

Artigo Original de Investigação

Avaliação da circulação intracraniana por Doppler Transcraniano em doentes com lesões cerebrais isquémicas e Diabetes Mellitus

Evaluation of intracranial circulation by Transcranial Doppler in patients with ischemic cerebral lesions and Diabetes Mellitus

Filipa Oliveira^{1*}, Andreia Leal¹, Fátima Soares²

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, filipa.oliveira@cardiocvp.net, andrea.leal@cardiocvp.net

² Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital de Santa Maria, Serviço de Neurologia, Laboratório de Hemodinâmica Cerebral, 1649-035, Lisboa, mariafsoares@hotmail.com

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação de insulina que se apresenta como um fator de risco independente para a doença cerebrovascular, particularmente para o acidente vascular cerebral isquémico (AVCi).

Objetivo: Pretendeu-se com o presente estudo avaliar, numa coorte de doentes com acidente isquémico transitório (AIT) e/ou AVCi o impacto da DM tipo 1 (DMT1) e da DM tipo 2 (DMT2) no desenvolvimento de lesões intracranianas ateroscleróticas, utilizando o Doppler Transcraniano (DTC).

Metodologia: Da população fizeram parte 2984 pacientes, que realizaram DTC em contexto de internamento. Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com AIT/AVCi e DMT1 e DMT2. A amostra em estudo foi constituída por 261 doentes com AIT/AVCi, sendo classificados em dois grupos: um grupo com 35 doentes com DMT1 e outro grupo com 226 doentes com DMT2.

Resultados: Observou-se que a DMT1 apresentou mais alterações na hemodinâmica cerebral em comparação com a DMT2 (51,4% vs 27,0%; $p = 0,0034$), afetando mais o género feminino, que apresenta mais estenoses intracranianas relativamente ao género masculino. Verificou-se também que a DMT1 afetou um maior número de vasos do que a DMT2, e que a artéria cerebral média é a artéria mais lesada. Os pacientes com DMT1 apresentaram um maior número de estenoses graves comparativamente ao grupo com DMT2.

Conclusão: A DM é um importante fator de risco vascular no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas

intracranianas contribuindo para o aparecimento precoce da doença cerebrovascular. Os pacientes com DMT1 apresentaram lesões estenosantes mais graves e multiterritoriais comparativamente ao grupo com DMT2.

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by high glucose levels in the bloodstream, which occurs due to deficient insulin secretion and/or deficient insulin action. It is an independent risk factor for cerebrovascular disease, particularly for ischaemic stroke.

Aim: The aim of the present study was to evaluate, by Transcranial Doppler (TCD), the impact of DM type 1 and type 2 (T1DM and T2DM) in the development of intracranial stenosis in a group of patients with stroke and/or transient ischemic attack (TIA).

Methods: The population included 2984 patients that performed TCD. all patients diagnosed with stroke and/or TIA and T1DM and T2DM were included in the study. A total of 261 patients with stroke and/or TIA were distributed into two groups: one with T1DM (n=35) and the other with T2DM (n=226).

Results: Flow changes in intracranial circulation were more common in T1DM than in T2DM (51,4% vs 27,0%; $p = 0,0034$). T1DM affects principally females, who had more intracranial stenosis compared to males. We also observed that T1DM affected a higher number of vessels in comparison with T2DM and the medial cerebral arteries were the most affected. T1DM patients presented a higher number of serious stenosis relatively to T2DM patients.

Conclusion: DM is an important risk factor in the development of intracranial atherosclerosis and also in the earlier development of cerebrovascular disease and stroke. T1DM had a greater impact in the development of intracranial circulation lesions when compared with T2DM.

PALAVRAS-CHAVE: *Diabetes mellitus tipo 1; diabetes mellitus tipo 2; doppler transcraniano; circulação intracraniana; acidente vascular cerebral.*

KEY WORDS: *Diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; transcranial Doppler; intracranial circulation; stroke.*

Submetido em 25 junho 2015; Aceite em 7 outubro 2015; Publicado em 30 novembro 2015.

* **Correspondência:** Filipa Oliveira.

Morada: 1350-125 Lisboa, Portugal, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** filipa.oliveira@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação de insulina. Embora as etiologias da DM não sejam ainda totalmente compreendidas, alguns dos efeitos nocivos da hiperglicémia são conhecidos, sendo esta uma das grandes causas propulsoras dos processos ateroscleróticos precoces e disfunção endotelial¹⁻³.

A DM apresenta-se como um fator de risco independente para a doença cerebrovascular, particularmente para o Acidente Vascular Cerebral isquémico (AVCi)^{1,3-5}. Tem sido demonstrado por alguns estudos que o risco de AVCi é duas a três vezes superior em doentes diabéticos, apresentando estes pior prognóstico e maior mortalidade, sendo responsável por cerca de 20% do total das doenças cerebrovasculares^{1,6}. Estas são resultado de lesões microvasculares que se manifestam de igual forma

em doentes com DM tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), embora os diversos estudos apontem que as alterações hemodinâmicas significativas são mais comuns na DMT1 (72,5%) relativamente à DMT2 (43,3%)^{1,5}.

Os doentes diabéticos apresentam maior risco aterosclerótico nomeadamente ao nível das artérias intracranianas, atribuindo-se este facto à hiperglicémia, resistência à insulina e hiperinsulinémia. Estes fatores aumentam a incidência de AVCi lacunares silenciosos e enfartes infratentoriais³. Sabe-se que a aterosclerose intracraniana é responsável por cerca de 10% do total das doenças vasculares cerebrais de causa isquémica^{7,8}.

Para a avaliação da circulação intracraniana nestes doentes, o Doppler Transcraniano (DTC) apresenta-se como uma técnica não invasiva, não ionizante, de baixo custo e segura, que correlaciona padrões de fluxo sanguíneo e mudanças de velocidade com o diâmetro arterial. Permite uma determinação temporal da velocidade e espectro de onda do fluxo sanguíneo nas grandes artérias intracranianas da base do crânio⁹. O DTC é considerado um método fiável na deteção das estenoses/oclusões intracranianas, apresenta uma sensibilidade de 70% a 90% e especificidade de 90% a 95% para a circulação anterior, e sensibilidade de 50% a 80% e especificidade de 80% a 96% para a circulação posterior¹⁰. A justificação para esta diferença reside no facto de a circulação vertebro-basilar ter frequentemente variações anatómicas, tornando-se mais difícil o diagnóstico por esta técnica¹¹.

Sabe-se que a DM tem um efeito deletério nas artérias intracranianas, sendo apontado como um dos principais fatores responsáveis pela doença cerebrovascular e pela morbilidade e mortalidade nestes doentes. No entanto, a informação é escassa quando se pretende avaliar este mesmo efeito em cada subtipo DM. Pretendeu-se com o presente estudo avaliar, numa coorte de doentes com AIT e/ou AVCi, o impacto da DMT1 e DMT2 na perfusão cerebral, utilizando o DTC como medida para a doença aterosclerótica.

METODOLOGIA

Da população do presente estudo descritivo observacional, com recolha de dados efetuada retrospectivamente, fizeram parte 2984 pacientes com AVCi, que realizaram DTC em contexto de internamento, no Laboratório de Neurosonologia de um Hospital Central de Lisboa, durante o ano de 2014.

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com AIT/AVCi e que tivessem DMT1 ou DMT2, sendo excluídos todos os pacientes com fibrilhação auricular vaso espasmo arterial, síndrome de vasoconstricção reversível e vasculites do Sistema Nervoso Central.

Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão foi selecionada uma amostra de estudo constituída por 261 pacientes, que foram divididos em dois grupos: um grupo com 35 pacientes com DMT1 (13,4%) e outro grupo com 226 pacientes com DMT2 (86,6%).

Para a avaliação da circulação intracraniana foi utilizado o equipamento DOPPLER TRANSCRANIANO EME-NICOLET TC8080 e sonda de Doppler cego com frequência de 2 MHz. Para o estudo do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas da base do crânio, foram analisadas as velocidades de fluxo sistólicas, médias e diastólicas. O critério para classificação das estenoses intracranianas, neste trabalho, foi apenas baseado na velocidade de pico sistólica pois a mesma segundo Chen e colegas¹² permite a qualificação e quantificação das estenoses intracranianas. Tendo sido definida como estenose ligeira as velocidades sistólicas de 160 cm/s, estenose moderada (200 cm/s) e estenose grave (>280 cm/s)¹².

A análise estatística foi realizada no programa IBM SPSS Statistics version 20.0® e no Microsoft Office Excel 2007®. Para caracterizar a amostra foram utilizadas medidas de estatística descritiva (média e desvio padrão). Utilizou-se o teste do Qui-Quadrado de Pearson para avaliar a existência de diferenças significativas entre os dois grupos em estudo. Foi considerada significância estatística o nível de 5%.

RESULTADOS

A amostra em estudo foi constituída por 261 pacientes dos quais 150 (57,5%) eram do género masculino. A média de idades foi de 71 ± 11 anos, com valores mínimo e máximo de 34 anos e 95 anos, respetivamente.

Foi feita uma análise da nossa amostra quanto aos fatores de risco hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, doença cardíaca e tabagismo. Cerca de 95,4% da amostra apresentava HTA como fator de risco e 72% apresentavam dislipidémia. Relativamente à doença cardíaca, a amostra apresentava um número semelhante de doentes com e sem doença cardíaca (48,3% vs 51,7%). A maior parte da amostra era constituída por doentes não fumadores (79,7%), seguido de 14,2% de doentes ex-fumadores (Tabela 1).

A avaliação por DTC revelou alterações da circulação intracraniana em 79 (30,3%) pacientes da amostra. Os dois grupos de pacientes, com DMT1 e DMT2, foram comparados de modo a verificar qual apresentava alterações mais significativas a nível da perfusão cerebral. A análise estatística revelou um maior número de estenoses intracranianas nos doentes com DMT1 relativamente aos doentes com DMT2 (51,4% vs 27,0%; $p=0,0034$).

No presente estudo relacionou-se cada um dos géneros com o tipo de DM e com a existência ou não de lesões estenosantes nas artérias do Polígono de Willis. Verificou-se que a DMT1 é mais comum no género feminino do que no género masculino (18,0% vs 10,0%), no entanto, a DMT2 surge com uma percentagem superior no género masculino do que no feminino - 90,0% vs 82,0% (Tabela 2).

Em relação às alterações registadas por DTC na circulação intracraniana das grandes artérias da base do crânio, as mulheres foram o grupo com maior incidência de estenose (31,5%), apesar de os homens terem apresentado um valor aproximado (29,3%), não sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 2).

Foi também avaliado o número total de vasos que apresentavam lesões hemodinamicamente significativas, e relacionado com o tipo de DM. Observou-se que a DMT2 afeta um menor número de vasos relativamente à DMT1. Na nossa amostra de pacientes com DMT1, 2,9% dos doentes apresentavam lesão de apenas um vaso, 14,3% apresentavam doença de três vasos e 8,3% dos doentes apresentavam cinco vasos lesados (Tabela 3).

A gravidade da estenose foi avaliada em ambos os subtipos de DM e constatou-se que tanto a DMT1 como a DMT2 apresentavam estenoses de grau ligeiro (66,66% vs 63,00%). No entanto, as estenoses de grau grave foram encontradas numa percentagem superior no grupo de doentes com DMT1 (16,67% vs 9,00%). Foram encontradas oclusões em ambos os tipos de DM (Tabela 4).

Quando se correlacionou a presença da lesão arterial intracraniana com a lateralidade do AVCi, encontrou-se um maior número de AIT/AVCi no hemisfério esquerdo (45%), seguindo-se o AVC do hemisfério direito (37%) e representando o AVCi do território vertebro-basilar 18% do total dos pacientes.

Verificou-se ainda que as artérias intracranianas preferencialmente mais afetadas pela DM foram a Artéria Cerebral Média - ACM esquerda = 49 pacientes e ACM direita = 37 pacientes, seguida da Artéria Cerebral Anterior - ACA esquerda = 18 pacientes e ACA direita = 17 pacientes (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Embora existam poucos estudos que comprovem a associação entre a DM e as alterações na circulação intracraniana, alguns concluem que os doentes com DMT1 apresentam mais estenose e doença cerebrovascular do que os doentes diabéticos não insulino-dependentes. Um dos estudos que encontra esta associação foi realizado por Dikanovic' e colegas¹, no qual foram comparados dois grupos de doentes, um com DMT1 ($n=40$) e outro com DMT2 ($n=60$), tendo os resultados sugerido que as lesões

ateroscleróticas são mais comuns na DMT1 (72,5%) em relação à DMT2 (43,3%).

Da presente investigação demonstrou-se que o género feminino é mais afetado pela DMT1 e apresenta maior número de estenoses enquanto o género masculino é mais afetado pela DMT2, apresentando um menor número de estenoses. Em relação ao género feminino, um estudo comparou o risco de AVCi entre mulheres saudáveis (n=105.247) e mulheres diabéticas (n=11.069), mostrando que o risco era superior em mulheres com DM, sendo que a DMT1 apresentava um risco superior à DMT2⁶.

Relativamente à gravidade da estenose intracraniana, pode verificar-se que os doentes com DMT1 apresentam maior gravidade na lesão aterosclerótica intracraniana, relativamente aos doentes com DMT2. Este facto é apoiado por um estudo realizado por Turan e colegas¹³, em que os doentes com estenoses intracranianas graves são mais comumente doentes com DMT1. No presente estudo, a DM foi responsável por 33% das estenoses na ACM.

Algumas investigações comparam a relação dos tipos de DM com o AVCi, concluindo que a DMT1 apresenta um maior risco de AVCi relativamente à DMT2, embora este último tipo de DM, seja por si só um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença cerebrovascular⁶. Este facto é apoiado por outros estudos que concluem que um doente com DMT2 tem maior probabilidade de desenvolver AVCi lacunares clinicamente silenciosos, e que a DMT1 origina maioritariamente AVCi de maior dimensão, ocorrendo estes últimos 20 anos mais cedo do que o esperado^{3,14,15}.

Outra das premissas desta investigação foi perceber quais as artérias cerebrais mais afetadas pela DM, concluindo-se que as ACM são consideravelmente as artérias mais afetadas por esta doença metabólica, seguindo-se as ACA. Também se concluiu que a ACM esquerda é mais afetada do que a direita, podendo ser o trajeto anatómico do vaso uma das causas apontadas para esta diferença de atingimento. Um estudo realizado por Mazighi e colegas¹⁶, considerando estenoses acima de 30%, descreve que

o vaso mais afetado é a ACM em 28,3% dos casos, sendo este resultado apoiado por Muntean e colegas¹⁴. Outro estudo, embora direcionado exclusivamente para a população chinesa, conclui que a ACM continua a ser a artéria intracraniana mais afetada pela lesão estenótica¹⁷.

Uma das principais limitações do nosso estudo foi o facto de a amostra ser pequena, não se podendo extrapolar os resultados para a população em geral. O tempo decorrido de doença, DM, não foi possível ser avaliado, podendo este fator ser um preditor importante, nomeadamente na avaliação do grau de estenose a desenvolver e qual o timing de cut-off para o aparecimento da mesma. Existe ainda um viés na amostra representativa dos doentes com DMT1 e DMT2, sendo a primeira consideravelmente mais pequena. Este facto pode ser explicado pela precocidade com que a DMT1 (diabetes juvenil) se manifesta e pelo facto de os indivíduos com idade mais avançada com este tipo de DM serem em número consideravelmente menor. Sabe-se também que a DMT2 é muito mais comum e, como tal, existem muito mais indivíduos com este tipo de DM.

CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÃO

A DM apresenta-se como um fator de risco importante no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas intracranianas e contribui significativamente para o aumento precoce de doença cerebrovascular, nomeadamente no desenvolvimento do AVCi.

Na avaliação da hemodinâmica cerebral das grandes artérias da base do crânio em pacientes diabéticos, o DTC demonstrou ser um método não invasivo, seguro e de baixo custo, e com um papel de grande importância na deteção de alterações, nomeadamente nos pacientes com DMT1.

Embora ambos os tipos de DM contribuam para o aparecimento de alterações com significado hemodinâmico na circulação das grandes artérias da base do crânio, a DMT1 apresenta um maior impacto relativamente à DMT2. No entanto, o verdadeiro efeito da DM na perfusão cerebral carece de estudos

de maior dimensão, nomeadamente em pacientes com DMT1.

REFERÊNCIAS

1. Dikanović, Kadojić, Jandrić, Bitunjac, Marijanović. Effect of duration and type of diabetes on cerebral hemodynamics. *Acta clin Croat.* 2002; 41: 11–4.
2. Grundy, Benjamin, Burke, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* [periódico online]. 1999 [citado 2015 Jun 25]; 100: 1134–46. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/100/10/1134.full.pdf+html>
3. Sander, Sander, Poppert. Review: Stroke in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2008; 8: 222–9.
4. Costa. AVC e Diabetes Mellitus: O perfil dos doentes e do AVC [Online]. Tese de Mestrado Integrado em Medicina. Covilhã: Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde; 2009 [citado 2015 Jun 25]. Disponível em: <http://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/903/1/AVC%20e%20DM%20-%20o%20perfil%20dos%20doentes%20e%20do%20AVC.pdf>
5. Káplár, Paragh, Erdei, et al. Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients. *The Journal of Nuclear Medicine* [Online]. 2009 [citado 2015 Jun 25]; 50: 1993–8. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/50/12/1993.full.pdf+html>
6. Janghorbani, Hu, Willett, et al. Prospective study of type 1 and type 2 Diabetes and risk of Stroke Subtypes: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* [Online]. 2007 [citado 2015 Jun 25]; 30: 1730–5. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/7/1730.full.pdf+html>
7. Sarkar, Ghosh, Ghosh, Collier. Role of transcranial doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J.* 2007; 83: 683–9.
8. Banerjee, Moon, Paik et al. Duration of Diabetes and risk of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* [periódico online]. 2012; 43: 1212–7. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/43/5/1212.full.pdf+html>
9. Azevedo. Acidente vascular cerebral isquémico e estenose intracraniana [Online]. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Covilhã: Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde; 2013 [citado 2015 Jun 25]. Disponível em: <http://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1404/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Joana%20Azevedo.pdf>
10. Zétola, Lange. O doppler transcraniano como método complementar diagnóstico e terapêutico. *ComCiência* [periódico online]. 2009; 109. Disponível em: <http://comciencia.scielo.br/pdf/cci/n109/a14n109.pdf>
11. Ghosh, Chattopadhyay, Banerjee, Karmakar, Majumder. Status of carotid intima-media thickness and associated risk factors in diabetic, prediabetic and non-diabetic acute stroke. *JAPI* [periódico online]. 2012 [citado 2015 Jun 25]; 60: 26–32. Disponível em: http://www.japi.org/september_2012/05_oa_status_of_carotid.pdf
12. Chen, Wang, Bai, Lun, Zhang, Xing. The optimal velocity criterion in the diagnosis of unilateral middle cerebral artery stenosis by transcranial doppler. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 69: 81–7.
13. Turan, Makki, Tsappidi, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis. *Stroke* [periódico online]. 2010 [citado 2015 Jun 25]; 41: 1636–40. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/41/8/1636.full.pdf+html>
14. Muntean, Mitrea, Mota, Tudorica. Type 2 Diabetes and its implications in cerebrovascular Disease. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* [periódico online]. 2012 [citado 2015 Jun 25]; 19: 81–8. Disponível em: http://www.jrdiabet.ro/images/review-type_2_diabetes_and_its_implications_in_cerebrovascular_disease.pdf
15. Kothari, Stevens, Adler, et al. UKPDS 60: Risk of Stroke in Type 2 Diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* [periódico online]. 2002 [citado 2015 Jun 25]; 33: 1776–81. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/33/7/1776.full.pdf+html>
16. Mazighi, Labreuche, Gongora-Rivera, Duyckaerts, Hauw, Amarenco. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal Stroke. *Stroke* [periódico online]. 2008 [citado 2015 Jun 25]; 39: 1142–7. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/39/4/1142.full.pdf+html>
17. Thomas, Lin, Lam, et al. Increasing severity of cardiovascular risk factors with increasing middle cerebral artery stenotic involvement in type 2 diabetic chinese patients with asymptomatic cerebrovascular disease. *Diabetes Care* [periódico online]. 2004 [citado 2015 Jun 25]; 27: 1121–6. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1121.full.pdf+html>

Tabela 1 – Factores de risco na amostra.

	Sim	Não	
HTA (%)	95,4	46,0	
Dislipidémia (%)	72,0	28,0	
DC (%)	48,3	51,7	
	Fumador	Não Fumador	Ex-Fumador
Tabagismo (%)	6,1	79,7	14,2
HTA – Hipertensão Arterial; DC – Doença Cardíaca.			

Tabela 2 – Comparação entre género masculino e feminino: tipo de DM e existência de estenose.

	Masculino	Feminino
DMT1 (%)	10,0	18,0
DMT2 (%)	90,0	82,0
p=0,0601		
Normal (%)	70,7	68,5
Estenose (%)	29,3	31,5
p=0,7023		

DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1; DMT2 - Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabela 3 – Número de vasos afetados de acordo com o tipo de DM.

	Número de vasos					
	1	2	3	4	5	6
DMT1 (%)	22,9	2,9	14,3	2,9	8,6	0,0
DMT2 (%)	12,4	6,6	4,4	2,2	0,9	0,4

DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1; DMT2 - Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabela 4 – Graus de gravidade por tipo de DM.

	Ligeiro	Moderado	Grave	Oclusão
DMT1 (%)	66,66	11,11	16,67	5,56
DMT2 (%)	63,00	19,00	9,00	9,00

DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1; DMT2 - Diabetes Mellitus tipo 2.

Tabela 5 – Artérias afetadas pela DM.

Circulação Esquerda				Circulação Direita				
ACA	ACM	ACP	AV	ACA	ACM	ACP	AV	Basilar
18	49	9	11	17	37	8	7	13

ACA – Artéria Cerebral Anterior; ACM – Artéria Cerebral Média; ACP – Artéria Cerebral Posterior; AV – Artéria Vertebral.