρακτηρίζεται και από καθυστερημένο χρόνο απάντησης και από μικρότερο εύρος ικανοποιητικής λειτουργίας της ΕΑΑ.

Συμπερασματικά η Διαβητική Νευροπάθεια φαίνεται να προσβάλλει την αγγειακή αυτορρυθμιστική διαδικασία του εγκεφάλου με ανάλογο τρόπο, όπως προσβάλλει την αυτορρύθμιση της συστηματικής κυκλοφορίας. Ιδιαίτερα βαριά δυσλειτουργία της ΕΑΑ και ανάλογη με αυτή του καρδιαγγειακού συστήματος παρατηρείται στην αυτόνομη διαβητική πολυνευροπάθεια, νοσηρή οντότητα που ενδεχόμενα πέραν των συμπτωμάτων μπορεί να οδηγήσει και σε μόνιμες ισχαιμικές βλάβες του εγκεφάλου.



SUMMARY AND CONCLUSIONS

Cerebrovascular autoregulation (CA) is the ability of the brain to maintain constant blood flow despite changes in arterial blood pressure. Autoregulation believed to be an independent homeostatic physiological mechanism. According to the published data Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) appears to be a valid, standardized, noninvasive tool for the evaluation of CA.

The purpose of our study was the estimation of the CA in diabetic distal sensorimotor neuropathy, in diabetic autonomic neuropathy in comparison with healthy subjects.

We examined 25 healthy subjects, 25 patients suffering from diabetic distal sensorimotor neuropathy without involvement of A.N.S. and 25 patients suffering from diabetic autonomic neuropathy. The diagnosis of diabetic distal neuropathy was confirmed with Michigan Neuropathy score and electrophysiology studies and the diagnosis of autonomic neuropathy was confirmed with Ewing's battery of cardiovascular tests.

The measurements and the statistical analysis of the data confirmed that the patients with distal diabetic sensorimotor neuropathy without involvement of ANS had only a prologation of latency for restoration of CBF or MCAv after the tilt-up in the upright position. The prologation of the latency for restoring MCAv seems to be an early sign of autoregulation dysfunction. In patients with diabetic autonomic neuropathy the measurements were confirmed serious autoregulation impairment involving latency and autoregulation measurements.

Autoregulation dysfunction could be graduated in three main subgroups: the first one characterized from retardation of time of cerebral blood flow regulation, the second subgroup characterized from limited spread of blood pressure values where the CA is satisfactory and the third subgroup characterized from the prolongation of latency and the more limited spread of blood pressure which provide proper CA.

In conclusion the mechanism in which the diabetic neuropathy affects the CA is similar with that of autoregulation of systemic blood pressure. In diabetic autonomic neuropathy, the serious insufficiency of CA and Cardiovascular system can lead to permanent ischaemic brain lesions.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snell RS. The blood supply in the brain. In. *Clinical Neuroanatomy* 1991 Little Brown and Company Boston pp 535-559.
2. Graham DI, Lantos PL. Hypoxia and Vascular Disorders. In. *Greenfield's Neuropathology* 1997 Arnold UK pp 263-381.
3. Gibbs EL, Lennox WG et al. Arterial and cerebral venous blood arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942;144:325-32.
4. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: The free radical nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;132:297-311.
5. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral Autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2(2):161-192.
6. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral Autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-16.
7. Bayliss WM. On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902;28:220-231.
8. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Normes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
9. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans-a review of measurement methods. *Physiol Meas* 1998;19:305-338.
10. Busija DW. Cerebral autoregulation In *The regulation of Cerebral Blood Flow* JW Phillis 1993 pp 45-64.
11. Brierly JE, Brown AW, Excell BJ, Meldrum BS. Brain damage in the Rhesus monkey resulting from profound arterial hypotension. Its nature, distribution and general physiological correlates. *Brain Res* 1969;13:68-100.

12. Brian JE, Faraci FM, Heistad DD. Recent insights into the regulation of cerebral circulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:449-57.
13. Daffertshofer M, Hennerici M. Cerebrovascular regulation and vasoneuronal coupling. *J Clin Ultrasound* 1995;23:125-38.
14. Thomson BG. Regulation of cerebral blood flow by nitric oxide. *J Neurosurg* 1996;84:71-78.
15. Melot C, Berre J. Estimation of CBF at bedside by continuous jugular thermodilution. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1263-70.
16. Strandgaard S, Paulson OB. Regulation of CBF in health and disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:89-93.
17. Sadosima S, Fujishima M et al. Cerebral autoregulation in young spontaneously hypertensive rats. Effect of sympathetic nerves. *Hypertension* 1985;7:392-7.
18. Whalley ET, Wahl M. Cerebrovascular reactivity to angiotensin and angiotensin-converting enzyme activity in cerebrospinal fluid. *Brain Res* 1988;438:1-7.
19. Wolf HG, Lennox WG. Cerebral circulation. The effect on pial vessel of variations in the oxygen and carbon dioxide content of the blood. *Arch Neurol* 1930;23:1097-1120.
20. Netzer N, Werner P et al. Blood flow of MCA with sleep-disordered breathing. *Stroke* 1998;29:87-93.
21. Smielewski P, Czosnyka M et al. Evaluation of the transient hyperemic response test in head injured patients. *J Neurosurg* 1997;86:773-8.
22. Panerai RB, Rennie JM et al. Frequency-domain analysis of cerebral autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Med Biol Eng Comput* 1998;36:315-22.
23. White RP, Markus HS. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke* 1997;28:1340-4.



24. Ursino M, Loddi C et al. Intracranial pressure dynamics in patients with acute brain damage. *J Appl Physiol* 1997;92:1270-82.
25. Junger EC, Newell DW et al. Cerebral autoregulation following minor head injury. *J Neurosurg* 1997;86:425-32.
26. Hakim AM, Shoulgridge EA. Cerebral acidosis in focal ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:115-32.
27. Endo H, Larsen B, Lassen NA. Regional cerebral blood flow alterations remote from the site of intracranial tumors. *J Neurosurg* 1977;46:271-281.
28. Paulson OB. Intracranial Hypertension. *Anesthesiology* 1972;36:1-3.
29. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure, normal values. *J Clin Invest* 1948;27:476-83.
30. Aaslid R, Brubackk A. Accuracy of an ultrasound Doppler servo method for noninvasive determination of instantaneous and mean arterial blood pressure. *Circulation* 1981;64: 753-9.
31. Aaslid R. Cerebral hemodynamics. In. *Transcranial Doppler* 1992 New York Raven pp 49-55.
32. Tiecks FP, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke* 1995;26:1014-19.
33. Blaber AP, Bondar RL et al. Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients. *Stroke* 1997;28:1686-92.
34. Ursino M, Lodi CA. A simple mathematical model of interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol* 1997;82:1256-89.
35. Rollo J. *Cases of diabetes mellitus*. 2nd edn. London, Dilly. 1978;17-62.
36. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 1998;15:97-112. 5

37. Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. In. *Medical Clinics of North America*. 1998;82(4):909-929.
38. Boulton AJM, Ward JD. Diabetic neuropathies and pain. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:917-931.
39. Consensus Report. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1996;19(suppl. 1):72-92.
40. DCCT Trial Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-568.
41. Young MJ, Boulton AJM et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
42. Dyck PJ, Davies JL. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester diabetic neuropathy study cohort. *Neurology* 1997;49:229-239.
43. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46suppl:50-3.
44. Zochodne DW. Diabetic Neuropathies: Future and Mechanisms. *Brain Pathology* 1999;9:369-391.
45. Tesfaye S, Malik RA, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994;37:329-325.
46. Young RJ, Edwing DJ et al. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy. *Clin Sci* 1996;90:183-7.
47. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55(12):1181-1193.
48. Dam SVP, Sweder VAB et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:181-192.



49. Boel E, Semer J et al. Diabetic late complications: will aldose reductase inhibitors of advanced glycosylation endproducts formation hold promise? *J Diab Compl* 1995;9:104-129.
50. Liuzzi FJ, Depto AS. Neuropathy: growth factors and nerve regeneration. In LeRoith D, Taylor SI (eds): *Diabetes Mellitus*. Philadelphia Ranen 1996 pp 766-722.
51. Toyry JP, Niskanen LK et al. Occurrence predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: ten year follow-up from diagnosis. *Diabetes* 1996;45:308-315.
52. Ward JD, Tesfaye S. Pathogenesis of human diabetic neuropathy. In Pickup J, Williams G (eds): *Textbook of Diabetes*. Oxford 1997, pp 49.1-49.19.
53. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289.
54. Boulton AJM. Late sequelae of diabetic neuropathy. In Boulton AJM (ed): *Diabetic Neuropathy* Lancaster 1997 pp63-76.
55. Veves A, Malik RA et al. The relationship between sural morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1991;8:917-921.
56. Edwing DJ. Which battery of cardiovascular autonomic function tests? *Diabetologia* 1990;33:180-181.
57. Ducher M, Cerruti C, Gustin MP. Noninvasive exploration of Cardiac Autonomic Neuropathy, four reliable methods for diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(3):388-393.
58. Floras J, Jones JV et al. Failure of plasma norepinephrine to consistently reflect sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1986;8:641-649.
59. McCall A. The impact of diabetes of CNS. *Diabetes* 1992;41:557-570.

60. De Chiara S, Manchini M et al. Cerebrovascular reactivity by TCD ultrasonography in insulin-dependent diabetic patients. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:111-5.
61. Biessel GJ, Kappelle AC et al. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:643-650.
62. Bishop CR, Powell S et al. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17:913-15.
63. Davis S. TCD Ultrasonography and CBF. In Babikian V, Weschler L (eds) *Transcranial Doppler Ultrasonography* 1993 Mosby pp 69-79.
64. Otis S. Pitfalls in TCD diagnosis. In Babikian V, Weschler L (eds). *TCD Ultrasonography* 1993 Mosby pp 39-50.
65. DeWitt L, Teal PA. TCD: Normal values. In Babikian V, Weschler L (eds). *TCD Ultrasonography*. 1993 Mosby pp 29-38.
66. Dyck PJ, Davies JL et al. Longitudinal assessment of diabetic neuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997;49:229-239.
67. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-18.
68. Larsen FS, Olsen KS et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 1994;25:1985-8.
69. Smielewski P, Czosnyka M et al. Assessment of cerebral autoregulation using carotid artery compression. *Stroke* 1996;27:2197-203.
70. Heistad DD, Kontos HA. Cerebral circulation. In *Handbook of Physiology*. 1983 American Physiological Society pp 137-182.
71. Tietjen CS, Hum PD. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Crit Care Med*. 1996;24:311-22.



72. Newell DW, Weber JB et al. Effect of transient moderate hyperventilation on dynamic cerebral autoregulation after severe head injury. *Neurosurgery* 1996;39:35-44.
73. Muller HR, Aaslid R et al. Flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994;25:1296-7.
74. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982;285:916-18.
75. Schondorf R, Benoit J et al. Cerebrovascular and cardiovascular measurements during neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *Stroke* 1997;28:1564-68.
76. Tiecks FP, Douville C et al. Evaluation of impaired cerebral autoregulation by the Valsalva maneuver. *Stroke* 1996;27:1177-82.
77. Goldstein DS, Holmes C et al. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696-702.
78. Tiecks FP, Lam A et al. Effects of the Valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults. A TCD study. *Stroke* 1995;26:1386-92.
79. Benarroch EE, Chang FLF. Central autonomic disorders. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:39-50.
80. Daffertshofer M, Diehl RR et al. Orthostatic changes of cerebral blood flow velocity in patients with autonomic dysfunction. *J Neurol Scienc* 1991;104:32-8.
81. Zoneraich S, Lodha A et al. Reassessment of circadian profile of blood pressure and heart rate in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Cardiol* 1995;25:95-96.
82. Panerai RB, Kelsall AWR et al. Cerebral autoregulation dynamics in premature newborns. *Stroke* 1995;26:74-80.
83. Parkhouse N, Benoit J et al. Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathetic foot lesions. *N Engl J Med* 1988;20:1306-9.
84. Middeke M. Synchronized circadian blood pressure rhythm and sympatho-adrenergic activity. *Z Kardiol* 1992;81(suppl):55-58.

85. Watkins PJ, Mackay J et al. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980;92:304-307.
86. Bannister R. Introduction and classification. In *Autonomic failure*. Oxford Med Publications 1992 pp 1-20.
87. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1976;25:748-51.
88. Bennaroch E, Chang FLF. Central Autonomic Disorders. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:39-50.
89. Low PA. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Semin Neurol* 1996;16(2):143-151.
90. Plasckhe M, Trenkwalder P et al. 24h blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Hypert* 1998;14:33-41.
91. Birch AA, Aaslid R et al. Assessment of cerebral autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke* 1995;26:834-7.
92. Mahajan RP, Girling KJ et al. CO₂ and transient hyperemic response. *Anesth Analg* 1998;87:843-49.
93. Kleiser B, Scholl D et al. Doppler CO₂ and Diamox test: Decreased reliability by changes of the vessel diameter? *Cerebrovasc Dis* 1995;5:397-402.
94. Fredman CS, Biermann KM et al. Transcranial Doppler ultrasonography during head-upright tilt-table testing. *Ann Intern Med* 1995;123:848-9.
95. Rosenblum W. Autoregulatory plateau: does it exist? *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:174.
96. Smielewski P, Coznyka M et al. Computerised hyperaemic response test-a method for the assessment of cerebral autoregulation. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:599-611.
97. Levine BD, Giller GA et al. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostasis stress in humans. *Circulation* 1994;90:298-306.



98. Lagi A, Bacalli S et al. cerebral autoregulation in orthostatic hypotension. A TCD study. *Stroke* 1994;25:1771-5.
99. Bouma GJ, Muizelaar JP. Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and impaired autoregulation. *J Neurosurg* 1990;73:368-74.
100. Faracci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral vessels and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 1990;66:8-17.
101. Baumach GL, Faraci FM et al. Effects of local reduction in pressure on endothelium-dependent responses of cerebral arterioles. *Stroke* 1994;25:1456-62.
102. Brian JE, Kennedy RH. Modulation of cerebral arterial tone by endothelium-derived¹¹ relaxing factor. *Am J Physiol* 1993;264:1245-50.
103. Mooridan AD. Diabetic complications of the central nervous system. *Endocr Rev* 1988;9:346-356.
104. Karstrup S, Rossgaard S et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in long term type I diabetic patients, with nephropathy and retinopathy. *Clin Physiol* 1989;6:549-59.

