


vildagliptin/metformin
ZOMARIST[®]


vildagliptin
JALRA[®]



GRI1511406268

flyingcolours

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών,
Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες
απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αίαντος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659

HJM

HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ματίνα Παγώνη

Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Αντιπρόεδροι

Χαράλαμπος Γώγος

Καθηγητής Παθολογίας
Πάτρα

Απόστολος Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Γενικός Γραμματέας

Ιωάννης Κυριαζής

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας

Στυλιανός Καραταπάνης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Ρόδος

Ταμίας

Ιωάννης Χατζηγεωργίου

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Σύρος

Μέλη

Αχιλλέας Γκίκας

Καθηγητής Παθολογίας
Ηράκλειο, Κρήτη

Σοφία Ζαφειράτου

Παθολόγος
Κεφαλλονιά

Στέφανος Μυλωνάς

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Τρίκαλα

Δημήτριος Παπάζογλου

Καθηγητής Παθολογίας
Αλεξανδρούπολη

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Αθήνα, Ιούνιος 2019

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού (4 τεύχη) ανέρχεται στα 80 ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες, στα 40 ευρώ για Ιατρούς, στα 30 ευρώ για Φοιτητές Ιατρικής, και για το εξωτερικό σε 100 ευρώ.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Κινητό Τηλ.: 6944 304490 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

HJM

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

Ανακοίνωση

Tο Ιατρικό Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» -«**Hellenic Journal of Medicine**» με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ Αριθμός Πρωτ. ΔΥ2α/Γ.Π. 36548 τής 14/4/2003 οι οποίες δημοσιεύθηκαν στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως -**Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003** όπως επισήμως επικαιροποιήθηκαν την 4η Ιουλίου 2018 συμπεριλαμβάνεται στα Κορυφαία Ιατρικά Περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση, στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσεως του κλάδου Ιατρών του Εθνικού Συστήματος Υγείας - Ε.Σ.Υ.



Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

5^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο
Συνεχιζόμενης
Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή συμμετοχή

5th Panhellenic Congress on Continuing Education
in Internal Medicine with International Participation
20 - 24 /2/ 2019
Zappeion Megaron, Athens - Greece
www.imscongress2019.gr

Χορήγηση Πιστοποιητικού
Παρακολούθησης με Μόρια
Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης από
τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

The Congress will be accredited by
the Panhellenic Medical Association
(CME-CPD Credits of Continuing
Medical Education)

20-24 2019
Φεβρουαρίου
Ζάππειο Μέγαρο
Αθήνα

Σε συνεργασία / In collaboration with:
Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος
Hellenic Professional Union of Internists



Υπό την αιγίδα / Endorsed by:



EFIM
www.efim.org



Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
Athens Medical Association



Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος
Panhellenic Medical Association



5^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο
Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην
Εσωτερική Παθολογία
Με διεθνή συμμετοχή

5th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine with International Participation
20 - 24 /2/ 2019, Zappeion Megaron, Athens - Greece

20-24 Φεβρουαρίου 2019
Ζάππειο Μέγαρο, **Αθήνα**

Ευχαριστίες

Οι παρακάτω εταιρίες συνέβαλαν καταλυτικά στην πραγματοποίηση του
5^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία:

AMGEN

aspen
GREECE

AstraZeneca

Bayer

DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ELPEN

GENESIS
pharma

ITF Hellas
Pharmaceuticals

Medtronic

Menarini Hellas

MSD
INVENTING FOR LIFE

NORMA

NOVARTIS

novo nordisk

PETSIAVAS

Pfizer Anti-Infectives

SANOFI

UNI-PHARMA
Pharmaceutical Laboratories S.A.

WinMedica
Serving Health for Life

ΑΝΑΒΙΩΣΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

η Αναγέννηση Α.Ε.
Κέντρο Αποθεραπείας - Αποκατάστασης Θεσσαλονίκης
www.anagennisi-ae.gr

BIANEE A.E.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΙΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

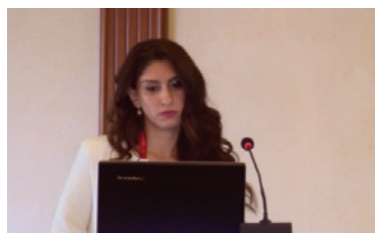
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
www.parisianou.gr • info@parisianou.gr

Lilly
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

Ευχαριστούμε επίσης το βιβλιοπωλείο

ATHENIAN SCIENCE BOOKSTORE
www.perivolaropoulou.gr

5th EFIM Day



Eleni Karlafti
MD, PhD,
Subcommittee of Young
Internists of European
Federation of Internal
Medicine.

H 5th EFIM Day πραγματοποιήθηκε στα Κεντρικά γραφεία της EFIM στις Βρυξέλλες στις 15 Μαρτίου. Ο πρόεδρος της EFIM, Prof. Nicola Montano καλωσόρισε τους συμμετέχοντες και παρουσίασε την επίσημη αναφορά του 2018, σημειώνοντας την διεύρυνση της εταιρείας με νέα μέλη. Συζητήθηκαν επίκαιρα θέματα της Παθολογίας, νέες προοπτικές συνεργασιών, αλλά και ζητήματα σχετικά με το επερχόμενο Ετήσιο Συνέδριο της EFIM, όπου θα πραγματοποιηθεί στην Λισαβόνα 29-31 Αυγούστου 2019.

Κατά την συνεδρίαση των Νέων Παθολόγων της EFIM, πραγματοποιήθηκαν εκλογές για το Διοικητικό Συμβούλιο. Έχουμε την τιμή και την χαρά, να σας ανακοινώσουμε την εκλογή της Ελένης Καρλάφτι στο Διοικητικό Συμβούλιο των Νέων Παθολόγων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας (Subcommittee of Young Internists of European Federation of Internal Medicine), η οποία τα τελευταία έτη εκπροσωπεί επίσημα την Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδας στην EFIM.

Young Internists of
European Federation
Of Internal Medicine,
photo: Tuomas Aro



HJM

HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546 : 07/05/2003

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Fax: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρεία:

“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρείας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas

President and CEO at “VEGA E.C.M. LTD”

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, + 30 210 8037966, Fax: + 30 210 8986265

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής

Ματίνα Παγώνη

Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ. Γεννηματάς

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Α΄ Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Βοηθός Συντάξεως

Ελένη Καρλάφτι

Παθολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Μέλος Διοικητικού Συμβουλίου Νέων Παθολόγων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας

Editor In Chief

Matina Pagoni

Director of Internal Medicine Clinic, Hospital G. Gennimatas, Athens

Managing Editor

Christos Savoroulos

Professor of Internal Medicine, Aristotle University Of Thessaloniki, 1st Propeudeutic Internal Medicine Clinic, AXEPA University Hospital of Thessaloniki.

Assistant Editor

Eleni Karlafti

Internal Medicine Doctor, PhD Aristotle University Of Thessaloniki, AXEPA University Hospital of Thessaloniki, Subcommittee Member of Young Internists of European Federation of Internal Medicine.

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού: Ανθή Παν. Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966 **Βιβλιογραφική Ενημέρωση** Τζόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημιακός Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ. Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων** Αποστολοπούλου Μάρθα (Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Θεμάτων Ειδικότητας** Αλ. Μουρουγιάκης (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων** Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα) **Επιμέλεια Θεμάτων Συναφών Ειδικοτήτων** Κανελλός Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1 Eurocent **ΕΤΗΣΙΟΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€ Ιδρύματα - Εταιρείες 80€, Συνδρομές εξωτερικού 100€**

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com. Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού “H J M” καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρείας “VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.”: www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.
©2019 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE**

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη
Τηλ: 2316012754 – Fax: 2316012754
Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλφαβητικώς

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ
ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

Πρόεδρος

Ματίνα Παγώνη

Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.

Αθήνα

Αντιπρόεδροι

Χαράλαμπος Γώγος

Καθηγητής Παθολογίας

Πάτρα

Απόστολος Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας

Θεσσαλονίκη

Γενικός Γραμματέας

Ιωάννης Κυριαζής

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.

Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας

Στυλιανός Καραταπάνης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.

Ρόδος

Ταμίας

Ιωάννης Χατζηγεωργίου

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.

Σύρος

Μέλη

Αχιλλέας Γκίκας

Καθηγητής Παθολογίας

Ηράκλειο, Κρήτη

Σοφία Ζαφειράτου

Παθολόγος

Κεφαλονιά

Στέφανος Μυλωνάς

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.

Τρίκαλα

Δημήτριος Παπάζογλου

Καθηγητής Παθολογίας

Αλεξανδρούπολη

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας

Θεσσαλονίκη

Αθήνα 15/5/2019

ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΕΠΕΙΓΟΝ

Προς: Το Γενικό Γραμματέα του Υπουργείου Υγείας
κ. Γεώργιο Γιαννόπουλο

**Θέμα: «Συμμετοχή της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε)
στην Επιτροπή κατάρτισης του θεσμικού πλαισίου για την
οργάνωση της αντιμετώπισης των Αγγειακών Εγκεφαλικών
Επεισοδίων στα Νοσοκομεία»**

Αξιότιμε κύριε Γενικό Γραμματέα,

Ενημερωθήκαμε ότι είχατε συνάντηση για την οργάνωση ομάδων αντιμετώπισης των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΑΕΕ) στα Νοσοκομεία και αποφασίστηκε η συνάντηση της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Εταιρείας Επεμβατικής Ακτινολογίας και στη συνέχεια η δημιουργία επιτροπών που θα καταρτίσουν το αντίστοιχο θεσμικό πλαίσιο το οποίο θα υπογραφεί από τον Υπουργό Υγείας.

Διαπιστώσαμε ότι η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ), δηλαδή οι Παθολόγοι, δεν συμμετέχουν σε αυτήν την Επιτροπή, ενώ γνωρίζετε πάρα πολύ καλά ότι το 80% των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στα Νοσοκομεία αντιμετωπίζονται στις Παθολογικές Κλινικές.

Εμείς πιστεύουμε ότι μπορούμε να προσφέρουμε στο έργο σας και παρακαλούμε να συμπεριληφθούν στην Επιτροπή και Παθολόγοι οι οποίοι και αντιμετωπίζουν τα ΑΕΕ στα Νοσοκομεία.

Θεωρούμε ότι θα υπάρξει μια δημιουργική συνεργασία με όλους τους φορείς στο θέμα αυτό.

Με εκτίμηση

Για το Διοικητικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος

Ματίνα Παγώνη

Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος,
Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Π.Ι.Σ.,
Πρόεδρος ΕΙΝΑΠ

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρούφαλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,

Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,

Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και

Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

Ιωάννινα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου

Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου

Αθηνών, Αθήνα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology ,

Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry,

University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,

Θεσσαλονίκη

Μαλιτζός Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου

Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and

Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School,

Cambridge, U.S.A.

Μπλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

Ιωάννινα

Bakris George

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH

Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago

Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου

Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού

Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου

Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου

Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου

Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology,

Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle,

United Kingdom

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και

Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University

Hospital Basel, Switzerland

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου

Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου

Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE**

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη
Τηλ: 2316012754 – Fax: 2316012754
Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480
Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
e-mail: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ. 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ: 2310 994770 Fax: 2310994773
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

HELLENIC PROFESSIONAL UNION OF INTERNISTS (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Αντιπρόεδροι	Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα Απόστολος Χατζητόλιος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας	Ιωάννης Κυριαζής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας	Στυλιανός Καραταπάνης Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας	Ιωάννης Χατζηγεωργίου Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη	Αχιλλέας Γίκας Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη Σοφία Ζαφειράτου Παθολόγος, Κεφαλλονιά Στέφανος Μυλωνάς Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα Δημήτριος Παπάζογλου Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη Χρήστος Σαββόπουλος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Ανδρέας Πάγκαλης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Αθήνα
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος Ελεύθερος Επαγ/τίας, Καρδίτσα
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Ηλίας Τσέρκης Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ρόδος
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Μάριος Πυρπασόπουλος Ελεύθ. Επαγ/ματίας Χαλκιδική
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Αντώνιος Αντωνιάδης Ελεύθ. Επαγ/τίας Αθήνα
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης Πανεπιστημιακός, Αθήνα

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε. | ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ Ομάδα Εργασίας Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευμένων
ΣΚΟΥΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό
ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Περιοδικού
ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ομάδα Εργασίας Γηριατρικής
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ομάδα Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης
ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ Ομάδα Εργασίας Δυσλιπιδαιμιών
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ Ομάδα Εργασίας Σακχαρώδη Διαβήτη
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ Ομάδα Εργασίας Παχυσαρκίας – Καπνίσματος – Διαταραχών Ύπνου
ΞΑΝΘΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ Ομάδα Εργασίας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων
ΨΩΜΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Ομάδα Εργασίας Λοιμώξεων
ΜΠΟΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ (ΝΟΤΑ) Ομάδα Εργασίας Ανοσολογίας – Ρευματικών Νοσημάτων
ΣΙΝΑΚΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων Ήπατος
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ Ομάδα Εργασίας Αγγειολογίας – Υπερήχων
ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΘΑ Ομάδα Εργασίας Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή, Μπετίνα Κρουμπολής, Δημήτριος Αλεγκάκης, Σοφία Διαμαντίδου
Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν. Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη, Ξενοφών Κροκίδης, Ηρακλής Τσανεκίδης, Μάρθα Αποστολοπούλου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΓΡΑΦΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Αθήνα 23-5-2019
Αρ. Πρωτ.: Γ.Π. 38740, 38756, 38769

Ταχ. Δ/ση : Αριστοτέλους 17
Ταχ. Κώδικας : 101 87 - Αθήνα
Τηλέφωνο : 210-5202560
210-5202570
Fax : 210-5202075
E-mail : secretary.gen-sec@moh.gov.gr

ΠΡΟΣ: ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

ΘΕΜΑ: «Διαχείριση εγκεφαλικών επεισοδίων»

Αξιότιμοι συνάδελφοι,

Σχετικά με το ζήτημα της δημιουργίας υπηρεσιών σε Νοσοκομεία του ΕΣΥ για την διεπιστημονική διαχείριση περιστατικών εγκεφαλικών επεισοδίων και στη συζήτηση που έγινε μεταξύ του Γενικού Γραμματέα του Υπουργείου Υγείας και της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας (Ε.Α.Ε.), σας ενημερώνουμε ότι η συζήτηση αφορούσε στην κατάθεση προφορικών απόψεων της Ε.Α.Ε., σχετικά με τη δημιουργία διεπιστημονικών μονάδων/ομάδων επείγουσας θεραπευτικής παρέμβασης (θρομβόλυση) ισχαιμικών επεισοδίων (και όχι συνολικά στη διαχείριση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων) σε μεγάλα Νοσοκομεία της χώρας.

Συμφωνώντας κατ' αρχήν με την ανάγκη δημιουργίας τέτοιων μονάδων/ομάδων, η δέσμευσή μας ήταν ότι θα αποσταλεί ερώτημα στο Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), προκειμένου να ενημερωθούμε αν υπάρχουν αντίστοιχες γνωμοδοτήσεις ή εισηγήσεις από τις Ομάδες Εργασίας ή από τις Επιστημονικές Εταιρείες.

Με εκτίμηση,
Ο ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ
Κ.Θ.Δ.
ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

Α. ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**
Μαιάνδρου 23 - Τ.Κ. 115 28 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Ν. Τεντολούρη
(e-mail: info@hsintmed.gr, hsintmedicine@gmail.com)
- ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ**
Ερμού 57, 3^{ος} όροφος - Τ.Κ. 546 36 Θεσσαλονίκη
Υπόψη Προέδρου κ. Μ. Παγώνη
(e-mail: info@epe.edu.gr)
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**
Καυκάσου 8, Τ.Κ. 113 62 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Κ. Πετροπούλου
(e-mail: info@eefiap.gr)
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**
Ποταμιάνου 6, Τ.Κ. 115 28 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Ι. Γουδέβενο
- ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ**
Μαιάνδρου 23, Τ.Κ. 115 28 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Κ. Βέμμο
(e-mail: info@stoke.gr)
- ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ**
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΒΙΟΠΟΛΙΣ
Τ.Κ. 411 10 Λάρισα
Υπόψη Προέδρου κ. Ε. Τούλη
(e-mail: eepe2014@gmail.com)

Β. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ

- ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΥΓΕΙΑΣ (ΚΕ.Σ.Υ.)**
Μακεδονίας 6-8, Τ.Κ. 104 33 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Κ. Μάρκου
(e-mail: gram.kesy@moh.gov.gr)
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**
Αλκμάνος 10, Τ.Κ. 115 28 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Ν. Γρηγοριάδη
(e-mail: info@jneurology.gr)
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ**
Παπαδιαμαντοπούλου 20, Τ.Κ. 115 28 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Η. Μπρούντζο
(e-mail: eeaa.grammateia@gmail.com)
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ**
Π. Κυριακού 21, Τ.Κ. 115 21 Αθήνα
Υπόψη Προέδρου κ. Ι. Τσιτουριδη
(e-mail: info@helrad.org)

Γ. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:
Γραφείο Γενικού Γραμματέα



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Research
1 Resource in Finding a Sponsor**



**Mr. Dimitrios Gkrillas
Founder - Owner**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

	<p>ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ</p>
<p>Τ.122 ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2019</p>	<p>90-91 Άρθρο Σύνταξης, Ιατρική Εκπαίδευση Ματίνα Παγώνη</p> <p>93-100 Διαφορική διάγνωση Παροδικών Ισχαιμικών Εγκεφαλικών Επεισοδίων. Κωνσταντινίδης Γ.</p> <p>101-107 Η συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού για τη διάγνωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας Θεανώ Πενλίογλου</p> <p>108-112 Ο ρόλος των λιπιδίων στην παθοφυσιολογία της νευροπάθειας του περιφερικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος και στην καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου1. Μία πιλοτική μελέτη Τριαντάφυλλος Διδάγγελος</p> <p>113-119 Μελέτη Νοσοκομειακής Θνητότητας και Αναπηρίας των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στη Δράμα Ανδρέας Ξάνθης</p> <p>120-122 Χορήγηση ορών στην οξεία φάση του ΑΕΕ Κωνσταντίνος Νατσής</p> <p>123-124 Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</p> <p>126 Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες</p>
	<p>REVIEW ARTICLES</p>
<p>N.122 APRIL-JUNE 2019</p>	<p>90-91 Editorial, Medical Education Matina Pagoni</p> <p>93-100 Differential Diagnosis of Transient Ischemic Attack. A Review of the Literature Konstantinidis G</p> <p>101-107 Corneal confocal microscopy of the human eye for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy Theano Penlioglou</p> <p>108-112 The role of lipids in the pathophysiology of peripheral and autonomic nervous system neuropathy and in cardiac function in patients with type 1 diabetes mellitus. A pilot study Triantafillos Didagelos</p> <p>113-119 Drama Stroke Study Adreas Xanthis</p> <p>120-122 Serum administration in the acute phase of stroke Konstantinos Natsis</p> <p>123-124 International Medicine Review</p> <p>126 Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties</p>

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Tο παρόν τεύχος αποτελεί την αρχή μιας προσπάθειας για βελτίωση της σύνθεσης, αλλά και της ύλης της Ελληνικής Ιατρικής Επιθεώρησης, που αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδας (ΕΠΕ). Όπως θα διαπιστώσετε, υπάρχουν μεταβολές τόσο στην καινοτομία, όσο και στην θεματολογία των άρθρων που δημοσιεύονται, ενώ ανανεώθηκε τόσο η Συντακτική Επιτροπή, όσο και το σύνολο των Αξιολογητών (Κριτών).

Στην καινούρια αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους Συνάδελφους που ανταποκρίθηκαν θετικά στην επιστολή πρόσκλησή μας, να συνεισφέρουν στην προσπάθεια αυτή αναμόρφωσης του περιοδικού και να παρακαλέσω και όσους ακόμη δεν έχουν ενεργοποιηθεί να το πράξουν, έτσι ώστε πολύ σύντομα να εντάξουμε το περιοδικό μας στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του pubmed.

Στο παρόν τεύχος δημοσιεύονται δύο άρθρα ανασκόπησης, ένα αναφορικά με την διαφορική διάγνωση των παροδικών ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών και ένα δεύτερο αναφορικά με τη συμβολή της συνεσιακής μικροσκοπίας του κερατοειδούς χιτώνα στην διάγνωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Δημοσιεύεται επίσης, πρωτότυπη εργασία με συμμετοχή συναδέλφων από διακεκριμένο κέντρο του εξωτερικού, στο πεδίο του Σακχαρώδη Διαβήτη (πilotική μελέτη), αναφορικά με τον ρόλο των λιπιδίων στην παθοφυσιολογία της διαβητικής νευροπάθειας και της δυσαιμονομίας σε διαβητικούς τύπου 1. Πρωτότυπη μελέτη καιαγραφής της νοσοκομειακής θνητότητας και αναπηρίας των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων από Παθολογική κλινική επαρχιακού Νοσοκομείου, αναδεικνύει τον ρόλο και τη συμβολή του Παθολόγου, σε συνεργασία με άλλες ειδικότητες, όπως Νευρολόγους και Ακτινολόγους, στην αντιμετώπιση ασθενών με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο στην οξεία φάση, αλλά και στην νοσηλεία τους γενικότερα. Τέλος, ως συναφής θεματολογία, ακολουθεί και βραχεία ανα-

σκόπηση-σολιασμός συναδέλφων Νευρολογικής Κλινικής επαρχιακού Νοσοκομείου, αναφορικά με την χορήγηση ορών στην οξεία φάση ενός Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.

Η ύλη του εν λόγω τεύχους συμπληρώνεται από αναφορά στην 5η Ημέρα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας (5th EFIM Day), δύο επιστολές-επισημάνσεις/διαμαρτυρία της Προέδρου για την έλλειψη αναφοράς στο ρόλο του Παθολόγου σε ότι αφορά τον σχεδιασμό του Υπουργείου Υγείας μονάδων νοσηλείας ασθενών με οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (Stroke unit) και απαντητική/διευκρινιστική επιστολή του Γενικού γραμματέα του Υπουργείου Υγείας, επί του θέματος αυτού, που εν πρώτοις επαναφέρει τα πράγματα στην ορθή τους βάση. Επιπρόσθετα, στα πλαίσια ενημέρωσης των Συναδέλφων δημοσιεύονται προσεχώς επισημοτικά Συνέδρια και Διημερίδες στο πεδίο της Παθολογίας, με κυριότερο το Ετήσιο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας (European Federation of Internal Medicine – EFIM) στην Λισαβόνα, στις 29-31 Αυγούστου, όπου καλό θα είναι η Εταιρεία μας να εκπροσωπηθεί από όσο το δυνατόν περισσότερους Συνάδελφους, με ενεργό συμμετοχή τους, με την αποστολή εργασιών.

Με εκτίμηση
Για το Διοικητικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος
Δρ. Παγώνη Ματίνα

Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος
Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α «Γ.Γεννηματάς»
Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας Πειραιά - Ε.Ι.Ν.Α.Π.
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ.

ΠΕΡΙΜΕΝΩ ΚΤΧ

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Διαφορική διάγνωση Παροδικών Ισχαιμικών Εγκεφαλικών Επεισοδίων.



Κωνσταντίνος Γ

Κωνσταντίνος Γ.¹, Τέγος Θ.¹, Ξέρρας Χρ.¹, Παντελής Δ.³, Καϊάφα Γ.², Μαργαρίτη Ε.², Χατζόπουλος Γ.², Καρλάφτη Ε.², Σαββόπουλος Χρ.², Χατζητόλιος Απ.², Τσολάκη Μ.¹

1. Α΄ Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ,
2. Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
3. Απόφοιτος Τ.Ε.Φ.Α.Α., MSc Πανεπιστήμιου Μακεδονίας

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Γ. Κωνσταντίνος

Α΄ Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Π.Γ.Ν Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Τηλ .: 2313 303110

Περίληψη

Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (Π.Ι.Ε.) ορίζεται σαν ένα συμβάν εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων, με διάρκεια μέχρι 24 ώρες, δυνατόν να βλάψει τον αμφιβληστροειδή, τον εγκέφαλο και τον Νωτιαίο Μυελό. Οι προεξάρχοντες παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των Π.Ι.Ε είναι είτε ο εμβολισμός, είτε η υποαιμάτωση από κριτικές στενώσεις της καρωτίδας αρτηρίας ή των εγκεφαλικών αγγείων. Βιβλιογραφικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι, έως και 60% των ονομαζόμενων Π.Ι.Ε τελικά δεν είναι Π.Ι.Ε. Συχνές αιτίες μимητικών επεισοδίων των Π.Ι.Ε είναι: ημικρανιακή αύρα, επιληπτική κρίση, συγκοπή, ιλιγγική συνδρομή, παροδική σφαιρική αμνησία, υπαρανοειδείς μικροαιμορραγίες στην αμυλοειδίωση, δομικές βλάβες του εγκεφάλου, παροξυσμικά φαινόμενα επί απομυελίνωσης και υστερικόμορφη κατάσταση στο πλαίσιο αγνώστου διαταραχής. Επίσης περιγράφονται Π.Ι.Ε επεισόδια που εκδηλώνονται με άτυπη εικόνα η οποία δεν παραπέμπει σε αγγειακό συμβάν, όπως Π.Ι.Ε με έκπτωση επιπέδου συνειδήσεως ή άλλα συμπτώματα του στελέχους, το σύνδρομο προειδοποίησης της έσω κάψας, οι δυσκινησίες των άκρων λόγω στελεχιαίας ισχαιμίας, και τα αιμοδυναμικά Π.Ι.Ε της πρόσθιας κυκλοφορίας.

Differential Diagnosis of Transient Ischemic Attack. A Review of the Literature

Konstantinidis G¹, Tegos T¹, Xerras C¹, Pantelis D³, Kaiafa G², Margariti E², Chatzopoulos G², Karlafti E², Savopoulos C², Hatzitolios A², Tsolaki M¹

1. G1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki "ΑΗΕΡΑ"
2. 1st Propaedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki "ΑΗΕΡΑ"
3. Trainer, MSc University of Macedonia

Summary

Transient ischemic attack (TIA) is defined as a transient episode of neurologic dysfunction caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia, without acute infarction. TIA are caused by one of several pathophysiologic processes involving the blood flow of the brain, these are either embolic, or from inadequate cerebral blood flow due to decreased perfusion pressure or from severe internal carotid artery stenosis or intracranial vessel stenosis. Literature reveals that, up to 60% of named TIA, finally aren't TIA. The most common causes of TIA mimics are: migraine aura, seizures, syncope, vertigo, transient global amnesia, subarachnoid microhemorrhage in cerebral amyloid angiopathy, structural brain damage, paroxysmal phenomenon such as in demyelinating conditions or hysteria due to generalized anxiety disorder. Also it mentioned TIA conditions with atypical manifestations, such as TIA with decreased level of consciousness, pontine warning syndrome, capsular warning syndrome, limb dyskinesia due to brainstem ischemia, and hemodynamic anterior circulation TIA.

Ορισμός και αιτιοπαθογένεια

Το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (Π.Ι.Ε.) ορίζεται σαν ένα συμβάν εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων και σημείων, με διάρκεια το μέγιστο 24 ώρες και το οποίο δυνατόν να βλάψει τον αμφιβληστροειδή, τον εγκέφαλο και τον Νωτιαίο Μυελό.

Η αιτιοπαθογένεια του Π.Ι.Ε., ως επί το πλείστον είναι εμβολική, χωρίς να αποκλείεται και η αιμοδυναμική του φύσης. Κατά βάση αναφορά γίνεται σε ισχαιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις το Π.Ι.Ε., δυνατόν να προκαλέσει έμφρακτο στη Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου. Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν αυτός ο συνδυασμός (κλινικός και απεικονιστικός) πράγματι καλύπτει τον ορισμό του Π.Ι.Ε. Κατά βάση το Π.Ι.Ε., είναι μια κλινική διάγνωση και απομένει σε μελλοντικές μελέτες το ερώτημα του εάν ο συνδυασμός του κλινικού ευρήματος και του ευρήματος της μαγνητικής τομογραφίας συνιστά ιδιαίτερη οντότητα, με ιδιαίτερα προγνωστικά χαρακτηριστικά, όσον αφορά την μελλοντική πρόκληση ενός μόνιμου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Α.Ε.Ε.).^{1,2} Αναφορικά με την παθοφυσιολογία των Π.Ι.Ε. οι προεξάρχοντες μηχανισμοί είναι ο εμβολισμός (από την καρδιά, το αορτικό τόξο, την καρωτίδα ή τις αθηρωματικές βλάβες των εγκεφαλικών αγγείων), είτε η υποαιμάτωση από κριτικές στενώσεις της καρωτίδας αρτηρίας είτε των εγκεφαλικών αγγείων. Ο εμβολισμός, όσον αφορά τις εκδηλώσεις του Π.Ι.Ε. δυνατόν να βλάψει πολλές και διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, ενώ η υποαιμάτωση δημιουργεί Π.Ι.Ε. συνήθως στην ορθία στάση και πάντοτε σε μια περιοχή του εγκεφάλου. Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την εκδήλωση, τη διάρκεια και τη βαρύτητα των Π.Ι.Ε. είναι η παράπλευρη κυκλοφορία, το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς, η αρτηριακή

πίεση και η οξυγόνωση του αίματος καθώς επίσης και το ιξώδες του αίματος. Η διάγνωση των Π.Ι.Ε. στηρίζεται στην κλινική εκτίμηση⁴⁻⁷.

Σωματική άσκηση και Π.Ι.Ε.

Η σωματική άσκηση συνήθως συνδέεται με την αποφυγή ΑΕΕ αν και δεν είναι ξεκάθαρο αν κάποια είδη της ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΑΕΕ⁸. Έρευνες αναφέρουν ότι ο κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων μετά από μέτριας ή μεγάλης έντασης σωματικής άσκησης δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, ενώ ερευνητές αναφέρουν ότι η σωματική άσκηση μπορεί να πυροδοτήσει υπαρορανοειδή αιμορραγία ακόμα και σε ανθρώπους που ασκούνται τακτικά⁹⁻¹².

Ο αυξημένος κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων ακόμη και Π.Ι.Ε., μπορεί να αποδοθεί σε έναν αριθμό μηχανισμών που κινητοποιείται με τη φυσική δραστηριότητα, καθώς αυτή αυξάνει τη δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος μειώνοντας αυτή του Παρασυμπαθητικού και προκαλώντας αιμοδυναμικό στρες και αυξημένη αρτηριακή πίεση^{8,13}.

Επικινδυνότητα για μόνιμο εγκεφαλικό μετά από Π.Ι.Ε.

Μια μελέτη κατέδειξε ότι τα μόνιμα ΑΕΕ σε ποσοστό 15-30% έχουν ως προηγούμενο επεισόδιο ένα Π.Ι.Ε. συνήθως την ίδια μέρα¹⁴. Μια μετανάλυση κατέδειξε ότι η συγκεντρωτική πιθανότητα για μόνιμο ΑΕΕ μετά από Π.Ι.Ε. εντός 7 ημερών, είναι 5,2%¹⁵.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης για μόνιμο ΑΕΕ είναι μέγιστος εντός των πρώτων 24 ωρών¹⁶ γεγονός που υπογραμμίζει την σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης του Π.Ι.Ε.^{17,18}. Το

σκορ ABCD2 (Σχήμα 1) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο το οποίο μπορεί να προδικάσει την εμφάνιση μόνιμου ΑΕΕ επί παρουσίας Π.Ι.Ε.³. Δυστυχώς δεν εφαρμόζεται πάντοτε στην κλινική πράξη κι επίσης η ωφελιμότητά του είναι μέγιστη όταν εφαρμόζεται από Νευρολόγους κι από Παθολόγους που έχουν ενδιαφέρον στο ΑΕΕ (απαιτείται η διαφορική διάγνωση του Π.Ι.Ε. από οντότητες που μιμούνται το Π.Ι.Ε.). Οι περιορισμοί του ABCD2 είναι ότι δεν λαμβάνει υπ' όψιν την καρωτιδική νόσο, την επαναληψιμότητα των Π.Ι.Ε. και την παρουσία εμφράκτων στη Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου^{19,20,21}.

Κλινική περιγραφή των Π.Ι.Ε.

Η κλινική εικόνα των Π.Ι.Ε. εξαρτάται από τη περιοχή του εγκεφάλου η οποία παροδικώς δυσλειτουργεί. Σαν παράδειγμα, η αφασία, ή η παροδική μονόπλευρη αμαύρωση υποδηλώνουν βλάβη στις καρωτίδες, ενώ η αμφοτερόπλευρη παράλυση των άκρων, ο ίλιγγος η ημιοψία και η διπλωπία προδηλώνουν βλάβες του σπονδυλοβασικού συστήματος.

Επίσης τα πολλαπλά επαναλαμβανόμενα συμπτώματα με στερεότυπη εμφάνιση παραπέμπουν σε νόσο των μικρών αγγείων μέσα στο πλαίσιο των κενοχωριωδών Π.Ι.Ε. Η εμφάνιση μεμονωμένης βλάβης με παροξυσμικό τρόπο, όπως μεμονωμένος ίλιγγος, μεμονωμένη δυσαρθρία, στο πλαίσιο ενδεχόμενου σπονδυλοβασικού Π.Ι.Ε. κατευθύνουν σ' άλλα αίτια πριν τεθεί η διάγνωση του Π.Ι.Ε.¹⁸.

Βασικό στοιχείο στη διάγνωση του Π.Ι.Ε. (πιν. 1), είναι η αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων και η γρήγορη εγκατάσταση του μέγιστου κλινικού ελλείμματος αλλά η αρχή αυτή δεν δύναται να

διαφοροδιαγνώσει το Π.Ι.Ε. από τις οντότητες που το μιμούνται^{18,20}. Τα Π.Ι.Ε. είναι σπάνια σε νεαρά άτομα χωρίς αγγειακούς παράγοντες, ενώ τα συγκοπικά επεισόδια είναι πιο συχνά στις γυναίκες ενώ οι επιληπτικές κρίσεις δεν παρουσιάζουν διαφοροποίηση στην εκδήλωση ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Βεβαίως και επιληπτικές κρίσεις και συγκοπικά επεισόδια συμβαίνουν σ' όλες τις ηλικίες, αλλά η υποκείμενη αιτία διαφέρει. Τα Π.Ι.Ε. είναι πιο συχνά στους άνδρες, ειδικά σε νεότερες ηλικίες, αλλά η διαφορά αυτή υπέρ των ανδρών ελαττώνεται μετά την εμμηνόπαυση στη γυναίκα. Αναφορικά με τη φύση των κλινικών φαινομένων σε έδαφος Π.Ι.Ε. χαρακτηρίζονται θετικά, όπως για παράδειγμα εμφάνιση χρωμάτων στο οπτικό πεδίο ή ζικ-ζακ γραμμών ή πόνου και παραισθησιών ή ακούσιων κινήσεων) και ως αρνητικά όπως αμαύρωση, κώφωση, υπαισθησία, αδυναμία.

Στην πλειονότητά τους οι επιληπτικές κρίσεις και ημικρανιακές αύρες εκδηλώνονται με θετικά φαινόμενα, ενώ τα Π.Ι.Ε. με αρνητικά φαινόμενα. Ο κανόνας όμως αυτός έχει εξαιρέσεις. Οι επιληπτικές κρίσεις σπάνια δημιουργούν πάρεση από την αρχή. Η πάρεση σ' έδαφος επιληπτικής κρίσης βέβαια, είναι το πιο συνηθισμένο φαινόμενο ως μετακριτική εκδήλωση. Ώς εκ τούτου απαιτείται οπωσδήποτε Νευρολογική εκτίμηση στη διάγνωση των Π.Ι.Ε.

Όσον αφορά με τα οπτικά φαινόμενα, η μονόπλευρη απώλεια της όρασης παραπέμπει σε καρωτιδική νόσο, ενώ η αμφοτερόπλευρη σε σπονδυλοβασική νόσο. Τις περισσότερες φορές ζητείται από τον ασθενή να κλείσει διαδοχικά το ένα και το άλλο μάτι για να διαπιστωθεί εάν γίνεται αναφορά π.χ. σε αριστερή παροδική αμαύρωση ή σε αριστερή ημιοψία.

Η παροδική διαταραχή του λόγου συνιστά μια πρόκληση όσον αφορά τη διάγνωση του Π.Ι.Ε. Είναι μεγάλης σημασίας η διαφοροδιάγνωση μεταξύ δυσφασίας (μεταβολή του περιεχομένου του λόγου και της σύνταξης) και δυσαρθρίας (επιβράδυνση του λόγου και διαταραχή άρθρωσης), καθώς αυτή θα καθορίσει την αρτηριακή κατανομή που συνδέεται με το Π.Ι.Ε. και κατά συνέπεια τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Στην πράξη ο διαχωρισμός αυτός είναι δύσκολος.

Παροδική διαταραχή της γραφής είναι δυνατόν να συνιστά Π.Ι.Ε. Σε παλαιότερους καιρούς η διαταραχή αυτή ήταν δύσκολο να αναγνωρισθεί, σήμερα όμως ειδικά με τη χρήση των κινητών τηλεφώνων, και ειδικότερα με την αποστολή μηνυμάτων η αναγνώριση αυτού του φαινομένου είναι ευκολότερη.

Τα συμπτώματα του Π.Ι.Ε. έχουν αιφνίδια έναρξη και σταδιακή αποδόμηση. Αντίθετα η ημικρανιακή αύρα έχει μια σταδιακή εγκατάσταση. Ως παράδειγμα τα Π.Ι.Ε. είναι δυνατόν να προκαλέσουν μια ημιπαισθησία προσβάλλοντας την ίδια χρονική στιγμή όλο το ημιμόριο του σώματος, είτε αμαύρωση, ενώ η ημικρανιακή αύρα δημιουργεί ημιπαισθησίες περιπατητικού χαρακτήρα, είτε ένα σκότωμα σε κάποιο σημείο του οπτικού πεδίου,

Σχήμα 1.

Παράγοντες κινδύνου (ABCD2 score)	Βαθμοί
A. Ηλικία >65χρ. (Age)	1
B. Αρτηριακή Πίεση Συστολική Αρτηριακή Πίεση >140mmHg ή Διαστολική Αρτηριακή Πίεση >90mmHg	1
C. Κλινικά χαρακτηριστικά Π.Ι.Ε. (Clinical Features) Ημιπάρεση με ή χωρίς διαταραχή λόγου Διαταραχή λόγου χωρίς ημιπάρεση	1 2
D. Διαβήτης (Diabetes)	1
Χαμηλός κίνδυνος: 0-3, Μέτριος βαθμού κίνδυνος: 4-5, Υψηλός κίνδυνος: >6, Υψηλότερο σκορ: 7	

Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι το 35-67% των ασθενών με Π.Ι.Ε., εμφανίζουν αλλοιώσεις στην κατάλληλη θέση του εγκεφάλου, στην ακολουθία διασκέυσης στη Μαγνητική Τομογραφία (DWI-MRI) [22]. Συνήθως οι βλάβες επί της μαγνητικής εκδηλώνονται στα Π.Ι.Ε. μεγάλης διάρκειας. Μια πρόσφατη μελέτη έχει καταδείξει ότι η εμφάνιση αλλοιώσεων στη DWI-MRI επί παρουσίας Π.Ι.Ε. συνιστά δείκτη αυξημένης πιθανότητας για μόνιμο ΙΑΕΕ [21].

το οποίο εξαπλώνεται, π.χ. στην άκρη χείρα με εξάπλωση στη συνέχεια στον βραχίονα, στο κορμό και στο κάτω άκρο. Η εξάπλωση αυτή της κλινικής συμπτωματολογίας στην ημικρανιακή αύρα, δυνατόν να γίνει σε χρονική διάρκεια λεπτών ή και ωρών, ενώ στην επιληπτική δραστηριότητα η αντίστοιχη εξάπλωση επιτελείται εντός δευτερολέπτων.

Η απώλεια συνειδήσεως είναι σπάνια ως εκδήλωση ΠΙΕ, όχι όμως και αδύνατη.

Παροδικά φαινόμενα προκαλούμενα με την παροδική αλλαγή θέσης της κεφαλής συνήθως παραπέμπουν σε αιμοδυναμικά ΠΙΕ τα οποία ως επί το πλείστον προξενούνται από την αλλαγή θέσης της κεφαλής.

Αναφορικά με το στοιχείο της στερεοτυπίας των κλινικών παροδικών εκδηλώσεων, οι επιληπτικές κρίσεις είναι δυνατόν να εμφανίζουν στερεοτυπία, ενώ τα ΠΙΕ, με εξαίρεση τα κενωχω-

ριώδη, συνήθως δεν εμφανίζουν στερεότυπο χαρακτήρα.

Όσον αφορά με τους εκλυτικούς παράγοντες των παροδικών φαινομένων, οι επιληπτικές κρίσεις είναι δυνατόν να προκληθούν από υπέρπνοια, εμπύρετες καταστάσεις, λήψη αλκοόλης ή παράλειψη της αντιεπιληπτικής αγωγής. Τα αιμοδυναμικά ΠΙΕ συνήθως προκαλούνται από απότομη αλλαγή της θέσης της κεφαλής, αμέσως μετά από τη λήψη αντιυπερτασικών σκευασμάτων, τη βρώση μεγάλου γεύματος ή και μετά από ένα θερμό λουτρό. Ο καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως προκαλείται από την αιφνίδια κίνηση της κεφαλής, ενώ τα συγκοπικά επεισόδια είναι δυνατόν να προκληθούν από έντονη συναισθηματική φόρτιση ή και απώλεια υγρών (συνεχείς διαρροϊκές κενώσεις ή έμετοι).

Όσον αφορά με τα συνοδά συμπτώματα, η δόξη της γλώσσας ή οι μυϊκοί πόνοι είναι δείκτες επιληπτικής δραστηριότητας, ο έμετος είναι πολύ συχνός μετά από ημικρανιακή κρίση, λιγότερο

Πίνακας 1.

Διαφορική Διάγνωση ΠΙΕ, επιληπτικής κρίσης και ημικρανιακής αύρας σε σχέση με τις κλινικές τους εκδηλώσεις

ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ	ΠΙΕ	ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ	ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΚΗ ΑΥΡΑ
Έναρξη συμπτωμάτων	Αιφνίδια	Αιφνίδια	Αιφνίδια
Εγκατάσταση σημειολογίας	Ταχεία, Σύγχρονη εμφάνιση (συνήθως κατανομής εγκεφαλικού αγγείου)	Εντός δευτερολέπτων (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη)	Εντός λεπτών ή ωρών. Το ένα σύμπτωμα διαδέχεται το άλλο.
Αποδρομή σημειολογίας	Σταδιακή εντός 24 ωρών	Εντός λεπτών ή ωρών, σπανίως διαρκεί >24ώρες	Εντός 30', σπάνια εντός ώρας
Συνοδά συμπτώματα	Σπάνιες. Κεφαλαλγία, εμετός, αίσθημα ζάλης	Συχνές. Δόξη γλώσσας, μυϊκοί πόνοι, ακράτεια, μετακρτική σύγχυση, κεφαλαλγία, αλαλία	Συχνές. Εμετός, κεφαλαλγία, οπτικές λαμπυρίζοντα σκοτώματα, ζικ-ζακ γραμμές
Στερεοτυπία	Σπάνια (στα κενωχωριώδη)	Σχεδόν πάντα	Συχνά
Εκλυτικοί παράγοντες	Απότομη αλλαγή θέσης της κεφαλής, αμέσως μετά τη λήψη αντιυπερτασικών σκευασμάτων, βρώση μεγάλου γεύματος (για τα αιμοδυναμικά ΠΙΕ)	Υπέρπνοια, εμπύρετο, λήψη αλκοόλης, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, παράλειψη αντιεπιληπτικής αγωγής	Εμπύρετο, έντονη συναισθηματική φόρτιση, κόπωση, αϋπνία, κατανάλωση σκευασμάτων πλούσιων σε τυραμίνη
Απώλεια συνειδήσεως	Σπάνια	Συχνά	Σχεδόν πάντα
Προειδοποίηση	Συνήθως όχι	Συνήθως όχι	Συχνά
MRI	Έως το 40% των ΠΙΕ εμφανίζουν περιοχές υψηλού σήματος στη DWI, ένδειξη ισχαιμίας. Συνυπάρχουν επίσης σημεία χρόνιων ισχαιμικών αλλοιώσεων.	Συνήθως φυσιολογική, εκτός αν υπάρχει μια δομική αιτία για κρίση. Εμμένουσες κρίσεις μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στις T2 & DWI	Συνήθως φυσιολογική. Ίσως υψηλό σήματος εστίες στη T2 & FLAIR
Ηλικία	Σπάνια σε νεαρά άτομα χωρίς αγγειακούς κινδύνους	Σ' όλες τις ηλικίες (διαφέρει η υποκείμενη αιτία)	Νεαρότερες ηλικίες
Προτίμηση Φύλου	Άνδρες (η διαφορά μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες)		Γυναίκες
Φύση των φαινομένων	Συνήθως Αρνητικά (π.χ. ημιπάρεση, αφασία)	Συνήθως θετικά (π.χ. τονικοκλονικοί σπασμοί)	Συνήθως θετικά (π.χ. παραισθησίες)

συχνός μετά από συγκοπική κρίση και σπάνιος μετά από ΠΙΕ ή επιληπτική κρίση. Δυσавтоνομικά φαινόμενα όπως ναυτία, εφίδρωση, ωχρότητα, τάση προς ούρηση ή αφόδευση, συνήθως παραπέμπουν σε συγκοπικές κρίσεις.

Καταστάσεις που μιμούνται τα ΠΙΕ

Ίλιγγος

Μέγιστου κλινικού ενδιαφέροντος είναι η αποσαφήνιση εάν το ανφερόμενο ίλιγγικό επεισόδιο είναι αληθής ίλιγγος ή λιποθυμικό επεισόδιο. Ο ίλιγγος έχει περιτρώφικο χαρακτήρα ο οποίος σαφώς και απουσιάζει από την λιποθυμία. Συνήθως η σπονδυλοβασική ανεπάρκεια συνοδεύεται από επεισόδια ζάλης, θα μπορούσε όμως να δημιουργήσει και επεισόδια ίλιγγου. Στην κλινική πράξη είναι εξαιρετικά δύσκολη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΠΙΕ από το σπονδυλοβασικό σύστημα και αιθουσαίας συμπτωματολογίας. Συνήθως η αμιγής «ζάλη» παραπέμπει σε αιθουσαία βλάβη, ενώ το σπονδυλοβασικό ΠΙΕ απαιτεί την συνύπαρξη ζάλης με άλλα νευρολογικά συμπτώματα και σημεία όπως χιαστί κινητική και αισθητική σημειολογία και συμπτωματολογία, διπλωπία, αμφοτερόπλευρες διαταραχές όρασης κ.α.²⁹.

Ακόμη και για τον πιο έμπειρο κλινικό η διαφοροδιάγνωση αυτή είναι δυσχερής και ενδεχόμενα η χρήση μαγνητικής διαχύσεως (DWI/MRI) με επικέντρωση στο σπονδυλοβασικό σύστημα θα μπορούσε να είναι βοηθητική.

Συγκοπή

Η συγκοπή είναι μια παροδική απώλεια της συνείδησης με απώλεια του μυϊκού τόνου και ταχεία αποκατάσταση, χωρίς εστιακή σημειολογία και συμπτωματολογία. Αμφοτερόπλευρη έκπτωση της όρασης, ή και ακοής είναι δυνατόν να προηγούνται του

συγκοπικού επεισοδίου. Συνήθης αιτία συγκοπικού επεισοδίου είναι: η αγγειοκινητική αστάθεια, η ορθοστατική υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες και σπονδυλοβασική ανεπάρκεια, καθώς και το σύνδρομο του ευερέθιστου καρωτιδικού κόλπου²⁵.

Επιληπτικές κρίσεις. (πιν.1)

Οι γενικευμένες κρίσεις χωρίς πρότερα εστιακά στοιχεία δεν είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από τα ΠΙΕ, εφόσον υπάρχει μαρτυρία τρίτου προσώπου. Στις γενικευμένες κρίσεις με εστιακά στοιχεία η παρουσία μετακρτικής σύγχυσης, κεφαλαλγίας, μη ελεγχόμενων κινήσεων και ακράτειας συνήθως λειτουργούν στο ενάντιο στη διάγνωση του ΠΙΕ²⁰.

Αρνητικά εστιακά φαινόμενα (π.χ. ημιπάρεση) συνηθισμένα σπανιότατα φαινόμενα στο πλαίσιο επιληπτικών κρίσεων, αλλά όχι και ανήκουστα (πιν.1). Αλαλία συνήθως παραπέμπει σε επιληπτική κρίση παρά σε ΠΙΕ. Αδυναμία μετά από επιληπτική κρίση (παράλυση του Todd), και δυσφασία μετά από κρίση υπάγονται στο πλαίσιο των μετακρτικών φαινομένων. Συνήθως η εμφάνιση στερεοτύπων επεισοδίων συνήθως παραπέμπει σε επιληπτική δραστηριότητα, ενώ τα ΠΙΕ εμφανίζουν μια πολυποικίλη φύση. Σαφώς και το ιστορικό της επιληψίας λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη όσον αφορά την διαφοροδιάγνωση ΠΙΕ και επιληπτικού φαινομένου.

Σπανιότατα μια επιληπτική κρίση είναι δυνατόν να αποτελέσει εκδήλωση ενός ΠΙΕ. Στην κλινική πράξη χωρίς να υπάρχει γνώση του προηγούμενου ιστορικού του ασθενούς είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθούν οι δύο κλινικές οντότητες. Συνήθως ο κλινικός Νευρολόγος θα πρέπει να αρχίζει την διαγνωστική του προσέγγιση με γνώμονα το χειρότερο σενάριο για τον ασθενή, δηλαδή το ΠΙΕ.

Δομικές βλάβες στον εγκέφαλο

Οι όγκοι του εγκεφάλου, μπορούν να δημιουργήσουν εστιακά φαινόμενα ως ΠΙΕ, είτε μέσω επιληπτικού μηχανισμού, είτε μέσω του μηχανισμού της ενδοογκικής αιμορραγίας, είτε μέσω ανάπτυξης αγγειογενούς οιδήματος. Η διαφοροδιάγνωση είναι δύσκολη και απαιτείται νευροαπεικόνιση. Κατά παρόμοιο τρόπο αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες μπορούν να προξενήσουν εικόνα ΠΙΕ, λόγω υποκλοπής αίματος ή αιμορραγίας ή θρόμβωσης. Βεβαίως και η αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία είναι δυνατόν να δημιουργήσει εστιακή επιληπτική κρίση.

Παροδική Σφαιρική Αμνησία

Η παροδική σφαιρική αμνησία συνιστά μια σπάνια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια μνήμης επεισοδιακού χαρακτήρα, συνήθως σε άτομα ηλικίας >50. Συνήθως τα συμπτώματα διαρκούν αρκετές ώρες μετά την παρέλευση των οποίων ο ασθενής δεν έχει ανάμνηση του γεγονότος, ενώ κατά τη διάρκεια

Πίνακας 3.

Καταστάσεις που μιμούνται ΠΙΕ

Συγκοπή
Ίλιγγος
Ημικρανιακή αύρα
Επιληπτικές κρίσεις
Δομικές Βλάβες Εγκεφάλου
Παροδική Σφαιρική Αμνησία
Παροξυσμικά φαινόμενα λόγω απομυελίνωσης
Υπαρανοειδείς αιμορραγίες (επί αμυλοειδικής εγκεφαλοπάθειας)
Υστερικόμορφη κατάσταση

Βιβλιογραφικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι, έως και 60% των ονομαζόμενων ΠΙΕ τελικά δεν είναι ΠΙΕ [23,24,25]. Συχνές αιτίες μμητικών επεισοδίων των ΠΙΕ είναι: η ημικρανιακή αύρα, η επιληπτική κρίση, η συγκοπή, ίλιγγική συνδρομή, παροδική σφαιρική αμνησία, υπαρανοειδείς μικροαιμορραγίες επί αμυλοειδικής αγγειοπάθειας, δομικές βλάβες του εγκεφάλου, παροξυσμικά φαινόμενα επί απομυελίνωσης και υστερικόμορφη κατάσταση στο πλαίσιο αγνώδους διαταραχής (πιν. 2)

του επεισοδίου ο ασθενής διατηρεί την διαδικαστική μνήμη, δυνατόν να λειτουργεί όχι κατ' ανάγκην με φυσιολογικό τρόπο και δυνατόν να εμφανίζει δυστονικές θέσεις των άκρων.

Το εγκεφαλογράφημα κατά τη διάρκεια του επεισοδίου συνήθως είναι ανεπίληπτο, συνήθως τα επεισόδια σπάνια επανέρχονται, ενώ η MRI εγκεφάλου κατά τη διάρκεια του επεισοδίου δυνατόν να καταδείξει παροδική υποαιμάτωση κυρίως στις έσω κροταφικές περιοχές. Η διαφορική διάγνωση της παροδικής σφαιρικής αμνησίας (πιν. 3) είναι το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο της οπίσθιας κυκλοφορίας, τα μετακριτικά φαινόμενα μετά από επιληπτική κρίση, η ακεφαλική ημικρανία (ημικρανιακό ισοδύναμο), η εγκεφαλική φλεβική στάση και ίσως η υστερία. Τελευταία έχει προταθεί ως αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός η ελάττωση του επιπέδου των νευρομεταβιβαστών στον εγκέφαλο^{20,30}.

Ημικρανιακή αύρα (πιν.1)

Μέχρι και 20 % των ασθενών με ΠΙΕ τελικά αποδεικνύεται να έχουν ημικρανιακή αύρα². Συνήθως η διαφοροδιάγνωση είναι απαραίτητη όταν η αύρα συνοδεύεται από ελάχιστη κεφαλαλγία ή εκδηλώνεται άνευ κεφαλαλγίας. Το φαινόμενο αυτό περιγράφηκε από τον Miller Fisher ως συνοδός της ημικρανίας στην ενήλικη ζωή, ενώ στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται ως ακεφαλική ημικρανία²⁶. Η ημικρανιακή αύρα αντιπροσωπεύει την εξάπλωση καταστολής του φλοιού του εγκεφάλου η οποία λαμβάνει χώρα εντός λεπτών και αποκαθίσταται εντός 30 λεπτών και σπάνια εντός ώρας. Η ημικρανιακή αύρα μπορεί να περιλαμβάνει οπτικές διαταραχές όπως λαμπυρίζοντα σκωτώματα, τεθλασμένες (ζικ-ζακ) γραμμές, θάμβος όρασης. Οι ημικρανιακές αύρες επίσης δυνατόν να περιλαμβάνουν αισθητικά συμπτώματα, κινητικά συμπτώματα ή και διαταραχές λόγου. Συνήθως στην ημικρανιακή αύρα το ένα σύμπτωμα, διαδέχεται το άλλο (π.χ. προηγούνται τα οπτικά και έπονται τα κινητικά φαινόμενα) σε αντίθεση με τα ΠΙΕ, όπου επισυμβαίνει σύγχρονη εμφάνιση των φαινομένων. Η κεφαλαλγία συνήθως συμβαίνει σύγχρονα ή και με κάποια καθυστέρηση ενώ σπάνια είναι δυνατόν να εμφανισθεί μια ώρα μετά την περάτωση της ημικρανιακής αύρας. Εδώ απαιτείται διαφοροδιάγνωση μεταξύ ΠΙΕ και ημικρανιακής αύρας (πιν. 1).

Κεφαλαλγία επίσης είναι δυνατόν να συμβεί και κατά τη διάρκεια ενός ΠΙΕ, ενδεχόμενα λόγω παρακείμενης αντιδραστικής

Πίνακας 3.

Διαφορική Διάγνωση Παροδικής Σφαιρικής Αμνησίας

ΠΙΕ οπίσθιας κυκλοφορίας εγκεφάλου
Μετακριτικά φαινόμενα (επιληπτική κρίση)
Εγκεφαλική φλεβική στάση
Υστερία

αγγειοδιαστολής περί την υποαιματούμενη περιοχή²⁷. Μεγάλη συζήτηση έχει πραγματοποιηθεί όσον αφορά το θέμα του εμφράκτου λόγω ημικρανίας. Σαφέστατα έχουν περιγραφεί περιστατικά με έμφρακτα λόγω ημικρανίας, η ασφαλέστερη όμως προσέγγιση αυτών είναι, η εξεύρεση αιτιών που συγχρόνως δημιουργούν ημικρανίες και ΠΙΕ (μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αγγειίτιδες του ΚΝΣ, παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας).

Παροξυσμικά φαινόμενα λόγω απομυελίνωσης

Στο πλαίσιο της συμπτωματολογίας της σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ) περιγράφονται η παροξυσμική δυσαρθρία, οι παροξυσμικές δυσκινησίες (οι οποίες μπορεί να είναι κινησιογόνους ή μη χαρακτήρες), παροξυσμική αταξία ακόμη και παροξυσμικός κνησμός, άλγος, παραισθησία, διπλωπία και τριδυμική νευραλγία, και επεισόδια πτώσης στο έδαφος χωρίς απώλεια συνείδησης (drop attacks). Τα παροξυσμικά φαινόμενα στο φάσμα της ΣΚΠ δεν συνιστούν υποτροπή και αποδίδονται σε ολιγόχρονη διαταραχή της αγωγιμότητας των προσβεβλημένων νευραξόνων. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία υποτροπή ορίζεται ως ένα κλινικό επεισόδιο με διάρκεια μεγαλύτερη των 24 ωρών.

Αμυλοείδωση

Η αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια συνιστά ένα συχνό αίτιο εγκεφαλικής αιμορραγίας ιδίως σε μεγάλης ηλικίας άτομα, μπορεί όμως να παρουσιασθεί με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια. Συνήθως τα επεισόδια αυτά είναι στερεότυπα και εμφανίζουν μεταναστευτικό χαρακτήρα εντός ολίγων δευτερολέπτων ή λεπτών. Τα φαινόμενα αυτά συνήθως αποδίδονται σε εστιακές επιληπτικές εκφορτίσεις ή σε εξάπλωση της καταστολής (spreading depression). Πρόσφατη αναφορά ισχυρίζεται ότι τα φαινόμενα αυτά μπορεί να είναι θετικά, όπως παραισθησίες απτικού ή οπτικού τύπου ή ακόμη και μυοκλονίες ή και αρνητικά, όπως αδυναμία, απώλεια όρασης, ή διακοπή της ροής του λόγου³³. Η επιτέλεση της MRI T2*GRE συνήθως καταδεικνύει εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στην οποία δυνατόν να αποδοθούν τα φαινόμενα αυτά. Γενικότερα στην εγκεφαλική αμυλοείδωση η αντιθρομβωτική αγωγή αλλά και η αντιλιπιδαιμική αγωγή θα πρέπει να αποφεύγονται.

Υστερικόμορφη κατάσταση

Το ποσοστό ανίχνευσης των υστερικόμορφων καταστάσεων με κλινικές εκδηλώσεις ΑΕΕ ανέρχεται στο 7%¹⁸. Τα συμπτώματα τα οποία αναφέρονται σε μια υστερικόμορφη κατάσταση και εμφανίζονται ως ΠΙΕ, δυνατόν να είναι στερεότυπα και δυνατόν να συνοδεύονται από πανικό και άλγος. Κατά την κλινική εξέταση, συνήθως διαπιστώνεται ασυμφωνία μεταξύ εξετάσεως και αναφοράς των συμπτωμάτων. Συνήθως η υστερικόμορφη κατάστα-

ση απαντάται σε νεαρότερα άτομα χωρίς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου³¹.

Παροδικά Ισχαιμικά Επεισόδια εκδηλούμενα με άτυπη εικόνα η οποία δεν παραπέμπει σε αγγειακό συμβάν

► ΠΙΕ εκδηλούμενα με έκπτωση επιπέδου συνειδήσεως ή άλλα συμπτώματα του στελέχους.

Η απώλεια συνειδήσεως δεν περιγράφεται συνήθως στο φάσμα των ΠΙΕ³⁹. Ωστόσο η φαινομενολογία αυτή θα μπορούσε να είναι εκδήλωση ΠΙΕ του στελέχους ή των οπτικών θαλάμων. Μια ενδιαφέρουσα εκδήλωση στελεχιαίας ισχαιμίας, που εισέρχεται στη διαφορική διάγνωση της απωλείας της συνειδήσεως είναι η αιφνίδια τετραπάρηση και παράλυση των κраниακών νεύρων με ανέπαφη συνείδηση ως επί συνδρόμου εγκλεισμού.

► Το σύνδρομο προειδοποίησης της έσω κάψας

Το σύνδρομο αυτό συνιστά μια εκ των πιο εντυπωσιακών εκδηλώσεων των ΑΕΕ. Αποδίδεται σε θρόμβωση μιας διατραίνουσας αρτηρίας η οποία επιφέρει διακειμενόμενη ισχαιμία και νευρωνική δυσλειτουργία με εντόπιση στην έσω κάψα. Πολλαπλά επεισόδια δυνατόν να επισυμβούν σε βραχύχρονο διάστημα (π.χ. 24 με 48 ώρες) εγείροντα την υποψία επιληπτικών κρίσεων ή λειτουργικής διαταραχής. Η επικινδυνότητα για μόνιμο εγκεφαλικό είναι ιδιαίτερα υψηλή⁴¹. Ένα παρόμοιο φαινόμενο περιγράφεται λόγω θρόμβωσης διατραίνουσας αρτηρίας στη γέφυρα (σύνδρομο προειδοποίησης της γέφυρας) με κύρια εκδήλωση τα επαναλαμβανόμενα πολλαπλά επεισόδια ισχαιμίας με καταληκτικό σημείο την ανάπτυξη μόνιμου ΑΕΕ. Τα σύνδρομα προειδοποίησης περιγράφονταν στην παλαιότερη βιβλιογραφία ως επαναλαμβανόμενα ΠΙΕ.

► Ακούσιες κινήσεις των άκρων ή πρόσληψη μη φυσιολογικών θέσεων αυτών λόγω στελεχιαίας ισχαιμίας. Πολύ σπάνια επί στελεχιαίας ισχαιμίας εμφανίζονται ρυθμικές κινήσεις των άκρων ή τονικές συσπάσεις αυτών, ενθυμίζουσες επιληπτικές κρίσεις. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η αξιολόγηση αυτών των κινήσεων με δεδομένο ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν προάγγελων θρόμβωσης της βασικής αρτηρίας⁴⁰.

► Αιμοδυναμικά ΠΙΕ της πρόσθιας κυκλοφορίας.

Τα αιμοδυναμικά ΠΙΕ εκδηλώνονται με ρυθμικές ακούσιες κινήσεις των άκρων διάρκειας μικρότερης των 5 λεπτών και οι οποίες αποδίδονται σε υποαιμάτωση των ημισφαιρίων λόγω κριτικής στένωσης της έσω καρωτιδίας ή της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας³⁵⁻³⁸. Οι εκλυτικοί παράγοντες του φαινομένου αυτού θα μπορούσαν να είναι οι αλλαγές τη θέσης τη κεφαλής, ο βήχας και η άσκηση. Η κατάσταση αυτή περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των απλών κινητικών εστιακών κρίσεων και ορθοστατικού τρόμου. Συνήθως δεν περιγρά-

φεται μετανάστευση κινητικών φαινομένων, στα αιμοδυναμικά ΠΙΕ. Η MRI διαχύσεως εάν διενεργηθεί άμεσα θα μπορούσε να καταδείξει αρχόμενη ισχαιμία στις μεθώριες ζώνες του εγκεφάλου ιδιαίτερα όταν τα συμπτώματα είναι παρατεταμένα (άνωθεν των 5').

Βιβλιογραφία

- Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009;40:2276-93.
- Schrock JW, Glasenapp M, Victor A, et al. Variables associated with discordance between Emergency Physician and Neurologist Diagnoses of transient ischaemic attacks in the emergency department. Ann Emerg Med 2012;59:19-26.
- Sheehan OC, Merwick A, Kelly LA, et al. Diagnostic usefulness of the ABCD2 score to distinguish transient ischemic attack and minor ischemic stroke from noncerebrovascular events: the North Dublin TIA Study. Stroke 2009;40:3449-54.
- Castle J, Mlynash M, Lee K, et al. Agreement regarding diagnosis of transient ischemic attack fairly low among stroke-trained neurologists. Stroke 2010;41:1367-70.
- Tomasello F, Mariani F, Fieschi C, et al. Assessment of inter-observer differences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. Stroke 1982;13:32-5.
- Kraaijeveld CL, van Gijn J, Schouten HJ, et al. Interobserver agreement for the diagnosis of transient ischemic attacks. Stroke 1984;15:723-5.
- Koudstaal PJ, Gerritsma JG, van Gijn J. Clinical disagreement on the diagnosis of transient ischemic attack: is the patient or the doctor to blame? Stroke 1989;20:300-1.
- Sattlemair, J.R., Kurth, T., Buring, J.E., MinLee, I. Physical Activity and Risk of Stroke in Women, Stroke, 2010, Jun:41(6),1243-1250.
- Mittleman, M.A., Maclure, M., Tofler, G.H., et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators, N. Eng J Med, 1993, vol 32923, 1677-1683.
- Willich, S.N., Lewis, M., Lowel, H., et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanism of Myocardial Infarction Study Group, N. Eng J Med, 1993, vol 32923, 1684-1690.
- Baylin, A., Hernandez- Diaz, J., Sites, X., et al. Triggers of nonfatal myocardial infarction in Costa Rica: Heavy physical exertion, sexual activity, and infection. Ann Epidemiol, 2007,

- vol 172, 112-118.
12. Anderson, C., NIMhurchu, C., Scott, D., et al. Triggers of subarachnoid hemorrhage: Role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS), Stroke, 2003, vol. 347, 1771-1776.
 13. Koton, S., Tanne, D., Bornstein, N.M., et al. Triggering risk factors for ischemic stroke a case-crossover study, Neurology, 2004, vol. 6311, 2006-2010.
 14. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. Neurology 2005;64:817-20.
 15. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2007;6:1063-72.
 16. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, et al. Population based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. Neurology 2009;72:1941-7.
 17. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS Study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet 2007;370:1432-42.
 18. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L, et al. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. Cerebrovasc Dis 2008;26:630-5.
 19. Josephson SA, Sidney S, Pham TN, et al. Higher ABCD2 score predicts patients most likely to have true transient ischaemic attack. Stroke 2008;39:3096-98.
 20. Amort M, Fluri F, Schafer J, et al. Transient ischaemic attack versus transient ischaemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. Cerebrovasc Dis 2011;32:57-64.
 21. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. Lancet Neurol 2010;9:1060-9.
 22. Warach S, Kidwell CS. The redefinition of TIA: the uses and limitations of DWI in acute ischaemic cerebrovascular syndromes. Neurology 2004;62:359-60.
 23. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. Stroke 1996;27:2225-9.
 24. Martin PJ, Young G, Enevoldson TP, et al. Over diagnosis of TIA and minor stroke: experience at a regional neurovascular clinic. QJM 1997;90:759-63.
 25. Calanchini PR, Swanson PD, Gotshall RA, et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischaemic attacks. IV. The reliability of diagnosis. JAMA 1977;238:2029-33.
 26. Fisher CM. Late-life migrainous accompaniments—further experience. Stroke 1986;17:1033-42.
 27. Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2005;36:e1-3.
 28. Kaplan PW. Focal seizures resembling transient ischaemic attacks due to subclinical ischaemia. Cerebrovascular Dis 1993;3:241-3.
 29. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. Stroke 2006;37:2484-7.
 30. Harrison M, Williams M. The diagnosis and management of transient global amnesia in the emergency department. Emerg Med J 2007;24:444-5.
 31. Stone J, Warlow C, Sharpe M. Functional weakness: clues to mechanism from the nature of onset. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:67-9.
 32. Charidimou A, Law R, Werring DJ. Amyloid "spells" trouble. Lancet 2012;380:1620.
 33. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. Stroke 2012;43:2324-30.
 34. Ueno Y, Tanaka A, Nakayama Y. Transient neurological deficits simulating transient ischemic attacks in a patient with meningioma--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1998;38:661-5.
 35. Schulz UG, Rothwell PM. Transient ischaemic attacks mimicking focal motor seizures. Postgrad Med J 2002; 78:246-7.
 36. Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking--a carotid TIA. Stroke 1985;16:444-8.
 37. Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, et al. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. Stroke 1990;21:341-7.
 38. Persoon S, Kappelle LJ, Klijn CJ. Limb-shaking transient ischaemic attacks in patients with internal carotid artery occlusion: a case-control study. Brain 2010;133(Pt3): 915-22.
 39. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990;21:637-76.
 40. Wilson LK, Benavente OR, Woolfenden AR, et al. Spontaneous limb movements and posturing secondary to acute basilar artery occlusion: a potentially devastating seizure mimic. Pract Neurol 2014;14:42-4.
 41. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. Neurology 1993;24:957-62.
 42. V Nadarajan, R J Pery, J Johnson, D J Werring, Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons, Pract Neurol 2014;14:23-31.
 43. A. Gregory Sorensen. Transient Ischemic Attack Definition, Diagnosis, and Risk Stratification. Neuroimaging Clin N Am. 2011 May ; 21(2): 303-313.
 44. BAQUIS G.D. et al. Limb Shaking — A Carotid TIA, Stroke Vol 16, No 3, 1985

Η συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού για τη διάγνωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας



Θεανώ Πενλίογλου

Θεανώ Πενλίογλου¹, Νικόλαος Παπάνας¹, Dan Ziegler^{2,3}

1. Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού, Β΄ Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης **2.** Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany **3.** Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Θεανώ Πενλίογλου,

Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού, Β΄ Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δραγάνα, Αλεξανδρούπολη 68100, **τηλ. 25513 52528**

email: theanopen@gmail.com

Περίληψη

Η ανάγκη για τη γρήγορη και έγκαιρη διάγνωση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας (ΔΠΝ) παραμένει. Η συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού (ΣΜΚΟ) αποτελεί νέα μη επεμβατική μέθοδο που συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση αυτής της επιπλοκής σε εξειδικευμένα κέντρα, ανιχνεύοντας τις πρώτες μορφολογικές αλλοιώσεις των μικρών νευρικών ινών ήδη κατά τον πρώτο χρόνο του σακχαρώδους διαβήτη ή ακόμη και κατά τον προδιαβήτη. Μπορεί επίσης να εκτιμήσει τη σοβαρότητα της ΔΠΝ. Η ΣΜΚΟ παρουσιάζει ικανοποιητική διαγνωστική ευστοχία και επαναληψιμότητα. Επιτρέπει ακόμη την εκτίμηση της αναγέννησης των νευρικών ινών έπειτα από αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις (μεταμόσχευση παγκρέατος ή εντατικοποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής). Τέλος είναι χρήσιμη τόσο για τη διάγνωση της ΔΠΝ σε ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. παιδιά και εφήβους) όσο και για τη μελέτη της φυσικής ιστορίας και πορείας αυτής.

Λέξεις ευρητηριασμού: διάγνωση, επιπλοκές, νευροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού

Corneal confocal microscopy of the human eye for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy

Theano Penlioglou¹, Nikolaos Papanas¹, Dan Ziegler^{2,3}

1. Diabetes Centre-Diabetic Foot Clinic, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Greece **2.** Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany **3.** Department of Endocrinology and Diabetology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

Summary

There is still a need for fast and early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy (DPN). Corneal confocal microscopy (CCM) of the human eye represents a new non-invasive modality, which contributes to the early diagnosis of this complication in specialised centres, detecting the first nerve fibre morphological changes as early as during the first year after diagnosis of diabetes mellitus or even during prediabetes. It can also assess the severity of DPN. CCM exhibits satisfactory diagnostic performance and reproducibility. Moreover, it enables the assessment of nerve fibre regeneration after efficacious therapeutic interventions (pancreas transplantation or intensification of antidiabetic treatment). Finally, it is useful both for the diagnosis of DPN in special populations (e.g. children and adolescents) and for the study of its natural history and course.

Key words: complications, corneal confocal microscopy, diabetes mellitus, diagnosis neuropathy

Εισαγωγή

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) ανήκει στις συχνότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ)^{1,2}. Εκδηλώνεται περίπου στο ένα τρίτο των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2), και στο ένα πέμπτο των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1)¹⁻⁴. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση, τη μεγάλη διάρκεια ΣΔ, την ηλικία, τη δυσλιπιδαιμία αλλά και το ύψος¹⁻⁴.

Η ΔΝ αποτελεί ετερογενή παθολογική οντότητα, που μπορεί να επηρεάσει διάφορα τμήματα του νευρικού συστήματος^{4,5}. Η κατηγοριοποίηση της μπορεί να γίνει βάσει της ανατομικής της κατανομής (περιφερική ή κεντρική, συμμετρική ή ασύμμετρη, εστιακή, πολυεστιακή ή διάχυτη), της κλινικής της πορείας (οξεία ή υποξεία), των χαρακτηριστικών της (επώδυνη ή μη επώδυνη, περιφερικού ή αυτόνομου νευρικού συστήματος, μικρών ή μεγάλων νευρικών ινών) και της παθοφυσιολογίας της¹⁻⁵. Η πιο χαρακτηριστική μορφή είναι η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) (καλούμενη και άπω συμμετρική πολυνευροπάθεια, distal symmetric polyneuropathy, DSPN), η οποία τυπικά είναι αισθητικοκινητική, εξαρτώμενη από το μήκος, συμμετρική πολυνευροπάθεια^{1,2,5}.

Η ΔΠΝ αποτελεί τη συχνότερη μορφή της ΔΝ: αντιπροσωπεύει το 75% της ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2¹⁻⁴. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο του ΣΔ, συμπεριλαμβανομένου και του προδιαβήτη^{2,6,7}. Η ΔΠΝ μπορεί να επηρεάσει τόσο μικρές όσο και μεγάλες νευρικές ίνες¹⁻⁵. Συχνότερα εντοπίζεται στον άκρο πόδα, οδηγώντας σε νευροπαθητικά έλκη, οστεοαρθροπάθεια Charcot και άλλες εκδηλώσεις, αυξάνοντας τελικά τόσο τον αριθμό των ακρωτηριασμών, όσο και το κόστος νοσηλείας των ασθενών¹⁻⁵.

Συμπτωματολογία της ΔΠΝ

Η κλινική εικόνα της ΔΠΝ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια¹⁻⁴. Συνηθέστερα είναι ύπουλη και ασυμπτωματική¹⁻⁴. Τα άτομα με ΣΔ χάνουν την προστατευτική αίσθηση του άλγους, της αφής και της θερμοκρασίας. Έτσι τα πόδια εκτίθενται σε επανειλημμένους τραυματισμούς, οι οποίοι δεν γίνονται αντιληπτοί¹⁻⁵. Σε βαρύτερες περιπτώσεις επέρχεται και μυϊκή ατροφία, με προοδευτική διαταραχή της κατανομής των πιέσεων στο πέλμα, η οποία αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία εξελκώσεων στα πόδια¹⁻⁵.

Σε άλλους ασθενείς εκδηλώνονται δυσάρεστα συμπτώματα¹⁻⁵. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν δυσαισθησίες, καυσalgίες, υπεραλγσία, αλλωδυνία και παραισθησίες, δηλαδή αιμωδίες, αίσθημα νυγμών ή αίσθημα σαν από ηλεκτροπληξία^{1,4,5}. Άλλοτε πάλι περιγράφεται αίσθημα «νεκρών» κουρασμένων ποδιών^{1,4,5}. Συχνά υπάρχει τυπική επιδείνωση κατά τις νυκτερινές ώρες ή κατά την ανάπαυση^{1,4,5}.

Κύριες αρχές διάγνωσης της ΔΠΝ

Η διάγνωση της ΔΠΝ είναι κυρίως κλινική και βασίζεται στη λήψη ιστορικού και στην κλινική εξέταση¹⁻⁵. Η αναζήτηση πιθανής ΔΠΝ σε ασθενείς με ΣΔ πρέπει να γίνεται σε ετήσια βάση, ξεκινώντας από τον πρώτο χρόνο διάγνωσης στον ΣΔτ2 και πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔτ1^{1,5}. Σήμερα γίνεται δεκτό ότι ο διαγνωστικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται και στα άτομα με προδιαβήτη τα οποία εκδηλώνουν ύποπτα συμπτώματα^{1,2}. Σε ύποπτα ΔΠΝ πρέπει πρώτα να αποκλεισθούν άλλα πιθανά αίτια, κυρίως συστηματικά, μεταβολικά, φλεγμονώδη, λοιμώδη και κληρονομικά νοσήματα¹⁻⁵.

Στο ιστορικό αναζητούνται, αν υπάρχουν, τα τυπικά συμπτώματα που προαναφέρθηκαν^{1,4,5}. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει

τον έλεγχο του αισθητικού και του κινητικού μηχανισμού^{1,4,5}. Εξετάζεται η λειτουργία των μικρών αισθητικών ινών με τον έλεγχο της αντίληψης του άλγους (με αποστειρωμένη καρφίδα μιας χρήσης) και της θερμοκρασίας (κατά προτίμηση, με ειδικά ραβδία)^{1,4,5}. Επίσης εξετάζεται η λειτουργία των μεγάλων αισθητικών ινών με τον έλεγχο της αντίληψης της αφής (με τολύπιο βάμβακος) και της παλαισθησίας (με βαθμονομημένο τονοδότη 128 Hz)^{1,4,5}. Στη συνέχεια εξετάζεται η μυϊκή ισχύς και τα Αχίλλεια αντανακλαστικά^{1,4,5}.

Σημαντικός είναι και ο επισκοπικός έλεγχος. Κατ' αυτόν αναζητούνται σημεία ΔΠΝ, όπως ξηρότητα του δέρματος των πελμάτων, ατροφία των μικρών μεσώστεων μυών στη ραχιαία επιφάνεια του ποδός, διάταση των φλεβών στη ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός καθώς και τραυματισμοί, οι οποίοι είναι πιθανό να μην έχουν γίνει αντιληπτοί από τον ασθενή^{1,4,5}.

Την εξέταση μπορούν να συμπληρώσουν δύο δοκιμασίες που εκτιμούν ακριβέστερα τον κίνδυνο ανάπτυξης νευροπαθητικού έλκους^{1,4,5}. Πρόκειται για το μονοϊνίδιο 10 g (Semmes Weinstein monofilament, SWMF) και τη μέτρηση του ουδού αντίληψης των ηλεκτρικών δονήσεων (vibration perception threshold, VPT) με ειδική συσκευή (νευροθεσιόμετρο)^{1,4,5}. Στα άτομα που δεν αντιλαμβάνονται την ελαφρά πίεση κατά την εφαρμογή του μονοϊνιδίου ή που παρουσιάζουν αυξημένο ουδό αντίληψης ηλεκτρικών δονήσεων (κυρίως VPT > 25 V) αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος ανάπτυξης εξελκώσεων στα πόδια^{1,4,5}.

Άλλες, πιο εξειδικευμένες εξετάσεις για τον έλεγχο της νευρικής λειτουργίας (π.χ. νευροφυσιολογικός έλεγχος) συνιστώνται σπάνια και πραγματοποιούνται κυρίως σε μη τυπικές μορφές, ασαφή διάγνωση ή ύποπτα άλλης αιτιολογίας^{1,5}.

ΔΠΝ: νεότερα διαγνωστικά μέσα

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική εξέλιξη στα διαγνωστικά μέσα, προκειμένου η διάγνωση της ΔΠΝ να γίνεται με περισσότερη αξιοπιστία^{1,8,9}. Κύρια τέτοια διαγνωστικά μέσα είναι το Neuropad, το Vibratip, το NC-Stat/DPN Check και η βιοψία δέρματος⁸⁻¹⁴.

NC-Stat/DPN Check: Είναι μία φορητή συσκευή για τον έλεγχο της αγωγιμότητας αποκλειστικά του γαστροκνημιαίου νεύρου^{10,11}. Παρουσιάζει 90% ευαισθησία και 86% ειδικότητα στη διάγνωση της ΔΠΝ σε σχέση με την κλασική κλινική εξέταση που προαναφέρθηκε¹⁰.

Vibratip: Είναι μία φορητή συσκευή, η οποία εξετάζει την αντίληψη των δονήσεων στον άκρο πόδα^{12,13}. Έχουν αναφερθεί υψηλή ευαισθησία (79-100%) και ειδικότητα (82-97%) για τη ΔΠΝ^{12,13}.

Neuropad: Το Neuropad είναι ένα εξαιρετικά εύχρηστο επίθεμα με το οποίο ελέγχεται η έκκριση ιδρώτα στο πέλμα μέσω της χρωματικής αλλαγής του επιθέματος (από μπλε σε ροζ) εντός 10

λεπτών¹⁴. Παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία (65-100%) και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (63-100%) στη διάγνωση της ΔΠΝ [14]. Παρουσιάζει άριστη επαναληψιμότητα και βοηθά στην αυτοεξέταση αλλά και την εκπαίδευση των ατόμων με ΣΔ¹⁴.

Βιοψία δέρματος: Αξιολογεί κυρίως την πυκνότητα των εντός της επιδερμίδας νευρικών ινών (intra-epidermal nerve fibre density, IENFD) στο κάτω τρίτημόριο της κνήμης ή στον άκρο πόδα¹⁵. Με ελάχιστο επεμβατικό τρόπο, λαμβάνεται μία μικρή ποσότητα δέρματος με αποστειρωμένο μιας χρήσης στυλεό βιοψίας (biopsy punch) 4 mm και εκτιμάται η μείωση της πυκνότητας των εντός της επιδερμίδας νευρικών ινών κατά την εξέταση του παρασκευάσματος¹⁵. Συμβάλλει αποφασιστικά στην πρόωπη διάγνωση της ΔΠΝ καθώς και στην ερευνητική δραστηριότητα σε αυτό το πεδίο. Μειονέκτημά της είναι ότι εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα¹⁵.

Συνεστιακή Μικροσκοπία του Κερατοειδούς χιτώνα του Οφθαλμού: τι είναι;

Η συνεστιακή μικροσκοπία είναι μία τεχνική τρισεπίστιας οπτικής απεικόνισης, η οποία βασίζεται στον περιορισμό του φωτισμού και της παρατήρησης σε ένα μικρό σημείο του εξεταζόμενου αντικειμένου¹⁶⁻¹⁸. Για να επιτευχθεί αυτό, χρησιμοποιείται πολύ μικρό διάφραγμα στους οπτικούς άξονες του αντικειμενικού και του συγκεντρωτικού φακού¹⁶⁻¹⁸. Το μικροσκόπιο σαρώνει το εξεταζόμενο αντικείμενο με μια δέσμη φωτός, σχηματίζοντας πλήρη εικόνα και εξαλείφοντας παράλληλα το φως από περιφερικές δομές, εξασφαλίζοντας τελικά την αύξηση της αντίθεσης και την καλύτερη ευκρίνεια¹⁶⁻¹⁸.

Η συνεστιακή μικροσκοπία του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού (ΣΜΚΟ) (διεθνώς corneal confocal microscopy, CCM) είναι μία μη επεμβατική μέθοδος μικροσκόπησης του οφθαλμού και προσφέρει τη δυνατότητα απεικόνισης των μικροσκοπικών δομών του κερατοειδούς και αξιολόγησης των μικρών νευρικών ινών αυτού¹⁶⁻¹⁸. Λόγω της βασικής της αρχής, δηλαδή της επικέντρωσης του φωτός σε ένα συγκεκριμένο σημείο, εξαλείφεται η ανάκλαση του φωτός από γειτονικές δομές και αυξάνεται η αξιοπιστία της εξέτασης¹⁶⁻¹⁸. Η αυξημένη διακριτική ικανότητα και αντίθεση αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο πλεονέκτημα, καθώς ο κερατοειδής χιτώνας του οφθαλμού ανήκει στους ιστούς με τη μεγαλύτερη πυκνότητα νευρικών ινών. Οι τελευταίες προέρχονται το οφθαλμικό νεύρο, δηλαδή τον πρώτο κλάδο του τριδύμου νεύρου¹⁶⁻¹⁸.

Ο κερατοειδής χιτώνας είναι μια ανάγγειος (εκτός από την περιοχική της σκληροκερατοειδούς στεφάνης), διαφανής, άχρωμη δομή που λειτουργεί και ως προστατευτικός φραγμός για τον οφθαλμό¹⁶⁻¹⁸. Αποτελείται από το επιθήλιο, τη θεμέλια ουσία (η οποία είναι υπεύθυνη για το 90% του πάχους του κερατοειδούς)

και το ενδοθήλιο, τα οποία χωρίζονται από ειδικές μεμβράνες¹⁶⁻¹⁸. Οι νευρικές ίνες του κερατοειδούς ακολουθούν ακτινοειδή πορεία και διατάσσονται σε 3 σχηματισμούς: το υπό την βασική στοιβάδα πλέγμα, το υπο-επιθηλιακό πλέγμα και τις εντός της θεμέλιας ουσίας νευρικές ίνες¹⁶⁻¹⁸. Από αυτούς, κυρίως το υπό την βασική στοιβάδα πλέγμα έχει μελετηθεί με τη ΣΜΚΟ για τη διάγνωση της ΔΠΝ^{17,18}.

Υπάρχουν τρεις μεθοδολογικές παραλλαγές για την παρατήρηση του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού: η ΣΜΚΟ διαδοχικής σάρωσης (διεθνώς tandem scanning confocal microscopy, TSCM), η ΣΜΚΟ σάρωσης σχισμής (διεθνώς slit scanning confocal microscopy, SSCM) και η πιο πρόσφατη ΣΜΚΟ σάρωσης με λέιζερ (διεθνώς laser scanning confocal microscopy, LSCM)¹⁶⁻¹⁹. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξέταση των νευρικών ινών του κερατοειδούς σε ασθενείς με ΣΔ¹⁶⁻¹⁹. Η ΣΜΚΟ σάρωσης σχισμής επιτρέπει την ταχεία απεικόνιση όλων των σημείων κατά μήκος του άξονα μιας δεδομένης σχισμής¹⁶⁻¹⁹. Η ΣΜΚΟ σάρωσης με λέιζερ χρησιμοποιεί μια δέσμη λέιζερ ως πηγή φωτός, προσφέροντας υψηλότερη ανάλυση και σαφέστερη απεικόνιση του επιθηλίου του κερατοειδούς και του στρώματος¹⁶⁻¹⁹.

Για την εξέταση χορηγείται τοπικό αναισθητικό στον οφθαλμό¹⁶⁻¹⁹. Πρώτο βήμα είναι η προετοιμασία του αντικειμενικού φακού, ο οποίος αρχικά απολυμαίνεται και στη συνέχεια τοποθετείται μπροστά του ένα ειδικό πλαστικό κάλυμμα¹⁶⁻¹⁹. Προτού έρθει σε επαφή με τον κερατοειδή, στο κάλυμμα αυτό τοποθετείται γέλη δακρύων και ο εξεταστής μετακινεί τη μηχανή σάρωσης λέιζερ όσο το δυνατόν πιο πίσω στη βάση της κάμερας. Ο εξεταζόμενος τοποθετείται μπροστά από το μικροσκόπιο, ενώ ο εξεταστής ευθυγραμμίζει το σύστημα με τον οφθαλμό, μετακινώντας τον πρόσθιο φακό¹⁶⁻¹⁹. Τέλος, όταν ο φακός έρθει σε κατάλληλη απόσταση από τον κερατοειδή, αρχίζει η καταγραφή των εικόνων. Οι εικόνες αυτές ψηφιοποιούνται μέσω ειδικού λογισμικού στον ηλεκτρονικό υπολογιστή κι έτσι λαμβάνεται το τελικό αποτέλεσμα¹⁶⁻¹⁹. Με τη βοήθεια της τεχνολογίας καθίστανται δυνατές ειδικές αναλύσεις με καλύτερη ευκρίνεια, αυτοματοποιημένη μέτρηση των παραμέτρων, εξέταση μεγαλύτερης επιφάνειας του κερατοειδούς κ.ά.²⁰⁻²³.

Παράμετροι που αξιολογούνται με τη ΣΜΚΟ

Η μη επεμβατική φύση και η ταχύτητα της διαδικασίας έχουν καταστήσει τη ΣΜΚΟ ιδανική μέθοδο, για να μελετηθούν εκτενώς όλες οι μικροδομές του κερατοειδούς, συμπεριλαμβανομένων των πλεγμάτων νευρικών ινών αυτού¹⁶⁻¹⁹. Οι κύριες παράμετροι, οι οποίες μπορούν να μετρηθούν μέσω του λογισμικού, και τις οποίες αξιολογεί ο εξεταστής είναι:

1. Η πυκνότητα των νευρικών ινών του κερατοειδούς (corneal

nerve fibre density, CNFD). Πρόκειται για το συνολικό αριθμό των κύριων νευρών ανά mm²¹⁶⁻¹⁹.

2. Το μήκος των νευρικών ινών του κερατοειδούς (corneal nerve fibre length, CNFL). Πρόκειται για το συνολικό μήκος όλων των νευρικών ινών και των κλάδων τους και μετριέται σε mm/mm²¹⁶⁻¹⁹.

3. Η πυκνότητα των κλάδων νευρικών ινών του κερατοειδούς (corneal nerve branch density, CNBD). Ορίζεται ως ο αριθμός των κλάδων που προέρχονται από τα κύρια νεύρα ανά mm²¹⁶⁻¹⁹.

4. Η μορφολογία (ελίκωση) των νευρικών ινών του κερατοειδούς (corenal nerve fibre tortuosity, CNFT)¹⁶⁻¹⁹.

Εφαρμογές της ΣΜΚΟ στη ΔΠΝ

Η ΣΜΚΟ έχει πολλές εφαρμογές στην κλινική πράξη, που αφορούν όχι μόνο την παρακολούθηση και διάγνωση παθολογικών καταστάσεων του ίδιου του οφθαλμού και του κερατοειδούς χιτώνα, αλλά και λοιπές παθολογικές οντότητες^{16,17}. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή της στην ποσοτική έκφραση των παραμέτρων που αφορούν τη νεύρωση του κερατοειδούς, με εφαρμογή στη ΔΠΝ και σε άλλες μορφές νευροπάθειας¹⁶⁻¹⁸.

Από 15ετίας περίπου, η ΣΜΚΟ χρησιμοποιείται για τη μελέτη της ΔΠΝ¹⁶⁻¹⁸. Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΔΠΝ και της πυκνότητας και του σχήματος των ινών του κερατοειδούς¹⁶⁻¹⁸. Κύριο εύρημα επί ΣΔ είναι οι ελαττωμένες τιμές των παραμέτρων CNFD, CNFL και CNBD σε σχέση με άτομα χωρίς ΣΔ, ενώ η CNFT παρουσιάζεται συνήθως αυξημένη^{17,18,24,25}. Η ευαισθησία της ΣΜΚΟ μάλιστα στη διάγνωση της ΔΠΝ, όπως αναφέρεται σε διάφορες μελέτες, είναι από μέτρια έως υψηλή (50-91%) όπως επίσης και η ειδικότητα της (45-93%)^{17,18}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση της ΣΜΚΟ (κύρια παράμετρος η CNFD) και της βιοψίας δέρματος (κύρια παράμετρος η IENFD) ως προς τη διαγνωστική τους ευαισθησία και ειδικότητα^{26,27}. Για την CNFD έχουν αναφερθεί: 56% ευαισθησία και 75% ειδικότητα για τη ΔΠΝ, 63% ευαισθησία και 72% ειδικότητα για τη βαρύτητα ΔΠΝ, 50% ευαισθησία και 84% ειδικότητα για τη νευροπάθεια των μικρών ινών²⁷. Για την IENFD έχουν αναφερθεί: 78% ευαισθησία και 56% ειδικότητα για τη ΔΠΝ, 88% ευαισθησία και 54% ειδικότητα για τη βαρύτητα ΔΠΝ, 69% ευαισθησία και 63% ειδικότητα για τη νευροπάθεια των μικρών ινών²⁷. Πιο πρόσφατα, βρέθηκαν για την CNFD 77% ευαισθησία, 79% ειδικότητα και 0.81 περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (receiver operator characteristics), ενώ για την IENFD 61% ευαισθησία, 80% ειδικότητα και 0.73 περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC για τη ΔΠΝ²⁶. Ολοφάνερα η διαγνωστική αξία της ΣΜΚΟ δεν υστερεί καθόλου και μάλιστα επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι ο μη επεμβατικός χαρακτήρας της μεθόδου.

Επιπλέον, η ΣΜΚΟ έχει εφαρμογή στην έγκαιρη διάγνωση της

ΔΠΝ^{17,20,21}. Όπως προαναφέρθηκε, η ΔΠΝ μπορεί να εμφανισθεί πολύ νωρίς, ακόμα και στο στάδιο του προδιαβήτη^{6,7}. Έτσι είναι σημαντικό να υπάρχουν έγκυρα και αντικειμενικά διαγνωστικά μέσα της ΔΠΝ στα αρχικά στάδια του ΣΔ. Έχει βρεθεί ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ χωρίς συμπτώματα ΔΠΝ παρουσιάζει μορφολογικές αλλοιώσεις στις νευρικές ίνες του κερατοειδούς χιτώνα^{26,28,29}. Επιπλέον παρατηρήθηκαν αλλαγές στην πυκνότητα των νευρικών ινών του κερατοειδούς σε ασθενείς με ΣΔ, προτού εμφανιστούν τα κλινικά σημεία ΔΠΝ, αμφιβλαστροειδοπάθειας ή μικρολευκωματιουρίας, ενώ παρατηρήθηκαν μεταβολές ακόμη και σε ασθενείς με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη^{26,28,29}. Έτσι λοιπόν η ΣΜΚΟ έχει αποδειχθεί ότι δίνει τη δυνατότητα της έγκαιρης αναγνώρισης των νευροπαθτικών βλαβών²⁶⁻²⁹. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός της με το επίθεμα Neuropad¹⁴ τεκμηριώνει με μεγαλύτερη εγκυρότητα την ύπαρξη πρώιμων βλαβών στις νευρικές ίνες^{17,18}. Μάλιστα, έχει αναφερθεί ότι η παράμετρος CNFL θα μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση ΔΠΝ έπειτα από 4 χρόνια με ευαισθησία 63% και ειδικότητα 74%¹⁸.

Εκτός όμως από τη διάγνωση, η ΣΜΚΟ βοηθά και στην εκτίμηση της σοβαρότητας της ΔΠΝ^{17,20,21,26,30-34}. Η μείωση της ευαισθησίας του κερατοειδούς και η αύξηση της εκφύλισης των νευρικών ινών του συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της ΔΠΝ^{17,25,30-33}. Συνεπώς, η ελάττωση των παραμέτρων CNFD, CNFL και CNBD μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για τη σταδιοποίηση της ΔΠΝ^{17,31-34}. Παράλληλα, η ΣΜΚΟ παρουσιάζει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα στον εντοπισμό ασθενών με αβληκή ΔΠΝ, αλλά και εκείνων οι οποίοι είναι υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ελκών στα κάτω άκρα^{17,24}.

Επιπρόσθετα, η ΣΜΚΟ είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση των ασθενών με διαγνωσμένη ΔΠΝ^{17,31-34}. Αυτό συμβαίνει καθώς φαίνεται να έχει σημαντική επαναληψιμότητα^{17,35,36}. Παρέχει τη δυνατότητα αξιολόγησης της λειτουργίας των νεύρων με έναν αντικειμενικό και ποσοτικό τρόπο^{17,34,35}. Έτσι καθίσταται δυνατός ο έλεγχος της ΔΠΝ έπειτα από εντατική θεραπεία, με αυστηρό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος και της υπερκολληστερολαιμίας³⁷. Έχει τεκμηριωθεί η αύξηση της πυκνότητας των νευρικών ινών του κερατοειδούς έπειτα από βελτίωση της γλυκαιμίας, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων σε ασθενείς με ΣΔ³⁷. Πράγματι, η θεραπευτική παρέμβαση με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της υπερκολληστερολαιμίας οδήγησε με τη σειρά της σε σημαντικές βελτιώσεις στις παραμέτρους CBF, CNBD και CNFT έπειτα από 24 μήνες, και μάλιστα η αύξηση της CNFD συσχετίστηκε με τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης³⁷.

Επιπλέον, εντυπωσιακά αποτελέσματα στην τεκμηρίωση της βελτίωσης των νευρικών ινών έχουν φανεί με τη ΣΜΚΟ σε ασθενείς με ΣΔ^{1,1}, στους οποίους έχει γίνει ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρών³⁸. Πράγματι, διαπιστώθηκαν σημαντικές

βελτιώσεις στις παραμέτρους CNFD και CNFL στους 6 μήνες, καθώς και στις CNFD, CNFL, και CNBD στους 12 μήνες έπειτα από την ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού σε ασθενείς με ΣΔ^{1,38}. Είναι σημαντικό ότι η ΣΜΚΟ αναδείχθηκε ως το μόνο διαγνωστικό μέσο που μπορεί να τεκμηριώσει τη βελτίωση των νευροπαθτικών βλαβών σε ασθενείς στους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση³⁸.

Η ΣΜΚΟ φαίνεται ακόμη να αποτελεί πολλά υποσχόμενη μέθοδο διάγνωσης της ΔΠΝ σε ιδιαίτερες ομάδες ασθενών με ΣΔ, όπως είναι τα παιδιά και οι έφηβοι^{35,39}. Επίσης φαίνεται ότι έχει τη δυνατότητα να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα την παθογένεια της ΔΠΝ με τη λεπτομερέστερη μελέτη αυτής^{17,18}. Πράγματι, θεωρείται ότι ο κερατοειδής είναι σε θέση να ανταποκριθεί σε ξένα αντιγόνα και αυτοαντιγόνα, τα οποία παρουσιάζονται σε αυτόν κυρίως από τα κύτταρα Langerhans και τα δενδριτικά κύτταρα⁴⁰. Σε μια μελέτη⁴⁰, η ΣΜΚΟ εντόπισε τα κύτταρα Langerhans στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού σε ασθενείς με ΔΠΝ. Ο αριθμός των κυττάρων Langerhans σε ασθενείς με ΣΔ βρέθηκε αυξημένος, ενώ διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ της πυκνότητας κυττάρων Langerhans και της σοβαρότητας της ΔΠΝ⁴⁰. Τα ευρήματα αυτά υπενθυμίζουν ότι μεταξύ άλλων και ανοσολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της ΔΠΝ^{1,2,4}. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτήν, οι φλεγμονώδεις παράγοντες μπορεί να αποτελούν τη βάση της αρχικής δημιουργίας της ΔΠΝ, ενώ στη συνέχεια η βλάβη διατηρείται από άλλους μηχανισμούς^{17,40}.

Τέλος, πέρα από την ΔΠΝ, η ΣΜΚΟ φαίνεται υποσχόμενη και για τη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχει τη λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων (KAN) (διεθνώς cardiac autonomic neuropathy, CAN)^{38,41}. Μεταξύ ασθενών με ΣΔ¹, η παράμετρος CNFD ήταν σημαντικά χαμηλότερη όταν υπήρχε KAN, και μάλιστα η διαφορά αυτή παρέμεινε σημαντική έπειτα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια ΣΔ¹, τη δοσολογία ινσουλίνης και τη σοβαρότητα της ΔΠΝ⁴¹. Ομοίως και η παράμετρος CNFL ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε παρουσία KAN⁴¹. Έχει αναφερθεί ότι οι παράμετροι CNFD, CNBD και CNFL έχουν πολύ υψηλή (86-100%) ευαισθησία και μέτρια έως υψηλή ειδικότητα (56-78%) για τη διάγνωση της KAN¹⁸.

Συμπεράσματα

Η ΔΠΝ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές περαιτέρω επιπλοκές τα άτομα με ΣΔ και για αυτόν το λόγο επιβάλλεται η έγκαιρη διάγνωση και η σχολαστική παρακολούθησή της^{1,2,5}. Το ιδανικό εργαλείο για την ανίχνευση της ΔΠΝ στα πρώιμα στάδια πρέπει να είναι μη επεμβατικό, εύχρηστο και επαναλήψιμο, αλλά και να δύναται να εφαρμοστεί σε ευρεία κλίμακα^{4,5}. Τα κύρια πλεονεκτήματα της ΣΜΚΟ περιλαμβάνουν το μη

επεμβατικό της χαρακτήρα, την υψηλή επαναληψιμότητα, την ικανοποιητική διαγνωστική ευστοχία, την ποσοτική έκφραση των μετρήσεων και την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΔΠΝ¹⁶⁻²¹. Τα πλεονεκτήματα αυτά την αναδεικνύουν σε πολύ χρήσιμη μέθοδο για την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της ΔΠΝ¹⁶⁻²¹ και πιθανότατα για την πρόληψη του διαβητικού ποδιού^{42, 43}. Η σημασία της ως διαγνωστικής μεθόδου αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, χάρη στη δημοσίευση και της διεθνούς βάσης φυσιολογικών τιμών για τις παραμέτρους της⁴⁴. Δυστυχώς, η ευρεία χρήση της προς το παρόν περιορίζεται από το κόστος και την ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού¹⁶⁻¹⁸.

Βιβλιογραφία

- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic Neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-54.
- Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015. *Rev Diabet Stud* 2015;12:48-62.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3-22.
- Τεντολούρης ΝΚ, Τεντολούρης ΑΝ. Περιφερική και επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Στο: Μύγδαλης ΗΝ (υπεύθυνος έκδοσης), Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη 2018, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2018, σελ. 295-310.
- American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S105-S118.
- Pafilis K, Papanas N, Ziegler D. Neuropathy in Diabetes: "One Cannot Begin It Too Soon". *Angiology* 2018 Jan 1 [Epub ahead of print].
- Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:682-90.
- Papanas N, Ziegler D. New diagnostic tests for diabetic distal symmetric polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2011;25:44-51.
- Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Endocrine*. 2014 Dec;47:690-8.
- Chatzikosma G, Pafilis K, Demetriou M, Vadikolias K, Maltezos E, Papanas N. Evaluation of sural nerve automated nerve conduction study in the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2016;12:390-3.
- Pafilis K, Maltezos E, Papanas N. NC-stat for the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Expert Rev Med Devices* 2017;14:251-4.
- Bracewell N, Game F, Jeffcoate W, Scammell BE. Clinical evaluation of the VibraTip: a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes. *Diabet Med* 2012;29:1553-5.
- Willits I, Cole H, Jones R, Dimmock P, Arber M, Craig J et al. VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy: a NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13:315-24.
- Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30:525-34.
- Lauria G, Dacci P, Lombardi R, Cazzato D, Porretta-Serapiglia C, Taiana M et al. Side and time variability of intraepidermal nerve fiber density. *Neurology* 2015;84:2368-71.
- Tavakoli M, Hossain P, Malik RA. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol* 2008;2:435-45.
- Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2013;13:488-99.
- Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: Recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Invest* 2015;6:381-9.
- Zhivov A, Stachs O, Stave J, Guthoff RF. In vivo three-dimensional confocal laser scanning microscopy of corneal surface and epithelium. *Br J Ophthalmol* 2009;93:667-72.
- Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63:2454-63.
- Ziegler D, Winter K, Strom A, Zhivov A, Allgeier S, Papanas N et al. Spatial analysis improves the detection of early corneal nerve fiber loss in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *PLoS One* 2017;12:e0173832.
- Holmes TJ, Pellegrini M, Miller C, Epplin-Zapf T, Larkin S, Luccarelli S et al. Automated software analysis of corneal micrographs for peripheral neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4480-91.
- Zhivov A, Blum M, Guthoff R, Stachs O. Real-time mapping of the subepithelial nerve plexus by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1133-5.
- Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA. Corneal confocal microscopy to assess diabetic neuropathy: an eye on the foot. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1179-89.
- Tavakoli M, Petropoulos IN, Malik RA. Assessing corneal nerve structure and function in diabetic neuropathy. *Clin Exp Optom* 2012;95:338-47.
- Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Asghar O, Fadavi H, Ponirakis G et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One* 2017;12:e0180175.
- Quattrini C, Tavakoli M, Kallinikos P et al. Comparing skin biopsy with corneal confocal microscopy: diagnostic yield of nerve fibre density. *Diabetologia* 2010;53: Suppl 1:A1114.
- Wang EF, Misra SL, Patel DV. In vivo confocal microscopy of the human cornea in the assessment of peripheral neuropathy and systemic diseases. *Biomed Res Int* 2015;2015:951081.
- Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, Fadavi H et al. Corneal confocal microscopy identifies small-fiber neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance who develop type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1502-8.
- Petropoulos IN, Green P, Chan AW, Alam U, Fadavi H, Marshall A et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in patients with type 1 diabetes without retinopathy or microalbuminuria. *PLoS One* 2015;10:e0123517.
- Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ, Malik RA. Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1895-7.
- Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 2015;38:1138-44.
- Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Asghar O, Green P, Ponirakis G et al. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013;36:3646-51.
- Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, Kallinikos P, Marshall A, Finnigan J et al. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1792-7.
- Sellers EA, Clark I, Tavakoli M, Dean HJ, McGavock J, Malik RA. The reliability and reproducibility of corneal confocal microscopy in children. *Diabet Med* 2013;30:630-1.
- Efron N, Edwards K, Roper N, Pritchard N, Sampson GP, Shahidi AM et al. Repeatability of measuring corneal subbasal nerve fiber length in individuals with type 2 diabetes. *Eye Contact Lens* 2010;36:245-8.
- Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, Herbert A, Fadavi H, Efron N et al. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2011;28:1261-7.
- Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, Fadavi H, Asghar O, Alam U et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 2013;62:254-60.
- Pacaud D, Romanchuk KG, Tavakoli M, Gougeon C, Virtanen H, Ferdousi M et al. The reliability and reproducibility of corneal confocal microscopy in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5636-40.
- Tavakoli M, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Increased Langerhans cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34:7-11.
- Maddaloni E, Sabatino F, Del Toro R, Crugliano S, Grande S, Lauria Pantano A et al. In vivo corneal confocal microscopy as a novel non-invasive tool to investigate cardiac autonomic neuropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015;32:262-6.
- Παπάνας ΝΠ. Το διαβητικό πόδι. Στο: Μύγδαλης ΗΝ (υπεύθυνος έκδοσης), Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη 2018, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2018, σελ. 311-20.
- Zhivov A, Peschel S, Schober HC, Stachs O, Baltrusch S, Bambi MT et al. Diabetic foot syndrome and corneal subbasal nerve plexus changes in congolese patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2015;10:e0119842.
- Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 2015;38:838-43.

Ο ρόλος των λιπιδίων στην παθοφυσιολογία της νευροπάθειας του περιφερικού και του αυτονόμου νευρικού συστήματος και στην καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. Μία πιλοτική μελέτη



Τριαντάφυλλος
Διδάγγελος

Τ.Διδάγγελος¹, Α. Χατζητόλιος¹, Ε. Schliecher², Κ. Κανταρτζής²

1. Α΄Προν. Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης "ΑΧΕΠΑ", Θεσσαλονίκη, Ελλάς **2.** Department of Internal Medicine IV, Division of Endocrinology, Diabetology, Angiology, Nephrology und Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany **3.** Institute for Diabetes Research and Metabolic Diseases of the Helmholtz Center Munich at the Eberhard-Karls-University of Tübingen, Germany **4.** German Center for Diabetes Research (DZD), Tübingen, Germany

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Διαβτολογίας Α.Π.Θ

Σ. Κυριακίδη 1, 546 36, Θεσσαλονίκη.

Τηλ. & fax : +30 2310 994776

email: didang@med.auth.gr

Περίληψη

Σκοπός: Να μελετηθεί ο ρόλος των τριγλυκεριδίων ορού και των λιπιδίων γενικότερα στην Διαβητική Νευροπάθεια (του περιφερικού και του αυτονόμου Νευρικού Συστήματος) και στην καρδιακή λειτουργία. Να σημειωθεί ότι ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στην παθογένεια της ΔΝ και της καρδιακής δυσλειτουργίας ταυτόχρονα δεν έχει μελετηθεί μέχρι τώρα.

Ασθενείς-Μέθοδοι Στην πιλοτική μελέτη συμμετείχαν 11 ασθενείς με ΣΔτ1 (εξ γυναίκες), μέσης ηλικίας 40 ετών και μέσης διάρκειας ΣΔ 18 έτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο των λιπιδίων. Για την ανίχνευση της περιφερικής νευροπάθειας χρησιμοποιήθηκε το Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). για τον έλεγχο του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος χρησιμοποιήθηκαν οι Καρδιαγγειακές Ανακλαστικές Δοκιμασίες.

Αποτελέσματα Από τον έλεγχο των λιπιδίων προέκυψαν τα εξής: χοληστερόλη 183 mg/dl, τριγλυκερίδια 165 mg/dl και 46 mg/dl. Από τους δείκτες των ΚΑΔ παρατηρήθηκε: mean circular resultant 1.5, valsava index 1.51, 30:15 index 1.05 καθώς επίσης και παθολογικό MNSI σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν.

Συμπεράσματα Στην παρούσα πιλοτική μελέτη παρατηρήθηκε ο συνδυασμός αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων αίματος και διαβητικής νευροπάθειας. Για τον λόγο αυτό κρίθηκε απαραίτητη η συνέχιση της μελέτης σε περισσότερους καλά χαρακτηρισμένους ασθενείς (60 ασθενείς συνολικά) χωρίς υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο σε συνεργασία με το Department of Internal Medicine IV, University of Tübingen, Germany, όπου ήδη έχουν μελετηθεί

τα δείγματα αίματος των 11 ασθενών και έγινε ο αρχικός έλεγχος και θα ακολουθήσει ο αναλυτικός έλεγχος των λιπιδίων και των λιπαρών οξέων. Οι επιπλέον μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν είναι Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (24-h Holter monitor), βιοψία δέρματος από το πόδι (εκτίμηση της πυκνότητας των μικρών ινών), μέτρηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων με την συσκευή Neurometrix και εκτίμηση περιφερικής νευροπάθειας με biothesiometer.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, τριγλυκερίδια, νευροπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια

Summary

Aim: To investigate in collaboration with the Department of Internal Medicine IV, University of Tübingen, the role of lipids and especially triglycerides in the pathophysiology of neuropathy and cardiac function in patients with Diabetes Mellitus type 1 for 12 months. Triglycerides supply the heart and skeletal muscles via their free fatty acid content with highly efficient fuel and allow for the storage of excess calories in adipose tissue. While fatty acids (FAs) are primary sources of energy for heart function, excess lipid accumulation can lead to heart dysfunction and heart failure. However, the role of the amount of triglyceride and FAs and particularly the quality i.e. FA composition of these lipids on heart function needs to be further elucidated.

Patients-methods: We report preliminary data of the first 11 patients already enrolled to the study: DM duration 18 years, age 39 years. According to our preliminary data (indicating the presence of hypertriglyceridemia and diabetic neuropathy) we will investigate more extensively in collaboration with the Department of Internal Medicine IV, University of Tübingen, the role of lipids and especially triglycerides in the pathophysiology of neuropathy and cardiac function in patients with Diabetes Mellitus type 1 for 12 months. In all patients will be assessed: cardiac function [Cardiac Magnetic Resonance, Michigan Neuropathy Score Instrument (MNSI) and CARTs] and FA composition: The fatty acid composition of serum triglycerides and serum free FAs will be analyzed as follows: Serum triglycerides and free FAs will be separated from other lipid fractions by thin layer chromatography and the eluate will be esterified and analyzed with gas chromatography. Using this procedure we will have successfully quantified up the fatty acid composition including the FAs from both, the n-3 and n-6 series of functionally important fatty acids

Results: Our preliminary results are: triglycerides 165 mg/dl, indices of cardiovascular reflex tests (CARTs, mean circular resultant 1.5, valsava index 1.51, 30:15 index 1.05)

Conclusions: In the current pilot study, we report our first data and the methods for investigating further the possible association between triglycerides and diabetic neuropathy and cardiac function.

Key words: Diabetes Mellitus, triglycerides, neuropathy, heart failure

Εισαγωγή

Η διαβητική νευροπάθεια περιγράφηκε για πρώτη φορά ως κλινική οντότητα πριν από 200 περίπου χρόνια¹. Αποτελεί μία από τις τρεις κύριες ειδικές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και συνήθως συνυπάρχει, με τις άλλες δύο μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές, τη διαβητική νεφροπάθεια και την αμφιβλοστροειδοπάθεια. Μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς με ΣΔ σε δυσβάστακτα προβλήματα και σε σοβαρές αναπηρικές καταστάσεις όπως, έλκη ποδιών, ακρωτηριασμούς, νευροπαθητικό πόνο, ορθοστα-

τική υπόταση αλλά επιπλέον αποτελεί και μία κύρια αιτία της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών².

Με τον όρο Διαβητική Νευροπάθεια νοείται μία ομάδα κλινικών συνδρόμων, τα οποία είτε το καθένα από μόνο του, είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους προσβάλουν διαφορετικά τμήματα του νευρικού συστήματος. Με τον ανωτέρω ορισμό καθίσταται σαφές ότι η επιπλοκή της διαβητικής νευροπάθειας δεν αποτελεί μία ενιαία κλινική οντότητα όπως οι άλλες δύο ειδικές επιπλο-

κές του διαβήτη, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νεφροπάθεια. Μπορεί να προσβάλλει ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Η χρόνια συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια μαζί με την νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελούν την «κλασική» μορφή της νευροπάθειας και συνήθως συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή.

Η συχνότητα της νευροπάθειας υπολογίζεται σε 10–90% των διαβητικών ανάλογα με την διάρκεια και την ρύθμιση του διαβήτη στις διάφορες μελέτες. Η συχνότητά της φθάνει περίπου το 90% μετά από 25 χρόνια νόσου. Ο επιπολασμός (το επί τοις εκατό ποσοστό της πάθησης στον γενικό πληθυσμό σε δεδομένη χρονική στιγμή) της διαβητικής νευροπάθειας είναι 45%-60% στα άτομα με ΣΔ έναντι 25%-30% της αμφιβληστροειδοπάθειας και 20% της νεφροπάθειας³. Αν και αποτελεί την επιπλοκή με την μεγαλύτερη συχνότητα, ωστόσο είναι η επιπλοκή, η οποία διαγιγνώσκεται και αντιμετωπίζεται σε αρκετά μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τις άλλες δύο επιπλοκές στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Όπως και οι άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές, σχετίζεται και αυτή με τη διάρκεια και την ρύθμιση του ΣΔ όπως έχει παρατηρηθεί και στις μελέτες DCCT (Diabetes Control Complications Trial)⁴ και EURODIAB⁵. Συνήθως απαιτούνται 5–10 χρόνια παρουσίας πτωχά ρυθμιζόμενου ΣΔ για την κλινική εμφάνισή της. Πιθανόν η νευροπάθεια να αποτελεί την πρώτη επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί στην διάρκεια του διαβήτη και η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση να είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή.

Ειδικότερα, η Διαβητική Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΔΝΑΝΣ) μπορεί να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών προκαλώντας γαστροπάρεση, σεξουαλική ανικανότητα, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, άτονη ουροδόχο κύστη, δυσκοιλιότητα, διάρροια και αγγειοκινητικές διαταραχές.

Επίσης, η ΔΝΑΝΣ μπορεί να υπεισέρχεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς διαφόρων καρδιακών παθήσεων, όπως η ισχαιμία μυοκαρδίου και το έμφραγμα, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η ορθοστατική υπόταση, οι αρρυθμίες και να αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου^{6,7,8,9}.

Η χοληστερόλη δεν είναι το μόνο λιπίδιο, το οποίο εμπλέκεται στους μηχανισμούς εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Τα τριγλυκερίδια παρέχουν υψηλής απόδοσης ενέργεια μέσω των Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (ΕΛΟ) στην καρδιά και στους σκελετικούς μύες και όταν βρίσκονται σε περίσσεια αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα τα ΕΛΟ έχουν κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και επηρεάζουν την έκκριση και (άμεσα και έμμεσα) την δράση της ινσουλίνης. Αν και τα ΕΛΟ αποτελούν πρώτης γραμμής πηγή ενέργειας για την καρδιά, η μεγάλη εναπόθεσή τους μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή δυσλειτουργία και ανεπάρκεια¹⁰ πιθανόν μέσω και της αύξησης του επικάρδιου λιπώδους ιστού. Ωστόσο, ο ρόλος της ποσότητας των ΕΛΟ και

ειδικότερα η ποιότητά τους (σύσταση ΕΛΟ) και η επίδρασή τους στην καρδιακή λειτουργία χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Επιπρόσθετα, τα λιπίδια και η οξειδωμένη τους μορφή¹¹ μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση και στην προοδευτική εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας. Πιθανόν η αύξηση των τριγλυκεριδίων να έχει έναν παθογενετικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της ΔΝ, όπως έχει υποστηριχθεί και σε δύο παλαιότερες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες^{12,13}. Σε αυτές συμμετείχαν ασθενείς με ήπια και μέτρια διαβητική νευροπάθεια και παρατηρήθηκε ότι τα αυξημένα τριγλυκερίδια σχετίστηκαν με απώλεια των εμύλων νευρικών ινών του περονιαίου νεύρου μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης ανεξάρτητα από την διάρκεια του διαβήτη, του γλυκαιμικού ελέγχου, της ηλικίας ή άλλων παραμέτρων.

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί ο ρόλος των τριγλυκεριδίων και των λιπιδίων γενικότερα στην Διαβητική Νευροπάθεια και στην καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 12 μήνες παρακολούθησης. Να σημειωθεί ότι ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στην παθογένεια της ΔΝ και της καρδιακής δυσλειτουργίας ταυτόχρονα δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Στην παρούσα πιλοτική μελέτη συμμετείχαν 11 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μεγαλύτεροι των 18 ετών χωρίς οποιασδήποτε μορφής καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση και οποιαδήποτε άλλη νόσο. Οι ασθενείς ήταν σε θεραπεία μόνο σε ινσουλίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ακόλουθες δοκιμασίες, για τον έλεγχο της

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔΤ1

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Ασθενείς N= 11
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	17.8±7.4
Age (years)	39.7±16.4
ΣΔΤ1	11
Άνδρες/Γυναίκες	5/6
HbA1c (%)	7.4±1.2
Γλυκόζη αίματος νηστείας (mg/dl)	121±27
Cholesterol(mg/dl)	183±37
HDL(mg/dl)	46±10
LDL(mg/dl)	107±36
Triglycerides(mg/dl)	165±60
Creatinine(mg/dl)	0.95±0.19
eGFR(ml/min/1.73m ²)	108.0±34.5
Ουρικό οξύ (mg/dl)	2.4±1.1

λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ): χρησιμοποιήθηκαν οι Καρδιαγγειακές Ανακλαστικές Δοκιμασίες (ΚΑΔ) 1) Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής. Η δοκιμασία αυτή αποτελεί τον τρόπο μέτρησης της φυσιολογικής φλεβοκομβικής αναπνευστικής αρρυθμίας. Είναι γνωστό, ότι κατά την εισπνοή παρατηρείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε φυσιολογικά άτομα και κατά την εκπνοή ελάττωσή της. Το φαινόμενο είναι περισσότερο έντονο σε νεαρά φυσιολογικά άτομα. Σε διαβητικούς ασθενείς, όμως, έχει βρεθεί, ότι η δοκιμασία της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς αναπνοής, ελαττώνεται πολύ πρώιμα στη διάρκεια του ΣΔ¹⁴. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ελάττωση των δεικτών της δοκιμασίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διάρκεια νόσου <2 ετών, ενώ σε ΣΔ τύπου 2 με γνωστή διάρκεια νόσου <1 έτους.

Η δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την διάρκεια βαθιάς αναπνοής, διεξάγεται ως εξής. Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε ύπτια θέση και πραγματοποιεί βαθιές εισπνευστικές και εκπνευστικές κινήσεις με ρυθμό 5-6 αναπνοές / λεπτό. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η μέγιστη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, όπως έχει παρατηρηθεί σε υγιή άτομα¹⁵. Τα χρονικά διαστήματα της βαθιάς εισπνοής και εκπνοής είναι διαρκείας πέντε δευτερολέπτων. Ο ασθενής καθ' όλη την διάρκεια της δοκιμασίας είναι συνδεδεμένος με ηλεκτροκαρδιογράφο ή με προγράμματα ηλεκτρονικών υπολογιστών, τα οποία αναλύουν αυτόματα την καρδιακή συχνότητα.

Ανάλυση με: Μέσο Ανυσματικό Δείκτη των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (Mean Circular Resultant, MCR, ανυσματική ανάλυση). Αυτή η μέθοδος έχει περιγραφεί από τους Weinberg και Pfeifer¹⁶, οι οποίοι αναφέρουν ότι ο μέσος ανυσματικός δείκτης μπορεί να μετρηθεί με την τεχνική της ανυσματικής ανάλυσης (vector analysis). Με την μέθοδο αυτή οι καρδιακές σφύξεις (επάρματα R του ΗΚΓ) μπορούν να θεωρηθούν ως "σημεία" επάνω σε μία ευθεία γραμμή, η οποία παριστά τον χρόνο. Στην συνέχεια αυτή η γραμμή "τυλίγεται" πέριξ ενός κύκλου. Η περιοδικότητα με την οποία συμβαίνουν οι κύκλοι είναι μία αναπνοή. Χρησιμοποιούνται 25 αναπνοές (κύκλοι) για να υπολογισθεί ο μέσος ανυσματικός δείκτης. Αν υπάρχει "ελαττωμένη" μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα "σημεία" θα είναι κατανομημένα πάνω στον κύκλο κατά ομοίμορφο τρόπο. Αν όμως υπάρχει φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα "σημεία" τείνουν να συσσωρεύονται σε μία περιοχή του κύκλου. Το αποτέλεσμα, το οποίο προκύπτει, είναι ένας καθαρός αριθμός χωρίς μονάδες. Μεγάλο άνυσμα σημαίνει μεγάλη μεταβλητότητα των R-R διαστημάτων, σύμφωνα με αυτή την μέθοδο. Η μέθοδος αποτελεί την ανυσματική ανάλυση (vector analysis) της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά την βαθιά αναπνοή. Η αρχή

αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι παρόμοια με την αρχή της δυναμικής φασματικής ανάλυσης (power spectrum analysis). Οι δύο μέθοδοι διαφέρουν όμως, στον μαθηματικό τρόπο υπολογισμού των αποτελεσμάτων. Η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζεται από έκτακτες συστολές καθώς επίσης και από προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας.

2. Δοκιμασία Valsalva (Valsalva index). Κατά τη δοκιμασία Valsalva ο ασθενής πραγματοποιεί έντονη εκπνευστική προσπάθεια με κλειστή την γλωττίδα. Συγκεκριμένα, μετά από ανάπαυση του ασθενούς σε κατακεκλιμένη θέση, ζητείται να εμψύσει δια μέσου επιστομίου σε σωλήνα πιεσόμετρου και να διατηρήσει την πίεση στα 40 mmHg για 15 δευτερόλεπτα. Ταυτόχρονα ο ασθενής είναι συνδεδεμένος με ΗΚΓράφο για την καταγραφή των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Κατά την δοκιμασία μετράται ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος αμέσως μετά την δοκιμασία προς το μικρότερο R-R διάστημα, το οποίο παρατηρείται κατά την διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας. Ο δείκτης Valsalva είναι ο μέσος όρος τριών δοκιμασιών

3. Δοκιμασία μεταβλητότητας τη καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (30:15 index) Φυσιολογικά άμεση αύξηση της καρδιακής συχνότητας συμβαίνει, όταν ο ασθενής ενώ είναι ήρεμος και κατακεκλιμένος, σηκωθεί χωρίς βοήθεια και σταθεί όρθιος. Με την δοκιμασία ελέγχεται το φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο προαναφέρθηκε. Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε ύπτια θέση και του ζητείται να σηκωθεί γρήγορα όρθιος. Η δοκιμασία αρχίζει από την στιγμή έναρξης της ανέγερσης του ασθενούς. Φυσιολογικά η μέγιστη καρδιακή συχνότητα συμβαίνει περί την 15n σφίξη (5n έως 25n). Η ταχυκαρδία ακολουθείται από σχετική βραδυκαρδία η μέγιστη τιμή της οποίας συμβαίνει περί την 30ή σφίξη (20ή έως 40ή). Ο δείκτης 30:15 είναι ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος περί την 30ή συστολή προς το μικρότερο R-R διάστημα περί την 15n συστολή¹⁷. Διαταραχή της δοκιμασίας παρατηρείται σε βλάβη του παρασυμπαθητικού ΝΣ.

4. Ορθοστατική υπόταση. Η δοκιμασία ορθόστασης διεξάγεται κατά τον ακόλουθο τρόπο: Κατ' αρχήν μετράται η συστολική ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα του ενός λεπτού για 3 λεπτά, ενώ ο ασθενής είναι ήρεμος και ξαπλωμένος σε ύπτια θέση. Στην συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να σηκωθεί όρθιος και μετράται η συστολική ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα του ενός λεπτού για πέντε λεπτά. Η διαφορά της συστολικής ΑΠ κατά την μεταβολή θέσης του σώματος από την ύπτια στην όρθια θέση αποτελεί την ορθοστατική υπόταση.

Για τον έλεγχο της λειτουργίας του περιφερικού νευρικού συστήματος χρησιμοποιήθηκε το MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιματολογικό και βιοχημικό εργαστηριακό έλεγχο. Η διάρκεια της παρακολούθησης θα είναι 12 μήνες.

Αποτελέσματα

Από τον έλεγχο των λιπιδίων προέκυψαν τα εξής: χοληστερόλη 183 mg/dl, τριγλυκερίδια 165 mg/dl και 46 mg/dl. Από τους δείκτες των ΚΑΔ παρατηρήθηκε: mean circular resultant 15, valsalva index 1.51, 30:15 index 1.05 καθώς επίσης και παθολογικό MNSI σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν δύο ή και περισσότερες από τις ΚΑΔ παθολογικές και σκορ MNSI παθολογικό.

Συζήτηση

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα στην παρούσα πιλοτική μελέτη προκύπτει ο συνδυασμός των αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων αίματος και διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔΤ1. Για τον λόγο αυτό κρίθηκε απαραίτητη η συνέχιση της μελέτης σε περισσότερους καλά χαρακτηρισμένους ασθενείς (60 ασθενείς συνολικά) χωρίς υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο σε συνεργασία με το Department of Internal Medicine IV, University of Tübingen, Germany, όπου ήδη έχουν μελετηθεί τα δείγματα αίματος των 11 ασθενών και έγινε ο αρχικός έλεγχος και θα ακολουθήσει ο αναλυτικός έλεγχος των λιπιδίων με αέριο χρωματογραφία¹⁸ για να καθορισθεί η σύσταση και οι αναλογίες των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Οι επιπλέον μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν είναι Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (24-h Holter monitor), βιοψία δέρματος από το πόδι (εκτίμηση της πυκνότητας των μικρών ινών), μέτρηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων με την συσκευή Neurometrix και εκτίμηση περιφερικής νευροπάθειας με biothesiometer. Από τις μέχρι τώρα μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα τριγλυκερίδια πιθανόν να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΝ^{12,13}. Επίσης, συζητείται ο ρόλος τους στην παθογένεια της καρδιακής δυσλειτουργίας είτε μέσω λιποτοξικότητας¹⁹ είτε μέσω αυξημένης εναπόθεσης και αύξησης του επικαρδίου λιπώδους ιστού¹⁹. Να σημειωθεί ότι ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στην παθογένεια της ΔΝ και της καρδιακής δυσλειτουργίας ταυτόχρονα δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Συμπερασματικά από την παρούσα πιλοτική μελέτη προκύπτει ότι ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στην ΔΝ και στην καρδιακή δυσλειτουργία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Για τον λόγο αυτό η παρούσα μελέτη θα συνεχισθεί και με τις μεθόδους, οι οποίες προαναφέρθηκαν αλλά και σε περισσότερους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Rollo J. Cases of Diabetes Mellitus. London, C Dilly, 1798
2. Διδάγγελος Τ., Καραμήτσος Δ.: Διαβητική νευροπάθεια σε : Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 255 – 307
3. Shaw JE, Zimmet PZ: Epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev. 7 (1999) 245–252
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the

development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329: 977–986.

5. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 352: 341–350.
6. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1895–1901.
7. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: A radionuclide ventriculography study. Diabetes Care. (2003);26:1955–1960
8. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT (2008). Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: A tissue doppler echocardiographic study. Diabetes Care 31:325–327
9. Didangelos T, Tziomalos K, Margaritidis C, Kontoninas Z, Stergiou I, Tsotoulidis S, Karlafti E, Mourouglakis A, Hatzitolios AI (2017) Efficacy of Administration of an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Two Years on Autonomic and Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus. J Diabetes Res.;2017:6719239. doi: 10.1155/2017/6719239. Epub 2017 Mar 8.
10. Goldberg IJ. Fat in the blood, fat in the artery, fat in the heart. Triglyceride in physiology and disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018;38:0000 DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309666.
11. Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A, et al (2005). The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 113: 288–91
12. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R et al. (2009). Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes 58: 1634–1640.
13. Davis TM, Yeap BB, Davis WA et al. (2008). Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 51: 562–566.
14. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan A, Halter JB, Ensign J and Porte DJ. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984; 7: 447 - 453.
15. Mackay DJ. Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. Diabetologia 1983; 24: 253 - 256.
16. Weinberg CR and Pfeifer MA. An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. Biometrics 1984; 40:855–861
17. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 639–653.
18. Peter A, Kovarova M, Nadalin S et al. (2014) PNPLA3 variant I148M is associated with altered hepatic lipid composition in humans. Diabetologia. 57: 2103–7
19. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmood M, Kelly C, Sellwood J, Ariga R, Thomas S, Francis J, Rodgers C, Clarke W, Sabharwal N, Antoniadis C, Schneider J, Robson M, Clarke K, Karamitsos T, Rider O, Neubauer S. Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 5;68(1):53–63

Μελέτη Νοσοκομειακής Θνητότητας και Αναπηρίας των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στη Δράμα (Drama Stroke Study)



Ανδρέας Ξάνθος

A. Ξάνθος¹, Χατζηπόλιος Α.², J.Rudolf.³

1. Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Δράμας, 2. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, 3. Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ανδρέας Ξάνθος

Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Δράμας

Τηλ .: 25213 50400

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια-AEE αποτελούν την 1η αιτία αναπηρίας και τη 3η αιτία θανάτου στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα έχουν διεξαχθεί ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες για τα ΑΕΕ. Η μελέτη μας αφορά την καταγραφή των ΑΕΕ στη Δράμα για ένα έτος το 2016.

Υλικό-μέθοδοι: Καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο Δράμας με διάγνωση οξείας ΑΕΕ. Μελετήθηκε το είδος, η αιτιολογία, η κλίμακα mRS, η διάρκεια νοσηλείας και η παρουσία παραγόντων κινδύνου.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 325 ΑΕΕ ανά 100.000 κατοίκους/έτος. Το 92% είχε ισχαιμικό ΑΕΕ και το 8% αιμορραγικό ΑΕΕ. Η μέση ηλικία ήταν 75.5 ± 7.7 έτη. Τα είδη ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν : α) των μικρών αγγείων (35.7%), β) των μεγάλων αγγείων (33%), γ) τα καρδιοεμβολικά (23%), γ) αδιευκρίνιστα αίτια (6%) και δ) άλλα αίτια (2.3%). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.9 ημέρες ± 1.5 στα ισχαιμικά και 13.5 ημέρες ± 2.2 στα αιμορραγικά ΑΕΕ. Η μέση νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 8.2% (5.6% στα ισχαιμικά ΑΕΕ και 24.5% στα αιμορραγικά ΑΕΕ). Η μέση κλίμακα mRS ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες με ισχαιμικό ΑΕΕ (MRS: 3.3 ± 1.1) σε σχέση με τις γυναίκες (MRS: 2.9 ± 1.1). Σε πολυπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση βρέθηκε ότι στα ισχαιμικά ΑΕΕ το ανδρικό φύλο, η ηλικία και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής επηρεάζουν σημαντικά την κλίμακα MRS (p < 0.05).

Συμπεράσματα: Η επίπτωση των ΑΕΕ στη Δράμα είναι παραπλήσια με άλλες ελληνικές μελέτες. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ εμφανίζουν βαρύτερη αναπηρία στους άνδρες. Σημαντικό είναι το ποσοστό των παροδικών ΑΕΕ (15.6%) και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (18%).

Summary

Introduction: Cerebrovascular Stroke is the first cause of disability and the third cause of death in Europe. In Greece, few epidemiological studies have been conducted on strokes. Our study is about recording strokes in Drama for one year (2016).

Material-methods: All patients who were admitted to the Drama Hospital were diagnosed with acute strokes. The type, etiology, mRS scale, duration of hospitalization and the presence of risk factors were studied.

Results: 325 strokes per 100,000 inhabitants / year were recorded. 92% had ischemic stroke and 8% haemorrhagic stroke. The mean age was 75.5 ± 7.7 years. The ischemic stroke etiology was: a) small vessels (35.7%), b) large vessels (33%), c) cardiovascular (23%), c) unclear causes (6%) and d) other causes (2.3%). The median duration of hospitalization was 4.9 days \pm 1.5 in ischemic and 13.5 days \pm 2.2 in hemorrhagic strokes. The in-hospital mortality was 8.2% (5.6% in ischemic strokes and 24.5% in hemorrhagic strokes). The average scale mRS was higher in men with ischemic stroke (MRS: 3.3 ± 1.1) than in females (MRS: 2.9 ± 1.1). Multifactorial retrospective analysis found that in ischemic stroke male gender, age and presence of atrial fibrillation significantly affect the mRS scale ($p < 0.05$).

Conclusions: The impact of strokes in Drama is similar to other Greek studies. Ischemic strokes show heavier disability in men. Significant is the percentage of transient stroke (15.6%) and the presence of atrial fibrillation (18%).

Key words: stroke, prevalence, etiology, Drama

Εισαγωγή

Η επίπτωση κυμαίνεται στην Ευρώπη από 120 άτομα ανά 100.000 στη Γαλλία, έως 550 ανά 100.000 στην Ανατολική Ευρώπη (Truelsen et al, 2006). Δεδομένα από την ΠΟΥ σε ότι αφορά την Ευρώπη δείχνουν αύξηση των ασθενών που εξήλθαν από τα νοσοκομεία με διάγνωση ΑΕΕ από 120/100.000 κατοίκους το 1970 σε 400/100.000 κατοίκους το 2005, με μεγάλη ανισοκατανομή από χώρα σε χώρα, αλλά και εντός της ίδιας της χώρας. Η επιδημιολογία του ΑΕΕ σχετίζεται άμεσα με την γεωγραφική κατανομή, τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, το σύστημα υγείας αλλά και τον τρόπο καταγραφής των διαφόρων ΑΕΕ σε κάθε μελέτη. Οι Wolfe et al (2014) αναφέρουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη θνησιμότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Το ποσοστό της θνησιμότητας σε 3 μήνες ήταν από 42% σ' ένα κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου έως 19% στη Γαλλία. Στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης και στις ΗΠΑ, η επίπτωση των ΑΕΕ και η θνησιμότητα τείνουν να μειώνονται, αλλά από την άλλη πλευρά, στην Ανατολική Ευρώπη συμβαίνει το αντίθετο.

Στη βιβλιογραφία ελληνικά δεδομένα σε σχέση με την επίπτωση των ΑΕΕ, τον επιπολασμό και το κόστος στο σύστημα υγείας είναι περιορισμένα. Στην Ελλάδα το 2014 είχαμε 14670 θανάτους από ΑΕΕ (ΕΣΥΕ), το 2000 είχαμε 18743 θανάτους από ΑΕΕ, οπότε συμπεραίνουμε ότι παρατηρείται μια μείωση στη θνησιμότητα από ΑΕΕ. Μέχρι στιγμής, μόνο 4 μελέτες επιδημιολογίας των ΑΕΕ έχουν γίνει στην Ελλάδα. Από αυτές οι 2 μελέτες είναι του Βέμμου και συν (Αρκαδία 1994-1995 και Αθήνα 1992-1997), η 1 μελέτη είναι του Παπαδόπουλου και

συν (Εάνθη 2004) και 1 μελέτη είναι του Στράντζαλη και συν (Λέσβος 2014). Υπάρχει και μια ειδική μελέτη μόνο για υπαρχνοειδείς αιμορραγίες στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Βαδικόλιας και συν 2005).

Α) Υλικό-Μέθοδοι

Η μελέτη έγινε στο νομό Δράμας, ο οποίος ανήκει στην περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας-Θράκης και έχει πληθυσμό 99.787 άτομα (απογραφή 2011). Το Νοσοκομείο Δράμας είναι το μοναδικό νοσοκομείο στο νομό και έχει 250 κλίνες. Η μέση πληρότητα το 2014 ήταν 55%. Στο Νοσοκομείο υπάρχει μια Παθολογική Κλινική και δεν υπάρχει Νευρολογική Κλινική, με συνέπεια όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια να νοσηλεύονται στην Παθολογική Κλινική.

Σε κάθε ασθενή που εισήχθη στην Παθολογική Κλινική ελήφθη ατομικό και οικογενειακό ιστορικό που περιελάμβανε τα ακόλουθα: 1) Αρτηριακή υπέρταση-ΑΥ όταν ο ασθενής ελάμβανε οποιαδήποτε αντιυπερτασική αγωγή, ή/και είχε συστολική πίεση $>140\text{mmHg}$ ή/και διαστολική $>90\text{mmHg}$ κατά την εισαγωγή ή/και κατά τη διάρκεια των ημερών νοσηλείας του 2) Σακχαρώδης Διαβήτης-ΣΔ, όταν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή 3) Δυσλιπιδαιμία, όταν ελάμβαναν στατίνη. 3) Κάπνισμα 4) Ιστορικό παλιού ΑΕΕ 5) Κολπική μαρμαρυγή-ΚΜ, όταν είχε ιστορικό ΚΜ (παροξυστικής ή μόνιμης) ή παρουσία ΚΜ σε ΗΚΓ κατά τη νοσηλεία (πρώτη εκδήλωση) 6) Παρουσία καρωτιδικής νόσου ή/και περιφερικής αγγειοπάθειας ή/και στεφανιαίας νόσου με βάση το ιστορικό.

Η μελέτη περιέλαβε όλους τους ασθενείς με που εισήχθη-

καν για νοσηλεία στο Γενικό Νοσοκομείο Δράμας με διάγνωση εισόδου 'αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο'. Στη διάγνωση χρησιμοποιήθηκαν οι κωδικοί των ιατρικών παθήσεων από τη διεθνή ταξινόμηση ICD10 και περιελάμβαναν τα εξής: I63 – Ισχαιμικό ΑΕΕ, I62 – Αιμορραγικό ΑΕΕ, I64 – Υπαρχνοειδής αιμορραγία και I65 – Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Β) Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 24.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσος όρος και σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές εκτός από την τροποποιημένη κλίμακα Rankin, οι οποίες παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και εύρος. Οι διαφορές των κατηγορικών και των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες χ^2 και t-test για ανεξάρτητα δείγματα αντίστοιχα. Σε όλες τις περιπτώσεις, ως στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή $p < 0,05$ για αμφίπλευρες συγκρίσεις. Όλες οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή κατά Smiton. Έγινε ανάλυση με συσχέτιση των ποσοτικών και ποιοτικών μεταβλητών-παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ μεταξύ τους και με την κλίμακα mRS. Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική συσχέτιση αυτών, με εξαρτώμενη μεταβλητή την κλίμακα mRS, σε πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση (linear regression analysis), με σκοπό την αναζήτηση των μεταβλητών που ασκούν επίδραση στην κλίμακα, ανά φύλο και συνολικά.

Τα κριτήρια ταξινόμησης των ισχαιμικών ΑΕΕ σε κατηγορίες είναι τα ακόλουθα:

1. Απόφραξη μεγάλων αγγείων: όταν υπήρχε αθηρωμάτωση πάνω από 50% σε μεγάλη ενδοκράνια αρτηρία ή στην αντίστοιχη με το ΑΕΕ έσω καρωτίδα
2. Καρδιοεμβολικά ΑΕΕ. Όταν υπήρχε: α) κολπική μαρμαρυγή-πτερυγισμός (μόνιμη ή παροξυσμική ή διαπιστωθείσα κατά τη διάρκεια νοσηλείας), β) προσθετική βαλβίδα,
3. Κενοτοπιώδη έμφρακτα (lacunar ΑΕΕ). Όταν διαπιστώθηκε η παρουσία μικρού εμφράκτου στην αξονική τομογραφία ($<1.5\text{cm}$) στη θέση των εν τω βάθει διαπιτραινόντων αρτηριών σε συμβατό σημείο με την κλινική εικόνα του ασθενή.
4. Αδιευκρίνιστης αιτιολογίας-Κρυμμένη: Όταν δεν βρισκόταν κάποιο συγκεκριμένο αίτιο.
5. Άλλης αιτιολογίας: Όταν από τον έλεγχο βρισκόταν κάποιο άλλο συγκεκριμένο αίτιο ΑΕΕ.

Αποτελέσματα

Τα περισσότερα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν lacunar (88/253, ποσοστό 35.7%), με σχεδόν ίση κατανομή στα δυο φύλα (άνδρες=46.8%, γυναίκες=47.2%). Ακολουθούν τα ΑΕΕ που οφείλονται σε στέ-

νωση μεγάλων αρτηριών (83/253, ποσοστό 33%), τα καρδιοεμβολικά αίτια, με ποσοστό 22.9%(58/253).

Παρατηρήθηκε σχεδόν διπλάσια κατανομή στους άνδρες (65.5%) σε σχέση με τις γυναίκες (34.5%). Ακολουθούν ως κατηγορία ΑΕΕ τα αδιευκρίνιστα αίτια με ποσοστό 19.1% και τα άλλα αίτια ΑΕΕ με ποσοστό 1.5% (4/253 άτομα).

Η πλειοψηφία των ΑΕΕ ήταν ισχαιμικά (N=300, ποσοστό 92%) και μετά ακολουθούν τα αιμορραγικά ΑΕΕ (N=25, ποσοστό 8%). Τα ισχαιμικά διαχωρίζονται σε μόνιμα-εγκατεστημένα ΑΕΕ (N=253, ποσοστό 84.3%) και σε παροδικά ΑΕΕ (N=47, ποσοστό 15.7%). Στα ισχαιμικά ΑΕΕ υπερτερούν ελαφρώς οι γυναίκες (N=156) σε σχέση με τους άνδρες (N=144), με σχετική διαφορά 8.3%. Στα αιμορραγικά ΑΕΕ υπερτερούν με την ίδια σχετική διαφορά 8.3% οι άνδρες. Στα μόνιμα ΑΕΕ η αναλογία ανδρών-γυναικών είναι σχεδόν ίση 1 προς 1, δηλαδή βρέθηκαν 129 άνδρες και 124 γυναίκες. Στα παροδικά ΑΕΕ είναι περισσότερες οι γυναίκες κατά 13.6% (25 έναντι 22 ανδρών).

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΑΕΕ υπήρχε αρτηριακή υπέρταση (ποσοστό 97%). Στην περίπτωση του διαβήτη βρέθηκε ξεκάθαρη υπερχοληστερόλη των ανδρών με σχεδόν διπλάσιο ποσοστό σε σχέση με τις γυναίκες (37.8% έναντι 20.1%). Επίσης βρέθηκε 5πλασιο ποσοστό ανδρών με παρουσία κολπικής μαρμαρυγής έναντι των γυναικών (31.4% έναντι μόλις 6.2%). Η παρουσία στεφανιαίας νόσου δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 φύλων, καθώς βρέθηκε σε ποσοστό 19.2% στους άνδρες και 17.3% στις γυναίκες. Αντιθέτως, το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ήταν πολύ μεγαλύτερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (14.1% έναντι 7.6%). Τέλος η παρουσία δυσλιπιδαιμίας ήταν σχεδόν παρόμοια μεταξύ των 2 φύλων (άνδρες 63.4%, γυναίκες 65.9%).

Στα ΑΕΕ με στένωση μεγάλων αρτηριών είχαμε ευρήματα στένωσης της αντίστοιχης έσω καρωτίδας πάνω από 70% με εξωκράνιο υπέρηχο (85% των περιστατικών) ή/και ανεύρεση ενδοκράνιου θρόμβου στην αξονική τομογραφία σε μείζονα αρτηρία (υπόλοιπο 15%). Η αιτιολόγηση των καρδιοεμβολικών ισχαιμικών ΑΕΕ έδειξε ότι ως αίτιο υπερτερεί σαφώς η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (54/58) σε ποσοστό 93.1%, από τα οποία τα 26 (48.1%) οφείλονται σε παροξυσμική μαρμαρυγή και τα 28 (51.9%) σε μόνιμη μαρμαρυγή. Σε 3 ασθενείς το αίτιο του ΑΕΕ ήταν η παρουσία μεταλλικής βαλβίδας (2 αρτηρική και 1 μιτροειδούς) και σε έναν το αίτιο ήταν η παρουσία μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας. Το 40.7% ελάμβανε ασενοκουμαρόλη και το 11.1% ελάμβανε νεότερο αντιπηκτικό.

Όμως, το ποσοστό των ασθενών που δεν ελάμβανε καθόλου αντιπηκτική αγωγή ήταν μεγάλο (49%), καθώς το 37% έπαιρνε κλοπιδογρέλη και το 11% ασπιρίνη. Συγκεκριμένα, είχαμε 2 ασθενείς κάτω των 45 ετών με απουσία ιστορικού αθηρωμάτωσης, απουσία καπνίσματος και αγγειακών παραγόντων

κινδύνου και με αρνητικό τεστ θρομβοφιλίας. Αυτοί βρέθηκε να έχουν αρκετά μεγάλο ανοικτό ωοειδές τρήμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα με εκτεταμένη δίοδο μικροφυσάλιδων στη διαδικασία bubble test (PFO στάδιο III). Ένας ασθενής 50 ετών είχε ιστορικό μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας και ένας 46 ετών είχε μείζονα θρομβοφιλία leiden και παροξυστική ΚΜ.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγικό ΑΕΕ, υπερτερεί σαφώς η υπέρταση και στα δύο φύλα (παρουσία ΑΥ στο 76.9% στους άνδρες και στο 83.3% στις γυναίκες) και ακολουθεί το κάπνισμα (ποσοστό 23% στους άνδρες και καθόλου στις γυναίκες), η χρόνια λήψη αλκοόλ (15.3% στους άνδρες και καθόλου στις γυναίκες) και η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων (υπεροχή ανδρών με 15.3% έναντι 8.3% των γυναικών). Από τους ασθενείς με λήψη αντιπηκτικών οι 2 ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη (sintrom) και ο ένας νεότερο αντιπηκτικό (rivaroxaban). Οι δύο πρώτοι είχαν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (INR) και ο άλλος με τη rivaroxaban ελάμβανε παράλληλα και δύο αντικαθιλιπικά φάρμακα σε μεγάλη δόση, γεγονός που πιθανόν να αύξησε την αιμορραγική διάθεση.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ στις γυναίκες ήταν 4.53 ημέρες με τυπική απόκλιση SD=2.9 και η μέση βαθμολογία της κλίμακας MRS ήταν 2.89 με SD=1.4. Το εύρος ημερών κυμαίνεται από 1 ημέρα έως 14 ημέρες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ στους άνδρες ήταν 5.36 ημέρες με τυπική απόκλιση SD=3.7 και η μέση βαθμολογία της κλίμακας MRS ήταν 3.33 με SD=1.54. Το εύρος ημερών κυμαίνεται από 1 ημέρα έως 20 ημέρες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 76,7 έτη (+/- 10,2), η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.96 ημέρες (+/- 3,4) και η μέση βαρύτητα MRS ήταν 3,1 (+/- 1,5). Η μικρότερη ηλικία ασθενή με ΑΕΕ ήταν 36 έτη και η μεγαλύτερη 100 έτη. Η ελάχιστη διάρκεια νοσηλείας ήταν 1 ημέρα και η μέγιστη 20 ημέρες.

Έγινε συσχέτιση (correlation analysis) μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών ΣΔ, ΚΜ, ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ και MRS και αναζήτηση των στατιστικά σημαντικών σχέσεων σε επίπεδο $p < 0.05$. Βρέθηκε ότι η κλίμακα MRS είχε σημαντική σχέση με το ανδρικό φύλο ($p=0.01$) και με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ($p=0.018$). Η παρουσία ΚΜ είχε σημαντική σχέση με το ανδρικό φύλο ($p=0.001$) και το ανδρικό φύλο είχε σημαντική σχέση με την παρουσία ΣΔ ($p=0.001$). Η πλειοψηφία των ασθενών (207/300, ποσοστό 69%) ήταν από 65 έως 85 ετών με μέση κλίμακα MRS 3.3 +/- 1.55 και μέση διάρκεια νοσηλείας 4.98 ημέρες +/- 3.55. Στο σύνολο των ασθενών με ισχαιμικά ΑΕΕ η μέση κλίμακα MRS ήταν 3.12 +/- 1.5 και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.96 ημέρες +/- 3.4.

Συγκεκριμένα, 15 ασθενείς με ΑΕΕ εμφάνισαν νοσοκομειακή λοίμωξη (ποσοστό 4.6%). Από αυτούς η συχνότερη λοίμωξη ήταν η πνευμονία (10/15, ποσοστό 66%) και ακολούθησε η ουρολοίμωξη (4/15, ποσοστό 26.6%) και η λοίμωξη μαλακών

μορίων-κατακλίσεων (1/15, ποσοστό 7.4%). Η αιμορραγική μετατροπή του ισχαιμικού ΑΕΕ εμφανίστηκε σε 12 ασθενείς (ποσοστό 4.7%) και το κακόηθες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε 3 ασθενείς (ποσοστό 1.1%). Πρώτη εκδήλωση επιληπτικής κρίσης παρουσιάστηκε σε 4 ασθενείς (ποσοστό 1.3%) και εν τω βάθει θρόμβωση κάτω άκρων μόνο 1 ασθενής, παρά το γεγονός ότι όλοι έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προληπτική δόση.

Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια νοσηλείας καταγράφηκαν 23 θάνατοι. Οι 17 ήταν με ισχαιμικό ΑΕΕ (ποσοστό 5.6% επί του συνόλου) και οι 6 με αιμορραγικό ΑΕΕ (ποσοστό 24% επί του συνόλου). Στα ισχαιμικά ΑΕΕ οι 12 ήταν άνδρες (70.5%) και οι 5 γυναίκες (29.5%) και στα αιμορραγικά ΑΕΕ οι 5 ήταν άνδρες (83.4%) και η 1 γυναίκα (16.6%). Συνοψίζοντας, βλέπουμε ότι η θνητότητα στα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν υπερδιπλάσια στους άνδρες και στα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν πενταπλάσια και η μέση νοσοκομειακή θνητότητα στο σύνολο των ΑΕΕ ήταν 23/325, δηλαδή 7.1%.

Συμπεράσματα

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής:

- α)** Η επίπτωση των ΑΕΕ στη Δράμα το 2014 ήταν 325 ανά 100.000 κατοίκους/έτος. Το ποσοστό αυτό διακρίνεται σε 300 νέα ισχαιμικά ΑΕΕ στους 100.000 κατοίκους ανά έτος και σε 25 νέα αιμορραγικά ΑΕΕ στους 100.000 κατοίκους ανά έτος. Ο αριθμός αυτός βασίζεται αμιγώς σε νοσοκομειακά δεδομένα από το αρχείο καταγραφής ασθενών και νοσηλείων της Παθολογικής Κλινικής του ΓΝ Δράμας.
- β)** Η συχνότερη κατηγορία ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν των μικρών αγγείων-lacunar. Στη μελέτη του Βέμμου στην Αρκαδία (1994-1995) τα κυρίαρχα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν τα καρδιοεμβολικά με ποσοστό

22.1%, μετά τα αγνώστου αιτίας ΑΕΕ (18.1%) και μετά των μεγάλων αγγείων και τα lacunar (15%). Σε άλλη μελέτη του ίδιου στο Νοσοκομείο Αλεξάνδρα-Αθήνα (1992-1997) προηγούνται τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ (32%), μετά τα lacunar (17%), τα αγνώστου αιτίας (17%) και τα ΑΕΕ μεγάλων αγγείων (15%). Σε επέκταση αυτής της μελέτης σε βάθος 12ετίας με 2456 ασθενείς (1992-2004) βρέθηκε πρώτη αιτία πάλι τα καρδιοεμβολικά (35.3%), αλλά δεύτερη τα lacunar (25.3%). Μια πιθανή εξήγηση σε αυτή τη διαφοροποίηση είναι ότι βελτιώθηκε στη δεκαετία η ποιότητα της ιατρικής απεικόνισης με αξονικό τομογράφο και ανιχνεύθηκαν περισσότερα ΑΕΕ μικρών αγγείων που δεν μπορούσαν να περιγράψουν οι παλιότεροι αξονικοί τομογράφοι.

- γ)** Η μέση κλίμακα MRS ήταν μεγαλύτερη στα ισχαιμικά ΑΕΕ στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. (μέσος όρος 3.5 έναντι 3, διαφορά σημαντική). Το εύρημα αυτό συναντάται και σε άλλες μελέτες που φαίνεται ότι οι άνδρες γενικότερα εμφανίζουν βαρύτερη εικόνα ΑΕΕ και χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τις γυναίκες.
- δ)** Η κλίμακα MRS επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο, την ηλικία και την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, αλλά όχι από το διαβήτη. Τα ευρήματα είναι αναμενόμενα καθώς είναι γεγονός ότι η λειτουργική αναπηρία που εκφράζει η κλίμακα MRS επηρεάζεται από την ηλικία και όσο μεγαλύτερη είναι τόσο πιο πιθανό το ΑΕΕ να έχει βαρύτερη κλινική εικόνα λόγω παρουσίας πολλών συνοδών παθήσεων. Η μαρμαρυγή είναι γνωστό ότι προκαλεί πιο εκτεταμένα φλοιικά ή άμφω ισχαιμικά ΑΕΕ και προκαλεί μεγαλύτερη αναπηρία σε σχέση με τα lacunar ΑΕΕ. Η παρουσία ΣΔ δεν βρέθηκε να επηρεάζει τη λειτουργική έκβαση των ΑΕΕ και αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ΑΕΕ (66%) στους διαβητικούς ήταν lacunar.
- ε)** Η θνησιμότητα στη διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν 5.6% και στα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν 24%. Η συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 8.2%. Το ποσοστό είναι χαμηλό σε σχέση με τη μελέτη Αρκαδία (θνησιμότητα 15%, με εύρος από 0.4% έως 34%), αλλά περιλαμβάνονται και τα παροδικά ΑΕΕ και τα ΑΕΕ σε νεαρά άτομα <45 ετών, ενώ στη μελέτη του Βέμμου οι ασθενείς είχαν μικρότερο εύρος ηλικιών και δεν καταγράφηκαν τα παροδικά ΑΕΕ. Το ποσοστό είναι μικρότερο σε σχέση με διεθνείς μελέτες (Auckland, Αυστραλία 33 (23%), Novosibirsk-Ρωσία 34 (22.7%), Oxfordshire-Αγγλία 8 (19%), Umbria-Ιταλία 18 (20.3%). Πιθανόν αυτή η διαφορά να οφείλεται στο γεγονός ότι στα κέντρα αυτά δεν μελετήθηκαν τα παροδικά ΑΕΕ και τα νοσοκομεία είναι τριτοβάθμια και σε αυτά καταλήγουν τα πιο σύνθετα και βαριά περιστατικά ΑΕΕ με αυξημένη συνοσπρότητα και συνεπώς, θνησιμότητα.
- στ)** Οι άνδρες είχαν διπλάσια θνησιμότητα στα ισχαιμικά ΑΕΕ και πολύ πιο αυξημένη θνησιμότητα στα αιμορραγικά ΑΕΕ σε σχέση

με τις γυναίκες. Μια πιθανή εξήγηση είναι η αυξημένη παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ως επιβαρυντικός παράγοντας και αίτιο μεγαλύτερης έκτασης ισχαιμικών εμφράκτων στους άνδρες (4 φορές περισσότερο) και η βαρύτερη κλίμακα MRS (μέση τιμή 3.5 έναντι 3), ίσως λόγω πιο εκτεταμένης αθηρωμάτωσης σε σχέση με γυναίκες ίδιας ηλικίας.

- ζ)** Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.9 ημέρες στα ισχαιμικά και 13.4 ημέρες στα αιμορραγικά ΑΕΕ. Στις μελέτες του Βέμμου (Αρκαδία και Αθήνα) δεν καταγράφονται οι ημέρες νοσηλείας και στη μελέτη του Παπαδόπουλου (Ξάνθη) εμφανίζεται μέση διάρκεια νοσηλείας στους χριστιανούς ασθενείς 6.6 ± 3.2 ημέρες. Στις ΗΠΑ, η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ μειώθηκε από 12 ημέρες το 1990 σε 5 ημέρες το 2014 (στοιχεία CDC). Η τιμή αυτή είναι παραπλήσια με τη δική μας μελέτη, αλλά σε σχέση με τις ευρωπαϊκές χώρες υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στο εύρος ημερών νοσηλείας που κυμαίνεται από 4 έως 11 ημέρες (Vasilidiadis 2013).
- η)** Μεγάλο ποσοστό ασθενών (50%) με κολπική μαρμαρυγή δεν λαμβάνει την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή. Οι μισοί από αυτούς είχαν παροξυσμική και οι μισοί μόνιμη μαρμαρυγή. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της ελληνικής μελέτης Arcadia Rural Study (Ντσιας και συν 2012) στην οποία το 55.5% των ασθενών με CHADVASC >2 δεν έλαβε καθόλου αντιπηκτική αγωγή. Το 18% των ασθενών είχε κολπική μαρμαρυγή ως αίτιο ισχαιμικού ΑΕΕ.
- θ)** Η πλειοψηφία των ασθενών (72%) ήταν άνω των 65 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παραπλήσια με τις μελέτες στις Παθολογικές Κλινικές του Βέμμου και συν (Αρκαδία, Αθήνα) και των άλλων 2 ερευνητών (Παπαδόπουλος-Ξάνθη και Στράντζαλης-Λέσβος), όπου εκεί τα άτομα άνω των 65 ετών ήταν από 66% έως 85% επί του συνόλου. Αντίστοιχο είναι το ποσοστό ασθενών 3ης ηλικίας (66%) σε ευρωπαϊκές μελέτες (Manobianca, 2008 Vega, 2009).

Περιορισμοί μελέτης

Δεν ήταν δυνατό να καταγραφούν όλα τα ΑΕΕ του νομού Δράμας, γιατί ορισμένοι ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ καταλήγουν στο σπίτι ή στο ΕΚΑΒ ή στα επείγοντα και στην Ελλάδα - ειδικά στην επαρχία - δεν διενεργείται ως ρουτίνα νεκροτομή, γιατί δεν το επιθυμούν οι συγγενείς. Επίσης, μερικοί ασθενείς με ήπιο ΑΕΕ επιλέγουν να επισκεφθούν ή κατευθύνονται από ιδιώτες νευρολόγους για εισαγωγή στη νευρολογική του ΓΝ Καβάλας και λίγοι υποτιμούν τα ελαφριά συμπτώματα του παροδικού ΑΕΕ και παραμένουν στο σπίτι θεωρώντας ότι τα συμπτώματα οφείλονται σε κόπωση ή στρες. Ένας άλλος περιορισμός είναι το γεγονός ότι δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς υπέρηχος καρωτιδίων, ούτε 24ωρο ΗΚΓ και η διάγνωση ΑΕΕ μεγάλων αγγείων και καρδιοεμβολικών, πιθανόν να είναι υποτιμημένη. Στην καταγραφή της

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΑΕΕ μελέτης.

ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ (N=300)	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ (N=25)	ΣΥΝΟΛΟ (N=325)
Άνδρες=144 Γυναίκες=156	Άνδρες=13 Γυναίκες=12	
MONIMA (N=253)	ICH (N=18)	
Άνδρες=144 Γυναίκες=156	Άνδρες=10 Γυναίκες=8	
ΠΑΡΟΔΙΚΑ (N=47)	SAH(N=7)	
Άνδρες=22 Γυναίκες=25	Άνδρες=3 Γυναίκες=4	

Πίνακας 2.**Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Ισχαιμικά ΑΕΕ**

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ	ΑΝΔΡΕΣ (N=156)	ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N=144)	ΣΥΝΟΛΟ (N=300)	P-VALUE
ΑΥ	152 (97.3%)	140 (97.2%)	292	NS
ΣΔ	59 (37,8%)	29 (20,1%)	88	P<0.05
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	49 (31,4%)	9 (6,2%)	58	P<0.05
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	33 (21,1%)	12 (8,3%)	45	P<0.05
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	30 (19,2%)	25 (17,3%)	55	NS
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ	22 (14,1%)	11 (7,6%)	33	P<0.05
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	99 (63,4%)	95 (65,9%)	194	NS

Πίνακας 3.**Μελέτες ΑΕΕ στην Ελλάδα**

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ 100.000/ΕΤΟΣ	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ %	ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΡΑΓΙΚΟ	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ
ARCADIA N=533 1 έτος	319	26	84/16	Καρδιοεμβολικά
ATHENS N=1042 5 έτη	313	20	85/15	Καρδιοεμβολικά
ΧΑΝΤΗ N=555 2 έτη	187 (20% παροδικά)	12	80/20	Mn lacunar
LESVOS N=197 1 έτος	225	20	77/23	Μικρών αγγείων
ΔΡΑΜΑ N=325 1 έτος	325 (15% παροδικά)	8,2* (νοσοκομειακή)	92/8	Μικρών αγγείων

θνησιμότητας πιθανώς να είναι περισσότεροι οι θάνατοι, καθώς μερικοί διακομίστηκαν σε άλλα νοσοκομεία και μερικοί μπορεί να αποβίωσαν σπίτι ή σε ίδρυμα και δεν πρόλαβαν να μεταφερθούν στο νοσοκομείο. Επίσης χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης βαρύτητας η κλίμακα λειτουργικής ικανότητας MRS και όχι η κλίμακα NIHSS, αλλά μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει σχέση μεταξύ τους καθώς τα ΑΕΕ με υψηλή NIHSS θα έχουν και υψηλή MRS και το αντίστροφο.

Επίλογος

Τα ΑΕΕ αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία και σημαντική αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας με άμεσο ατομικό και κοινωνικό κόστος για τον ασθενή και το περιβάλλον του, ενώ επιβαρύνουν σημαντικά το σύστημα υγείας και την ασφαλιστική περίθαλψη. Το σημαντικότερο μήνυμα είναι ότι η πλειοψηφία των ΑΕΕ μπορεί να προληφθεί με αναγνώριση του αιτίου και -βασισμένη σε ενδείξεις- ιατρική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Είναι επίσης απαραίτητο στη χώρα μας να γίνει πανελλήνιο αρχείο καταγραφής ΑΕΕ στα δημόσια νοσοκομεία (stroke registry) και να διεξαχθούν ευρύτερες διαπεριφερειακές επιδημιολογικές με-

λέτες με τη συνεργασία των ειδικοτήτων που νοσηλεύουν ασθενείς με ΑΕΕ για πιο αναλυτική αποτύπωση των ΑΕΕ. Τέλος, είναι αναγκαίο να εκπαιδευθούν οι ιατροί στη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ στην υπεροξεία φάση (θρομβόλυση), στην οργάνωση μονάδων ΑΕΕ σε κάθε νομαρχιακό νοσοκομείο και στην εμπέδωση κλίματος συνεργασίας των διαφόρων ειδικοτήτων και επαγγελματιών υγείας για την ολιστική και άρτια αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Payne KA, Huybrechts KF, Caro JJ, Craig Green TJ, Klittich WS. Long term cost-of-illness stroke. An international review. *Pharmacoeconomics* 2002;20:813-25
2. Γείτονα Μ, Παπαδημητρίου Α, Κυριόπουλος Γ. Οικονομική αξιολόγηση της Προληπτικής Αντιμετώπισης των Παθήσεων των Αγγείων του Εγκεφάλου με τη Χορήγηση του συνδυασμού Διπυριδαμόλης (200mg) και Ασπιρίνης (25mg) δύο φορές ημερησίως. *Νευρολογία* 1999;250-257
3. Λιναρδούτσου, Ι. Γκαϊταρτζάκης, Χ. Βέρρας, Σ. Βρακάς, Σ. Κατσουλάκου, Ε. Χελιώτη. Εκτίμηση των απεικονιστικών μεθόδων και παραγόντων κινδύνου στην εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλι-

- κού επεισοδίου. *Επιστημονικά Χρονικά* 2013;18(4): 225-232
4. Μαρία Παλιαρούτα- Θεοδώρου1, Λαμπρινή Κουρκούτα. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε δυο επαρχιακά νοσοκομεία στην Ελλάδα *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδας*, 2013, τόμος 9, τεύχος 2.
 5. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser St, Longo D, Jameson L. Principles of Internal Medicine. Harrison's 18th edition. 2014.
 6. Warlow CP, Dennis MS, Gijin J. van, Hankey G, Sandercock P.A.G., Bamford JM, et al. Stroke. A practical guide to management. Blackwell Science Ltd; 1996.
 7. Zhang Y, Chapman A., Purroy F. The incidence, prevalence and mortality of stroke in Germany, Italy, Spain, UK and USA. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012: 436125
 8. Angelo V. Vasiliadis. *International Journal of Caring Sciences* September - December 2013 Vol 6 Issue 3. Stroke in Southern Europe: A systematic review of the literature.
 9. Aho K, Hamsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: Results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980;58:113-130.
 10. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, et al., Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 262 (1-2): p. 85-88
 11. Vemmos, K.N., Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS et al. Stroke Incidence and Case Fatality in Southern Greece: The Arcadia Stroke Registry. *Stroke* 1999; 30(2): p. 363-370.
 12. Amarengo P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493-501.
 13. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatamichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The nincks stroke data bank. *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
 14. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The lausanne stroke registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
 15. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction : The etude du profil genetique de l'infarctus cerebral (genic) case-control study. The genic investigators. *Circulation* 2000;102:313-318.
 16. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PA. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:1801-1804.
 17. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 3rd Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment.* *Stroke* 1993;24:35-41.
 18. Vemmos KN1, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP, Stamatielopoulou S. *Cerebrovasc*

- Dis. 2000 Mar-Apr;10(2):133-41. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study.
19. Ropper AH, Brown AH. Adam's and victor's principles of neurology. New York: McGraw Hill; 2005.
 20. Caplan L. Caplan's Stroke: A clinical Approach. Butterworth] Heineman; 2000.
 21. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2417.

Χορήγηση ορών στην οξεία φάση του ΑΕΕ

Νατσής Κωνσταντίνος, Γέρκου Αντώνιος

Νευρολογική Κλινική, ΓΝ Σερρών

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Νατσής Κωνσταντίνος

Επικουρικός Νευρολόγος, Επιμελητής Β', Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν. Σερρών

email: theanopen@gmail.com



Νατσής Κωνσταντίνος

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου αλλά και μόνιμης αναπηρίας στις χώρες του λεγόμενου δυτικού κόσμου. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με τη δυνατότητα της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης αλλά και της μηχανικής θρομβεκτομής τα τελευταία χρόνια είναι απαραίτητη ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της μείωσης της προκαλούμενης αναπηρίας σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Η δημιουργία ολοκληρωμένων μονάδων αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ παρέχει ένα ασφαλές περιβάλλον μέσα στο οποίο θα πρέπει να ελέγχονται και να ρυθμίζονται όλοι οι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην καλύτερη αποκατάσταση των ασθενών αυτών. Μέσα σε όλους αυτούς τους παράγοντες δεν θα πρέπει να παραβλέπουμε τη χρησιμότητα της σωστής χορήγησης ορών και ενδοφλεβίων διαλυμάτων. Το παρόν κείμενο αποτελεί μια μικρή ανασκόπηση σχετικά με τις βασικές αρχές αιμοδυναμικής ρεολογίας του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΑΕΕ και πως να χρησιμοποιήσουμε αυτές τις αρχές στην καθημερινή πράξη για τη σωστή χορήγηση ορών στην οξεία φάση του ΑΕΕ.

Summary

Introduction: Stroke is one of the most common causes of death and permanent disability worldwide. Early therapeutic intervention using intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy is a major contributing factor for the reduction of disability in patients with ischemic stroke. Modern stroke units are a safe environment for the hospitalization of these patients providing close monitoring of their neurological status and other hemodynamic and metabolic parameters. Among these parameters administration of intravenous fluids and electrolytes should not be overlooked. Herein we present a review of the basic principles of hemodynamic rheology of the brain in stroke patients and how to use these principles in our daily practice for proper fluid administration in the acute phase of stroke.

Παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας

Η κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο προκαλείται η ισχαιμία στο εγκεφαλικό επεισόδιο είναι κριτικής σημασίας ώστε να μπορέσουμε να αντιληφθούμε τη σπουδαιότητα και την αναγκαιότητα της χορήγησης ορών ή άλλων διαλυμάτων στην οξεία φάση ενός ΑΕΕ, ανάλογα πάντα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Κεφαλαϊδούς σημασίας στην παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ισχαιμίας είναι η έννοια της εγκεφαλικής αιματικής ροής (cerebral blood flow – CBF), που ορίζεται ως η ποσότητα αίματος που αρδεύει 100gr εγκεφαλικού ιστού ανά λεπτό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε έναν εγκέφαλο που αιματώνεται επαρκώς, η μέση εγκεφαλική αιματική ροή συνδέεται άμεσα με τις ενεργειακές ανάγκες του εγκεφαλικού ιστού και ισούται με 50mL/100gr/min. Επειδή βέβαια οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου έχουν διαφορετικές ενεργειακές απαιτήσεις, είναι γνωστό ότι η CBF στον εγκεφαλικό φλοιό είναι υψηλότερη (περίπου 70-80mL/100gr/min) ενώ η τιμή της στην εν τω βάθει λευκή ουσία χαμηλότερη. Η τιμή της CBF τείνει να μένει σταθερή, ακόμα και αν συμβαίνουν μεγάλες και απότομες αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης, μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (εικόνα 1). Η διατάραξη της ακαιρετότητας του συστήματος αυτορρύθμισης και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου, ανεξαρτήτως της πάσχουσας περιοχής, είναι συνήθως μια από τις πρώτες καταστροφικές συνέπειες της ισχαιμίας¹. Σε καταστάσεις οξείας ισχαιμίας του εγκεφάλου έχουμε φυσικά ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και ανάλογα με το βαθμό ελάττωσης της εμφανίζονται ανάλογα σημεία εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Έτσι ελάττωση της CBF σε επίπεδα από 12 έως 25mL/100gr/min αντιστοιχεί στη λεγόμενη ζώνη penumbra, η οποία χαρακτηρίζεται από ήπια διαταραγμένη κατάσταση μεταβολισμού και νευροδιαβίβασης αλλά διατηρεί φυσιολογική αυτορρύθμιση και λειτουργία της αντλίας K-Na, με αποτέλεσμα να αποτελεί μια δυνητικά διασώσιμη περιοχή. Μέχρι αυτό το σημείο η κατάσταση μπορεί να είναι αναστρέψιμη αρκεί να ρυθμιστούν κατάλληλα ορισμένοι βασικοί παράγοντες όπως η μείωση της γλοιότητας και η επανάρδευση του αγγείου. Αντιθέτως, ακόμα μεγαλύτερη ελάττωση της CBF σε επίπεδα κάτω από 10mL/100gr/min οδηγεί σε επιπέδωση του ΗΕΓ, μη αναστρέψιμη διαταραχή της αντλίας K-Na, απώλεια της νευροδιαβίβασης, κυτταροτοξικό οίδημα και κυτταρικό θάνατο.

Για να μπορέσουμε να δούμε ποιοι παράγοντες είναι αυτοί που μπορεί να επηρεάσουν την CBF μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση Hagen-Poiseuille με την οποία καθορίζεται η ροή των νευτώνιων υγρών. Επειδή όμως το αίμα λόγω των έμμορφων συστατικών του αποτελεί μη-νευτώνιο υγρό η εξίσωση αυτή χρησιμοποιείται καταχρηστικά και κατά προσέγγιση. Σύμφωνα λοιπόν με την εξίσωση αυτή:

$$\text{Ροή (CBF)} = \frac{\text{CCP} \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot L \cdot \eta}$$

Όπου CCP η εγκεφαλική πίεση διαχύσεως, r η ακτίνα του αγγείου, L το μήκος του αγγείου και η η γλοιότητα του υγρού (αίματος). Ως εγκεφαλική πίεση διαχύσεως (CCP) ορίζεται η διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης με τη μέση ενδοκράνια πίεση, και μπορεί να αυξηθεί (και κατ' επέκταση να αυξηθεί και την CBF) αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή παροχή ή τις περιφερικές αντιστάσεις. Επιπλέον καταστάσεις όπως η αγγειοσύσπαση (υπεροξία, υποκαπνία, υπερτασική αιχμή) ή αγγειοδιαστολή (οξέωση, υποξία, υπερκαπνία, αναιμία, υπόταση) μπορούν να επηρεάσουν την ακτίνα του αγγείου (r) και συνεπώς να μεταβάλλουν με τη σειρά τους τη CBF. Ένας επιπλέον παράγοντας που μπορεί δραστικά να επηρεάσει την CBF είναι η γλοιότητα του αίματος (η) η οποία βρίσκεται στον παρονομαστή του κλάσματος οπότε μείωσή της μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της CBF. Από όλα τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε πως μια πλειάδα αιμοδυναμικών παραμέτρων (αρτηριακή πίεση, γλοιότητα, αιματοκρίτης, περιφερικές αντιστάσεις), οι οποίες μπορούν να ρυθμιστούν με τη χορήγηση ορών ή άλλων διαλυμάτων, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση επαρκούς εγκεφαλικής αιματικής ροής, σε ασθενείς με ΑΕΕ.

Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Όσον αφορά τις ενδοεγκεφαλικές και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες τα δεδομένα είναι σαφώς λιγότερα, αλλά είναι σαφές ότι και σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται δυσλειτουργία του μηχανισμού της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης². Επιπλέον το έντονο κυτταροτοξικό οίδημα που μπορεί να συνοδεύει τις καταστάσεις αυτές, διαταράσσει τις ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας ισορροπίες και αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Ο ρόλος του όγκου

Η κατάσταση όγκου του ασθενούς με οξύ ΑΕΕ είναι η πλέον σημαντική τροποποιήσιμη παράμετρος μέσω της χορήγησης (ή μη) υγρών. Η υποογκαιμία οδηγεί σε αιμοσυμπύκνωση, αύξηση της γλοιότητας του αίματος (συνεπώς μείωση της CBF), μείωση της αρτηριακής πίεσης (άρα μείωση της CCP και επομένως περαιτέρω μείωση της CBF) και συνεπώς σε επιπλέον επιδείνωση της ισχαιμίας στην πάσχουσα περιοχή του εγκεφάλου. Έχει βρεθεί ότι οι υποογκαιμικοί και αφυδατωμένοι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνητότητας ή αναπηρίας³. Αντιθέτως η υπερογκαιμία μπορεί να επιδεινώσει το εγκεφαλικό οίδημα και να αυξήσει το μυοκαρδιακό stress οδηγώντας σε καρδιαγγειακά συμβλήματα κατά τη διάρκεια του οξέως ΑΕΕ, αυξάνοντας σημαντικά τη θνητότητα. Επομένως η διατήρηση της ευογκαιμίας σε ασθενείς με ΑΕΕ είναι υψίστης σημασίας και για

αυτό το λόγο σε υποογκαιμικούς ασθενείς απαιτείται ταχεία διόρθωση του ενδαγγειακού ελλείματος όγκου (προσέχοντας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρόνιας καρδιακής ή νεφρικής νόσου) ενώ σε υπερογκαιμικούς ασθενείς απαιτείται στέρση ύδατος, μέχρι να επιτευχθεί ευογκαιμία σε αμφότερες τις περιπτώσεις. Στη συνέχεια η χορήγηση υγρών θα πρέπει να έχει ως στόχο τη διατήρηση της ευογκαιμίας (30mL/kg βάρους σώματος για ασθενείς με ισχαιμικό AEE και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και 40mL/Kg σε ασθενείς με υπαρανοειδή αιμορραγία λόγω της μεγαλύτερης τάσης που παρουσιάζουν να εμφανίζουν πολυουρία)⁴.

Οσμωτικότητα και ηλεκτρολύτες

Η οσμωτικότητα του πλάσματος αποτελεί έναν ακόμα παραμετροποιήσιμο παράγοντα μείζονος σημασίας. Η αυξημένη οσμωτικότητα του πλάσματος σε επίπεδα >296 mOsm/kg σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με οξύ AEE⁵. Επιπλέον, επειδή η οσμωτικότητα εξαρτάται κυρίως από την εξωκυττάρια συγκέντρωση νατρίου, στόχος μας θα πρέπει να είναι και η ηλεκτρολυτική ισορροπία του ασθενούς, ειδικά όσον αφορά τη συγκέντρωση του νατρίου.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι πολύ συχνές σε ασθενείς με AEE, με πιο συχνή την υπονατριαιμία η οποία παρουσιάζεται στο 16% των περιπτώσεων και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα⁶. Λιγότερο συχνά εμφανίζονται υπερνατριαιμία, υποκαλιαιμία και υποασβεστιαία. Η υπερνατριαιμία είναι συνήθως ιατρογενής λόγω της οσμωτικής διούρησης και της χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων. Οι δύο συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν σε υπονατριαιμία σε ασθενείς με AEE είναι η απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και το σύνδρομο απώλειας άλατος (CSWS). Οι δύο αυτές παθολογικές οντότητες ομοιάζουν πολύ μεταξύ τους, αφού οδηγούν και οι δύο σε υπονατριαιμία, αλλά είναι απαραίτητη η διαφοροδιάγνωση μεταξύ τους καθώς έχουν τελείως διαφορετική αντιμετώπιση. Κλινικά και εργαστηριακά σημεία που θα μας βοηθήσουν σε αυτό είναι ο όγκος ύδατος του ασθενούς (φυσιολογικός ή αυξημένος σε SIADH, ελαττωμένος σε CSWS), ο αιματοκρίτης (χαμηλός σε SIADH, αυξημένος σε CSWS), τα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης (συνήθως χαμηλά σε SIADH, συνήθως αυξημένα σε CSWS) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR που είναι αυξημένος σε SIADH και μειωμένος σε CSWS. Θεραπευτικά στο μεν SIADH απαιτείται στέρση ύδατος (<500ml ημερησίως), ενώ αντιθέτως στο CSWS απαιτείται αναπλήρωση υγρών με διάλυμα NaCl.

Είδη χορηγούμενων διαλυμάτων – ορών

Για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών σε ασθενείς με AEE μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε τα γνωστά κρυσταλλοειδή διαλύματα (NaCl, R/L, D/W) είτε κολλοειδή διαλύματα. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στη βάση δεδομένων Cochrane, η

χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων, σε σχέση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, έδειξε μια σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου ή αναπηρίας σε ασθενείς με AEE, αλλά υπήρχε αυξημένος κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος και αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας⁷. Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων μπορεί να επιδεινώσει ασθενείς με ανευρυσματικές υπαρανοειδείς αιμορραγίες⁸.

Έτσι η πιο συνηθισμένη πρακτική παραμένει αυτή της χορήγησης κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που είναι και τα πιο εύκολα προσβάσιμα. Τα υπέρτονα διαλύματα (NaCl 3% και 7%) μπορεί να βοηθήσουν στη γρήγορη ελάττωση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (ιδιαίτερα σε μεγάλες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες), με αποτελέσματα ίσως και καλύτερα από την ευρέως χρησιμοποιούμενη μαννιτόλη, αλλά ενέχουν τον κίνδυνο υπερανατριαιμίας και γι' αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πολύ προσεκτικά⁹. Αντιθέτως τα υπότονα διαλύματα (D/W 5%) μπορεί να επιδεινώσουν το εγκεφαλικό οίδημα, να προκαλέσουν υπονατριαιμία και υπεργλυκαιμία, η οποία αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με AEE, και για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η χορήγησή τους. Τα ισότονα διαλύματα (NaCl 9%, R/L) είναι τα ενδεικνύμενα και συχνότερα χορηγούμενα διαλύματα τα οποία όμως θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή διότι το μεν NaCl μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση, υπερκλωριαιμία και υπερογκαιμία σε ασθενείς με γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το R/L δεν πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας ή μεταβολικής αλκάλωσης.

Κατευθυντήριες οδηγίες

Συνοψίζοντας τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν ασθενείς με ισχαιμικό AEE, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και υπαρανοειδή αιμορραγία καταλήγουμε στα εξής βασικά σημεία σχετικά με τη χορήγηση ορών:

1. Η υποογκαιμία θα πρέπει να διορθώνεται
2. Ενδείκνυται η διατήρηση της ευογκαιμίας
3. Τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα είναι τα καταλληλότερα
4. Αντενδείκνυται η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων καθώς και η προφυλακτική υπερογκαιμία.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε πως στόχος μας με την χορήγηση ορών σε ασθενείς με οξύ AEE θα πρέπει να είναι η επίτευξη και διατήρηση της ευογκαιμίας και ηλεκτρολυτικής ισορροπίας του ασθενούς. Για να το πετύχουμε αυτό απαιτείται εξατομικευμένη χορήγηση ενδοφλέβιων ορών ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Κριτήρια που θα πρέπει να συνηγορούν είναι η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, η καρδιακή και νεφρική λειτουργία, ο βαθμός αφυδάτωσης, οι

τυχόν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και διάφορες τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις. Για να επιτευχθούν όλα αυτά απαιτείται άριστη συνεργασία μεταξύ παθολόγων – νευρολόγων και των υπόλοιπων ειδικοτήτων (καρδιολόγων, νεφρολόγων) με τελικό σκοπό το μέγιστο θεραπευτικό όφελος του ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:467-72
2. Loss of autoregulation in patients with intracerebral hemorrhage. Qureshi, Adnan I. et al. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 5, Issue 3, 163 - 165
3. Dehydration in Hospital-Admitted Stroke Patients: Detection, Frequency, and Association. *Stroke* (2012) 43(3): 857-859
4. van der Jagt Fluid management of the neurological patient: a concise review *Critical Care* (2016) 20:126 DOI 10.1186/s13054-016-1309-2
5. Bhalla A. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome After Acute Stroke *Stroke* 2000;31:2043-2048
6. Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Hyponatremia in the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; pii: S1052-3057(13)00277-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.011
7. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *CochraneDatabaseof SystematicReviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011138. DOI: 10.1002/14651858.CD011138.pub2
8. Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care*. 2013;19(2):140-9
9. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550-5

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2019 : 122 : 123-124

Επιμέλεια:
Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύμβαμα ή υποβάλλονται στεφανιαία αγγειοπλαστική και λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, η απιξαμπάνη ελαττώνει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ενώ η ασπιρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς να ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης σε σύγκριση με το placebo

Εισαγωγή

Δεν είναι γνωστή η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή υποβάλλονται σε στεφανιαία αγγειοπλαστική.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη AUGUSTUS), 4.614 ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειοπλαστική και λάμβαναν αναστολέα των υποδοχέων P2Y12 (κλοπιδογρέλη στο 92,6% των ασθενών) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν απιξαμπάνη 5 mg δις ημερησίως ή βαρφαρίνη με στόχο INR 2-3 και επίσης τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν

ασπιρίνη 81 mg ημερησίως ή placebo. Μετά από 6 μήνες, οι ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη είχαν 31% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη είχαν 89% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Η συχνότητα των ισχαιμικών επεισοδίων δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη ή βαρφαρίνη ούτε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ασπιρίνη ή placebo.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή που εμφανίζουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή υποβάλλονται σε στεφανιαία

αγγειοπλαστική και λαμβάνουν κλοπιδογρέλη, η χορήγηση απιξαμπάνης είναι ασφαλέστερη και εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση βαρφαρίνης ενώ η προσθήκη ασπιρίνης αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας χωρίς να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων.

Βιβλιογραφία

Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019;380:1509-24.

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, η χορήγηση απιξαμπάνης ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης αλλά παράλληλα αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών δεν είναι γνωστή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη AVERT), 574 περιπατητικοί ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Khorana σκορ ≥ 2) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν απιξαμπάνη 2,5 mg δις ημερησίως ή placebo. Κατά την τρίμηνη διάρκεια παρακολούθησης, οι ασθενείς που έλαβαν απιξαμπάνη είχαν 59% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (4,2% έναντι 10,2% αντίστοιχα) αλλά είχαν και διπλάσιο κίνδυνο να εμ-

φανίσουν μείζονα αιμορραγία (2,1% έναντι 1,1% αντίστοιχα).

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, η χορήγηση απιξαμπάνης ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης αλλά αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ωστόσο, τα επεισόδια θρόμβωσης που προλαμβάνονται από τη χορήγηση απιξαμπάνης είναι έξι φορές περισσότερα από τα αιμορραγικά επεισόδια που προκαλεί.

Βιβλιογραφία

Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:711-9.

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με καρκίνο έχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων αντιπηκτικών δεν είναι γνωστή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη CASSINI), 1.080 περιπατητικοί ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (Khorana σκορ ≥ 2) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως ή placebo. Κατά την τρίμηνη διάρκεια παρακολούθησης, οι ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη είχαν παρόμοιο κίνδυνο να εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή σε σύγκριση με τους

ασθενείς που έλαβαν placebo (6,0% έναντι 8,8% αντίστοιχα) και παρόμοιο κίνδυνο να εμφανίσουν μείζονα αιμορραγία (2,0% έναντι 1,0% αντίστοιχα).

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, η χορήγηση ριβαροξαμπάνης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης.

Βιβλιογραφία

Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:720-8.

HJM
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

**ΑΛΛΑΓΗ
ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ
ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΩΝ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ**

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

**HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE -
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ**

ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΑΛΛΑΖΟΥΝ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ, ΝΑ ΕΝΗΜΕΡΩΝΟΥΝ ΜΕΣΩ e-mail: medicine@vegacom.gr, ή στο hjm@vegacom.gr ΤΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΤΗΣ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ "VEGA E.C.M. ΕΠΕ" ΜΕ ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ, ΠΡΟΚΕΙΜΕΝΟΥ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΣΟΥΝ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΑ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΤΗ ΝΕΑ ΤΟΥΣ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ
" ΗJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ -
HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE "**



ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "ΗJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ 40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 80 ΕΥΡΩ.

ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ
ΣΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ 210 8980461,
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ

E M A I L : M E D I C I N E @ V E G A C O M . G R

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: **Μάρθα Αποστολοπούλου,**
Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.



- **18th European Congress Of Internal Medicine, 29-31 August, Lisbon, Portugal.**
- **55th EASD Annual Meeting, 16 – 20/09/2019,** Fira de Barcelona, Barcelona, Spain, European Association for the Study of Diabetes
- **15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθροσκήρωσης, 26- 28/09/2019,** Ιόνιος Ακαδημία, Κέρκυρα, Εταιρεία Αθροσκήρωσης Βορείου Ελλάδος
- **Onenview στις νέες θεραπείες για τον καρκίνο 2019:** θεωρία & πράξη, 28-29/06/ 2019, Ξενοδοχείο Αμαλία, Ναύπλιο Φόρουμ Ογκολογίας