

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Γρηγοριάδης
Αντιπρόεδρος: Θ. Αβραμίδης
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Κ. Βουμβουράκης
Κ. Κυλιντρέας
Ν. Τριανταφύλλου

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Βικελής
Σ. Γιαννόπουλος
Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή
Ε. Καπάκη
Γ. Ρούντολφ

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 115 28

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 26, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2017

Περιεχόμενα

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- ▲ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ ΛΟΓΩ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ: ΔΙΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ ΤΟΥ SITS REGISTRY
Τσιβγούλης Γ., Σαφούρης Α., Ματατζής Μ., Βαδικόλιας Κ., Καργιώτης Ο., Παναγιωτόπουλος Β., Ζαμπάκης Π., Ελληούλη Ι., Σπηλιόπουλος Σ., Φοινίτσας Σ., Καραπαναγιωτίδης Θ., Παλιαλέξης Κ., Κωνσταντός Χ., Μαυράκη Ε., Μπατιστάκη Χ., Κατσάνος Α., Κωστοπαναγιώτου Γ., Στεφανής Λ., Σταμπουλή Ε., Μπρούντζος Η., Μαγκκούφης Γ. 6
- ▲ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΩΝ ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΒΑΔΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ
Γιαννακού Ε., Αγγελούσης Ν., Γούργουλης Β., Φωτιάδου Σ., Καθύβας Β., Μαυρομάτης Γ. 18

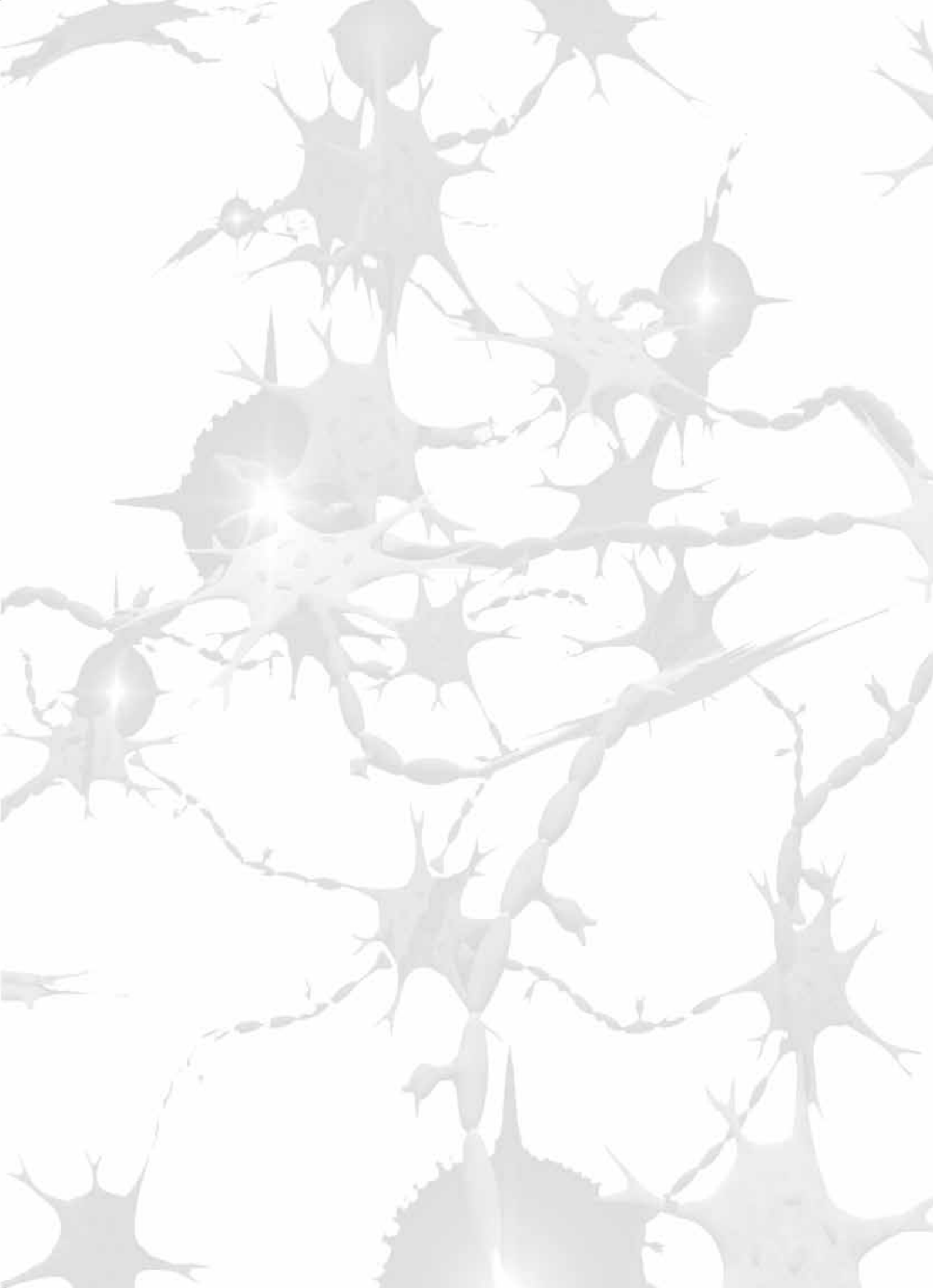
ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΑ ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Σχοινοχωρίτη Ο., Ιωακειμίδης Μ., Χονδρογιάννη Μ., Ζόμπολα Χ., Λιαντινιώτη Χ., Ρουσσουπούλου Α., Τριανταφύλλου Σ., Αντωνέλου Ρ., Παλαιοδήμου Λ., Βουμβουράκης Κ., Τσιβγούλης Γ. 26

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΟΥ ΛΟΦΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΩΠΟΜΟ-ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ
Παρίσης Δ., Παπαζαφειρίου Π., Αφράντου Θ., Συντήλα Σ.-Α., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν. 42

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Official Journal of the
Hellenic Neurological Society
10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: N. Grigoriadis
Vice President: T. Avramidis
Gen Secretary: K. Vadikolias
Treasurer: J. Rudolf
Members: K. Voumvourakis
K. Kilintireas
N. Triantafyllou

EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

ASSOCIATE EDITORS

M. Vikelis
S. Giannopoulos
E. Dardiotis
G. Deretzi
E. Kapaki
G Rudolf

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

WED-EDITION

HNS secretariat

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
115 28 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 26:4 July - August 2017

Contents

RESEARCH ARTICLES

- ▲ MECHANICAL THROMBECTOMY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE DUE TO LARGE VESSEL OCCLUSION: A TWO-YEAR EXPERIENCE IN GREEK CENTERS OF SITS REGISTRY
Tsivgoulis G., Safouris A., Mantatzis M., Vadikolias K., Kargiotis O., Panagiotopoulos V., Zampakis P., Ellul J., Spiliopoulos S., Finitis S., Karapanayiotides T., Palialexis K., Konstantos C., Mavraki E., Batistaki C., Katsanos A., Kostopanagiotou G., Stephanis L., Stamboulis E., Brountzos E., Magoufis G. 6

- ▲ RELIABILITY OF SPATIOTEMPORAL GAIT CHARACTERISTICS IN PEOPLE WITH PARKINSON'S DISEASE
Giannakou E., Aggeloussis N., Gourgoulis V., Fotiadou S., Kalivas V., Mavrommatis G. 18

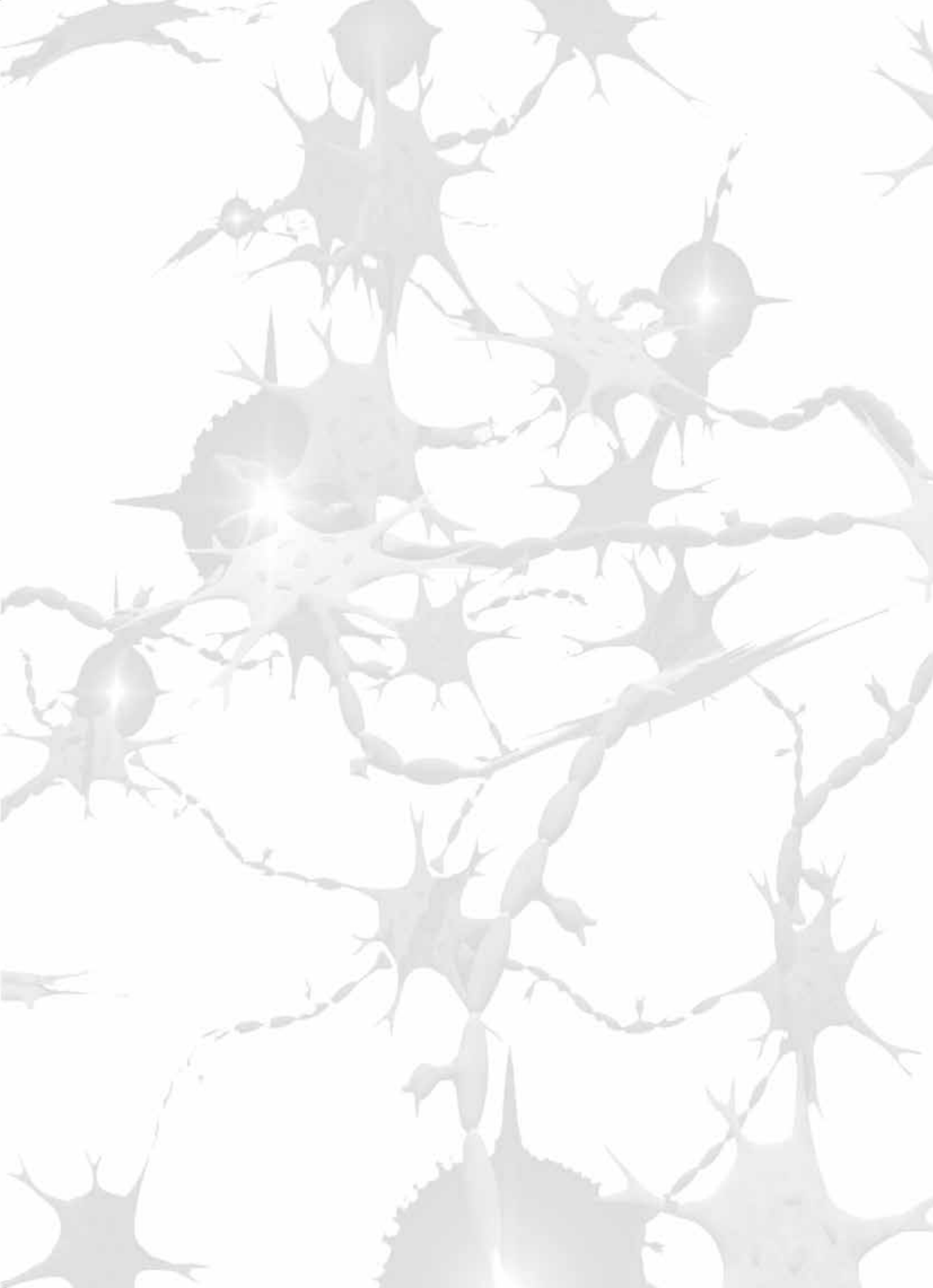
ARTICLES

- ▲ ASSOCIATION MECHANISMS BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND STROKE: A REVIEW OF THE LITERATURE
Schoinohoriti O., Ioakeimidis M., Chondrogianni M., Zompola C., Liantinioti C., Roussopoulou A., Triantafyllou S., Antonelou R., Palaiodimou L., Voumvourakis K., Tsivgoulis G. 26

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ POLY-HILL SIGN IN FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY
Parissis D., Papazafeiriou P., Afrandou Th., Sintila S.-A., Ioannidis P., Grigoriadis N. 42

NEWS



δραστηριότητες συνεδρία βιβλία

Ερευνητικές εργασίες

ημερίδες νευρολογικά νεο ενημέρωση

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

MECHANICAL THROMBECTOMY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE DUE TO LARGE VESSEL OCCLUSION: A TWO-YEAR EXPERIENCE IN GREEK CENTERS OF SITS REGISTRY

Tsivgoulis G.^{1,2}, Safouris A.^{1,3}, Mantatzis M.⁴, Vadikolias K.⁵, Kargiotis O.³, Panagiotopoulos V.⁶, Zampakis P.⁷, Ellul J.⁸, Spiliopoulos S.⁹, Finitis S.¹⁰, Karapanayiotides T.¹¹, Palialexis K.⁹, Konstantos C.⁹, Mavraki E.⁵, Batistaki C.¹³, Katsanos A.¹⁴, Kostopanagiotou G.¹³, Stephanis L.¹, Stamboulis E.³, Brountzos E.⁹, Magoufis G.¹⁴

¹ Second Department of Neurology, National & Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" University Hospital

² Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

³ Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

⁴ Department of Radiology, University Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Dragana, Alexandroupolis

⁵ Department of Neurology, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis

⁶ Department of Neurosurgery, University Hospital of Patras, Rion

⁷ Department of Radiology, University Hospital of Patras, Rion

⁸ Department of Neurology, University Hospital of Patras, Rion

⁹ Second Radiology Department, Division of Interventional Radiology, "Attikon" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

¹⁰ Neuroradiology Department, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

¹¹ Second Department of Neurology, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

¹² Second Department of Anesthesiology, "Attikon" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens

¹³ Department of Neurology, Medical School, University of Ioannina, Ioannina

¹⁴ Department of Interventional Neuroradiology, Metropolitan Hospital, Piraeus

Abstract

Introduction: Mechanical Thrombectomy (MT) is the current standard of care for the treatment of acute ischemic stroke (AIS) due to large vessel occlusion (LVO). Safety and efficacy of MT has not been systematically studied in Greece.

Aim: We evaluated the safety and efficacy of MT in AIS patients due to LVO using data from Greek centers participating in The Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) registry and compared different endpoints to patients from the Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) collaboration cohort.

Methods: We prospectively evaluated consecutive AIS patients with LVO who were treated with MT in 5 Greek hospitals during a two year-period. Safety endpoints included the prevalence of peri-procedural complications, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) and mortality. The rates of complete reperfusion (TICI IIb/III), neurological improvement at 24 hours (defined as a NIHSS reduction by 8 points at 24 hours in comparison to admission NIHSS-score) and 7 days post-stroke, three-month functional independence (modified Rankin score 0-2) were used as efficacy endpoints. Patient demographics, safety and efficacy endpoints were compared to the HERMES cohort.

Results: A total of 30 patients with AIS due to LVO (mean age 55 years, 67% men, median NIHSS-score 18 points, IQR: 13-22) were treated with MT (median onset to groin puncture time: 270 min) in 5 tertiary centers. The rates complete reperfusion (78%) and early neurological improvement at 24 hours (47%) were comparable to those of HERMES cohort (71% & 50% respectively). Three-month mortality was 23% in the Greek cohort and 15% in the HERMES cohort, whereas sICH occurred in 6.6% of our patients (4.4% in HERMES cohort). The rates of three-month functional independence were 43% and 46% in the Greek and HERMES cohort.

Conclusions: The present report confirms safety and efficacy of MT in AIS patients due to LVO in Greece. Further implementation of MT in the clinical practice of Greek stroke centers with specialized Neurology, Anesthesiology and Interventional Radiology Departments is required.

Key words: Ischemic stroke, mechanical thrombectomy, Greece

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ ΛΟΓΩ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟΥ ΑΓΓΕΙΟΥ: ΔΙΕΤΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ ΤΟΥ SITS REGISTRY

Τσιβγούλης Γ.^{1,2}, Σαφούρης Α.^{1,3}, Ματατζής Μ.⁴, Βαδικόγλιος Κ.⁵, Καργιώτης Ο.³, Παναγιωτόπουλος Β.⁶, Ζαμπάκης Π.⁷, Ελλούλη Ι.⁸, Σπηλιόπουλος Σ.⁹, Φοινίτσος Σ.¹⁰, Καραπαναγιωτίδης Θ.¹¹, Παλιλιέξης Κ.⁹, Κωνσταντός Χ.⁹, Μαυράκη Ε.⁵, Μπατιστάκη Χ.¹², Κατσάνος Α.¹³, Κωστοπαναγιώτου Γ.¹², Στεφανής Λ.¹, Σταμπούλης Ε.³, Μηρούτζος Η.⁹, Μαγκούφης Γ.¹⁴

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

² Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

³ Μονάδα Εγκεφαλικών, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

⁴ Τμήμα Ακτινολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

⁵ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

⁶ Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

⁷ Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

⁸ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

⁹ Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

¹⁰ Τμήμα Νευροακτινολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

¹¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

¹² Β' Αναισθησιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

¹³ Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

¹⁴ Τμήμα Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

Περίληψη

Εισαγωγή: Μηχανική Θρομβεκτομή (ΜΘ) αποτελεί μια πρόσφατα εγκεκριμένη θεραπεία αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ) σε έδαφος οξείας απόφραξης μεγάλου ενδοκράνιου αγγείου (ΟΑΜΕΑ). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ΜΘ στην Ελλάδα δεν έχει μελετηθεί σε συστηματική βάση.

Σκοπός: Συγκεντρώσαμε δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας της ΜΘ από ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ελληνικά κέντρα που συμμετέχουν στο αρχείο καταγραφής ασθενών The Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS). Συγκρίναμε τα αποτελέσματα με τα δημοσιευμένα δεδομένα της κοόρτης του Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials (HERMES) collaboration.

Μέθοδοι: Αξιολογήθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ σε έδαφος ΟΑΜΕΑ που αντιμετωπίστηκαν με ΜΘ κατά τα τελευταία δύο έτη σε 5 Ελληνικά κέντρα που συμμετείχαν στο αρχείο καταγραφής ασθενών SITS. Η ασφάλεια της ΜΘ εκτιμήθηκε με βάση τον επιπολασμό των περι-επεμβατικών επιπλοκών, τη συχνότητα της συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας (ΣΕΑ) και την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα. Η αποτελεσματικότητα της ΜΘ εκτιμήθηκε με βάση την πιθανότητα πλήρους επαναιμάτωσης, βελτίωσης της νευρολογικής βαρύτητας του ΙΑΕΕ σε 24 ώρες (ελάττωση του NIHSS-score κατά 8 ή περισσότερους βαθμούς) και 7 ημέρες σε σχέση με την εισαγωγή και της λειτουργικής ανεξαρτησίας στους 3 μήνες (σκορ 0-2 στην τροποποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της αναπηρίας κατά Rankin). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και τα καταληκτικά σημεία ασφαλείας και αποτελεσματικότητας συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα της ομάδας μελέτης HERMES.

Αποτελέσματα: Συνολικά αντιμετωπίστηκαν με ΜΘ 30 ασθενείς με ΙΑΕΕ σε έδαφος ΟΑΜΕΑ σε 5 κέντρα (μέση ηλικία 55 έτη, 67% άνδρες, διάμεση τιμή του NIHSS-score κατά την εισαγωγή: 18 βαθμοί). Η διάμεση τιμή του χρόνου που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της ΜΘ ήταν 270 λεπτά. Τα ποσοστά πλήρους επαναιμάτωσης (78%) και πρώιμη νευρολογικής βελτίωσης στις 24 ώρες (47%) ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα της ομάδας μελέτης HERMES (71% & 50% αντίστοιχα). Η θνητότητα στους τρεις μήνες ήταν 23.3% στους Έλληνες ασθενείς και 15.3% στους ασθενείς της HERMES ενώ τα ποσοστά ΣΕΑ ήταν αντίστοιχα (6.6% στην Ελληνική μελέτη και 4.4% στη μελέτη HERMES). Το 43% των Ελλήνων ασθενών ήταν λειτουργικώς ανεξάρτητοι 3 μήνες μετά το ΙΑΕΕ, ποσοστό αντίστοιχο του 46% που καταγράφηκε στην ομάδα ασθενών της μελέτης HERMES.

Συμπέρασμα: Τα παρόντα πιλοτικά δεδομένα επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ΜΘ σε ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ σε έδαφος ΟΑΜΕΑ στη χώρα μας. Η καθιέρωση της ΜΘ στην κλινική πρακτική αντιμετώπισης των ΑΕΕ στον Ελλαδικό χώρο σε εξειδικευμένα κέντρα με κατάλληλα εκπαιδευμένα τμήματα Νευρολογίας, Επεμβατικής Ακτινολογίας και Αναισθησιολογίας κρίνεται αναγκαία.

Λέξεις ευρητηρίου: Ισχαιμικό ΑΕΕ, μηχανική θρομβεκτομή, Ελλάδα

Introduction

Stroke is a major cause of death and disability with an increasing impact on societies due to the aging of the general population [1,2]. Ischemic stroke accounts approximately for 80% of all strokes and can be successfully treated in the acute phase using reperfusion therapies. Two such therapies are approved for the treatment of acute ischemic stroke (AIS): intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT). The efficacy of IVT using recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for improving Favorable Functional Outcome (FFO) at three months has been established since 1995 with a number needed to treat (NNT) of 8 [3]. However, treatment effect rapidly fades with time and only half as many AIS patients will gain benefit in the 3-4.5hrs time window [4]. Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) is the major adverse event of tPA, with a number needed to harm (NNH) of approximately 30 and 38 for the 0-3 hrs and 3-4.5 hrs time windows respectively [5]. Besides safety concerns, there are efficacy issues with IVT. Recanalization of occluded arteries in large vessel occlusions (LVO) is associated with increased FFO and decreased mortality rates [6,7], but IVT results in recanalization in less than one third and one sixth of patients with proximal middle cerebral artery (MCA) and terminal internal carotid artery (TICA) occlusions respectively [8]. In a minority of patients (15%-34%) of achieved recanalizations, reocclusion and subsequent neurological deterioration may follow [6].

Endovascular reperfusion therapies (ERT) appear to have complementary advantages to IVT such as wider time windows of treatment and higher recanalization rates for LVO patients. A wide variety of ERT have been studied in AIS: intra-arterial thrombolysis, MT using coil retrievers, thromboaspiration and MT using stent retrievers [9]. Despite initial doubts on MT efficacy [10], MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands) was the first randomized-controlled clinical trial (RCT) providing clear evidence in favor of endovascular therapy versus standard treatment for AIS due to LVO [11]. A total of 4 RCTs evaluating the efficacy of ERT were prematurely halted afterwards in view of the positive findings of MR CLEAN trial: Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE) [12], Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial (EXTEND-IA) [13], Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME) [14] and Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT) [15]. The results of these prematurely terminated RCTs were consistent with the findings of MR CLEAN trial and showed that MT increased the odds of FFO for AIS patients

in comparison to standard therapy. These five RCTs [11-15] established MT as a safe and highly effective treatment for AIS patients with LVO in the anterior circulation. For every six ELVO patients treated with MT three more will achieve complete recanalization at 24 h following symptom onset and one more will be functionally independent at 3 months in comparison to best medical treatment [16].

MT has never been systematically studied in Greece. The Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) registry is a leading international stroke registry founded in 1996 as an initiative by participants in the European-Australian randomised stroke thrombolysis studies [17]. It includes over 180,000 patient files from stroke units offering reperfusion therapies to ischemic stroke patients from over 70 countries worldwide. A total of 18 Greek centers participate in the SITS registry, offering IVT to AIS patients. Among these centers, 5 also offer endovascular treatment. We sought to prospectively evaluate the safety and efficacy of endovascular treatment in AIS patients due to LVO in Greece using data collected in SITS Registry.

Methods

We prospectively evaluated AIS patients with LVO who were treated with MT in Centers participating in SITS Registry in Greece over a two-year period (January 2015-December 2016). The participating centers were Metropolitan Hospital in Piraeus, Attikon University Hospital in Athens, Rio University Hospital in Patras, Alexandroupolis University Hospital and AHEPA hospital in Thessaloniki.

Demographics and risk factors were prospectively recorded as previously described in SITS Registry [18]. Stroke severity was assessed using serial measurements of NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) score [18]. Safety endpoints included the prevalence of peri-procedural complications, symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) and mortality [11-15]. sICH was defined using standard SITS registry definitions [19]. The rates of complete reperfusion, neurological improvement at 24 hours and 7 days post-stroke, three-month functional independence were used as efficacy endpoints. Reperfusion following MT was evaluated using Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) grades [11-15]. Complete reperfusion was defined as TICI grades of IIb or III [11-15]. Early neurological improvement at 24 hours or 7 days was defined as a reduction in NIHSS-score of 8 points or greater [19]. Functional status at three months was evaluated using modified Rankin Scale (mRS). Patients with mRS-scores of 0-2 were considered as functionally independent [11-15].

Patient demographics, safety and efficacy endpoints of our cohort were compared to the Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke

Table 1. Baseline clinical and imaging characteristics in Greek SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) registry centers and HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) collaboration cohort.

Variable	Greek cohort of SITS registry centers (n=30)*	HERMES collaboration cohort (n=634)
<i>Baseline clinical characteristics</i>		
Median age (years)	55 (45-69)	68 (57-77)
Males (%)	20 (66.7%)	52%
Hypertension (%)	16 (53.3%)	56%
Diabetes mellitus (%)	2 (6.7%)	13%
Atrial fibrillation (%)	8 (26.7%)	33%
Heart Failure (%)	6 (20.0%)	N/A
Hyperlipidemia (%)	8 (26.7%)	N/A
Smoking (%)	14 (46.7%)	31%
Prior stroke (%)	4 (13.3%)	N/A
Baseline NIHSS score (median, IQR)	18 (13-22)	17 (14-20)
SBP at baseline (median, IQR)	142 (130-160)	N/A
DBP at baseline (median, IQR)	80 (70-90)	N/A
Baseline blood glucose at baseline (mg/dl)	N/A	119 (106-140)
<i>Baseline imaging characteristics</i>		
ASPECTS score on baseline CT (median, IQR)	8 (7-10)	9 (7-10)
Intracranial occlusion location		
Internal carotid artery	3 (10.0%)	21%
M1 segment MCA	13 (43.3%)	69%
M2 segment MCA	5 (16.8%)	8%
Tandem occlusion (ICA+MCA)	4(13.3%)	N/A
Other	5 (16.7%)	2%
BA	4 (13.3%)	N/A
PCA	1 (3.3%)	N/A
VA	0 (0%)	N/A

* 2 patients with in-hospital strokes and 1 patient with intraprocedural complication

MCA: middle cerebral artery; ICA: internal carotid artery; BA: basilar artery; PCA: posterior cerebral artery; VA: vertebral artery; IQR: interquartile range; N/A: not available

Trials (HERMES) collaboration cohort [19]. The HERMES collaboration pooled data from 634 patients included in the aforementioned five MT RCTs: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND IA.

We presented continuous parametric data by using their mean values together with their corresponding standard deviations (SDs). We used median values with their corresponding interquartile ranges (IQR) for the presentation of non-parametric data and percentages for all dichotomous variables. Statistical comparisons between different subgroups were performed using

the Pearson's χ^2 test, unpaired t-test, Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test adjusted for ties, where appropriate. Serial NIHSS-score measurements at 24 hours and 7 days were compared with admission NIHSS-score using Wilcoxon signed rank-test. The adjusted Wald method, which provides the best coverage for binomial confidence intervals (CI) when samples are < 150 [18], was used for the computation of 95% CIs. All statistical analyses were performed with the use of the Stata Statistical Software Release 13 for Windows (College Station, TX, StataCorp LP).

Table 2. Interventional characteristics in Greek cohort of SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) registry centers and HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) collaboration cohort.

Interventional characteristics	Greek cohort of SITS registry centers (n=30)*	HERMES collaboration cohort (n=634)
IA treatment (%)	1 (3.3%)	N/A
IVT pretreatment (%)	10 (33.3%)	83%
Concomitant stenting (%)	3 (10.0%)	N/A
Catheters used (%)	Solitaire (68.9%), penumbra (27.6%), trevo (3.5%)	N/A
Onset to door time (min, median, IQR)	120 (56-255)*	N/A
Onset to imaging time (min, median, IQR)	125 (62-270)*	N/A
Onset to groin puncture (min, median, IQR)	270 (210-395)*	N/A
Onset to reperfusion (min, median, IQR)	332 (265-453)*	285 (210-362)

*2 patients with in-hospital strokes and 1 patient with intraprocedural complication
IQR: interquartile range; N/A: not available

Results

Baseline Clinical Characteristics

A total of 30 patients with AIS due to LVO (mean age 55 years, 67% men, median NIHSS-score 18 points, IQR: 13-22) were treated with MT (median onset to groin puncture time: 270 min) in 5 tertiary centers during the study period. The most com-

mon location of occlusion was proximal (M1) MCA (43%). The baseline characteristics of our patients are presented in parallel with respective data from the HERMES cohort in Table 1. The patients in the Greek cohort had similar stroke severity at hospital admission in comparison to HERMES data (median admission NIHSS-score 18 vs. 17 points). Baseline

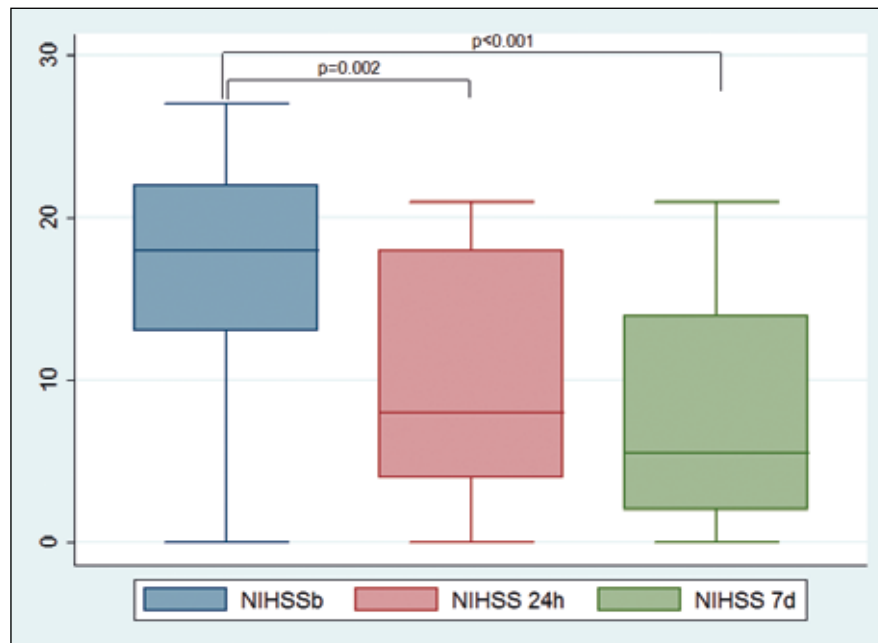


Figure 1. Box plots showing NIHSS-scores at baseline (NIHSSb), 24 hours and 7 days post stroke in AIS patients treated with MT. Median NIHSSb was 18, median NIHSS at 24 hours was 8 and median NIHSS 7 days post stroke was 5.5. The reduction in stroke severity was statistically significant at 24 hours ($p=0.002$) and 7 days ($p<0.001$) post stroke.

Table 3. Efficacy and safety outcomes in Greek cohort of SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) registry centers and HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) collaboration cohort.

Variable	Greek cohort of SITS registry centers (n=30)*	HERMES collaboration cohort (n=634)
<i>Efficacy outcomes</i>		
Complete reperfusion (% , 95%CI)	78.1% (62.3-90.9%)	71%
Median NIHSS score at 24h (IQR)	8 (4-18)	8 (3-16)
Median change in NIHSS score from baseline to 24h	-4 (-13 to -1)	-7 (-12 to -1)
Early neurological recovery at 24h (% , 95%CI)**	46.7% (29.5-64.2%)	50.2% (46.2-54.1%)
Median NIHSS score at 7d (IQR)	5.5 (2-14)	N/A
Median mRS score at 90 days (IQR)	3 (1-5)	N/A
mRS score 0–1 at 90 days (% , 95%CI)	26.7% (14.0-44.6%)	26.9%
mRS score 0–2 at 90 days (% , 95%CI)	43.4% (27.4-60.8%)	46.0%
<i>Safety outcomes</i>		
Dissection (%)	3.3% (0-18.1%)	N/A
Infarct in new territory (%)	6.6% (0.8-22.4%)	N/A
Symptomatic intracranial hemorrhage (% , 95%CI)	6.6% (0.8-22.4%)	4.4%
Parenchymal hematoma type 2 (% , 95%CI)	10.0% (2.7-26.4%)	5.1%
Myocardial infarction (%)	6.6% (0.8-22.4%)	N/A
Mortality (% , 95%CI)	23.3% (11.5-41.2%)	15.3%

*2 patients with in-hospital strokes and 1 patients with intraprocedural complication

** defined as a reduction in NIHSS score from baseline of at least 8 points or reaching 0–1

IQR: interquartile range; N/A: not available

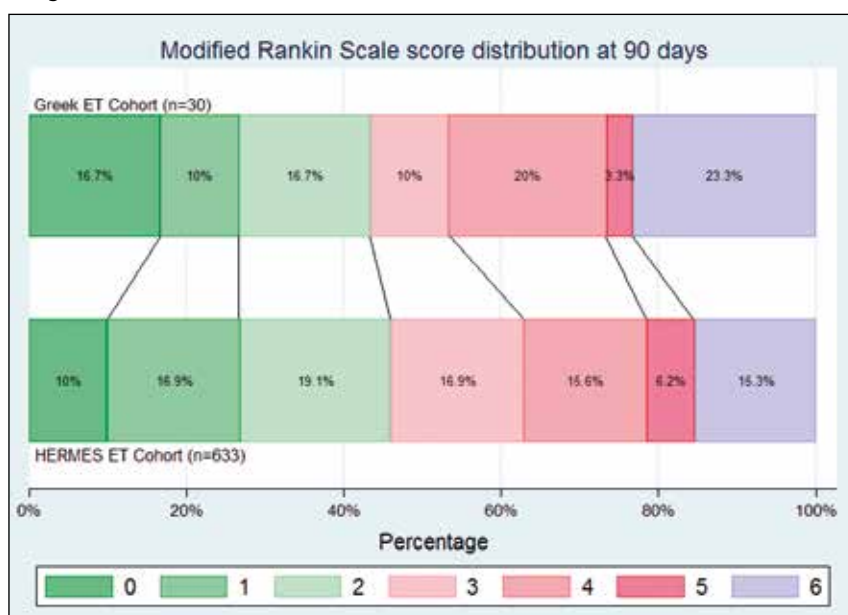


Figure 2. Grotta bars showing distribution of mRS-scores at 3 months in Greek and HERMES cohorts of AIS patients treated with MT.

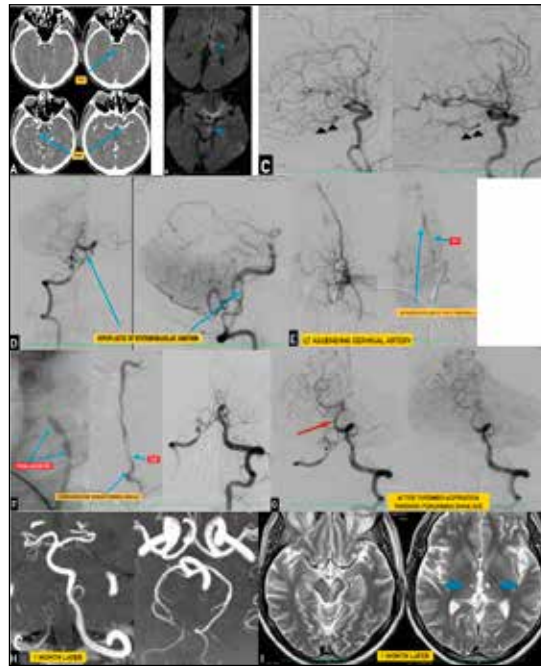


Figure 3. A 54-year-old man woke-up with dysarthria, diplopia and gradual deterioration of the level of consciousness. He reported transient symptoms of dizziness, rotational vertigo and sweating during the past 24 hours. On the same afternoon he was transferred to the emergency department where he presented with GCS=12/15, bilateral eyelid ptosis, left mydriasis, ophthalmoplegia of the vertical and horizontal conjugate eye movements, right VII nerve central paresis, dysarthria and mild paresis of the right upper and lower limbs (NIHSS-score:13 points).

- (A) Contrast enhanced CT at admission: Hyperdense clot in the mid-basilar artery (red arrow). Both posterior communicating arteries are functional (yellow arrows). IVT was not offered due to the time window between symptom onset and presentation at the Emergency Department (>4.5hrs from symptom onset).
- (B) DWI MRI: Acute ischemic lesions in the midbrain and the left thalamus (blue arrows).
- (C) Left and right CCA (lateral projection): Both posterior cerebral arteries and the basilar tip is opacified through the posterior communicating arteries (black arrowheads).
- (D) Right vertebral artery (AP and lateral projections): The right vertebral from the PICA origin up to the vertebro-basilar junction is hypoplastic (blue long arrows). The lower basilar artery is dolichous, tortuous and is suboccluded at the level of AICA's (anterior inferior cerebellar artery) origin.
- (E) Left thyro-cervical trunk (AP projection, early and late phase): The left vertebral artery is occluded at its origin from the subclavian artery. The anastomoses at C1-C2 between the ascending cervical artery and distal vertebral reconstitute the flow retrogradely into the left vertebral artery (long blue arrow). Multiple filling defects are opacified into the lower left vertebral trunk representing clots (short blue arrow).
- (F) Angioplasty of the occlusion of the left vertebral artery origin with a balloon 5x20mm, through a Neuron MAX 6F guide catheter. After the dilatation of the occlusion point, a Penumbra 5MAX ACE distal access catheter (DAC) together with the Neuron MAX catheter were advanced into the vertebral artery with continuous aspiration from the DAC of all the thrombotic material from the vessel lumen. Finally, the vertebro-basilar junctions were opacified bilaterally.
- (G) Left vertebral artery (AP injection): After thromboaspiration, recanalization of the dolichotic and tortuous basilar trunk (red arrow) and of the right posterior cerebral artery. The left P1-segment of the left posterior cerebral artery was not opened, but the patency of the left posterior communicating artery, together with the possibility of hypoplastic left P1 were the main reason we did not pursue further reperfusion of left P1 posterior cerebral artery.
- (H) MRA at 48 hrs: Complete patency of both posterior cerebral arteries and basilar trunk. The patient experienced a swift neurological recovery (GCS: 15/15 and NIHSS-score: 4 points at 48hrs).
- (I) T2WI MRI at 1 month: Ischemic infarct in the left cerebral peduncle and two small ischemic foci in both thalami. The patient's mRS-score at three months was 1.

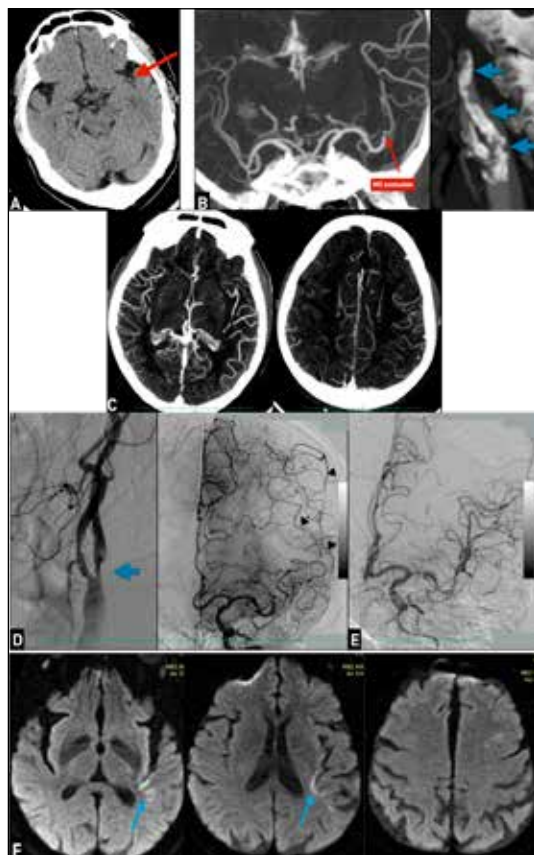


Figure 4. A 65-year-old man, with history of recent myocardial infarction and atrial fibrillation treated with apixaban (5mg bid), presented to the emergency department with sudden onset of right hemiparesis, and aphasia (NIHSS-score: 19 points).

- (A) Brain non-contrast CT (NCCT) at admission: Hyperdense left MCA dot sign in the Sylvian fissure was identified (red arrow). IVT was not offered due to pretreatment with apixaban and recent myocardial infarction. ASPECTS score was 10/10.
- (B) CTA: M2 occlusion on the left MCA (red arrow). Also heavily calcified atheromatous plaques in the left CCA bifurcation (blue arrows).
- (C) Multiphase CTA: Good leptomeningeal collaterals up to the Sylvian fissure.
- (D) Left CCA injection (Lateral cervical view and AP intracranial view): Eccentric calcified plaque in the left carotid artery bulb with 70% stenosis. (blue arrow). In the intracranial series, M2 occlusion of the left MCA artery with good opacification of the leptomeningeal collaterals up to the Sylvian fissure (black arrowheads).
- (E) Left CCA injection (AP and lateral projections): TICI 3 recanalization, using triaxial approach with Neuron MAX 6F catheter, distal access catheter Penumbra 5MAX ACE and Solitaire stent-retriever 4x20mm. Mechanical thrombectomy was performed using distal aspiration from the DAC. No treatment of the carotid bulb lesion was undertaken at that time.
- (F) DWI MRI 24h-post thrombectomy: Small infarction at the posterior part of the insula and the parietal lobe, with preservation of almost all the MCA territory. Early neurological recovery with a 16-point reduction in NIHSS-score (3 points) was documented at 3 days following stroke onset. The patient was scheduled for left internal carotid artery stenting after 2 weeks. The patient's mRS-score at three months was 1.

CT imaging characteristics were similar with Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) being 8 in our cohort (7-10) and 7 in the HERMES cohort (7-10). A total of 5 patients had LVO in the posterior circulation (16.6%) in our cohort, while posterior circulation occlusion were under-represented in HERMES (2%). Only one third of our patients were pretreated with

IVT in contrast to HERMES (83% pretreatment rate with intravenous tPA).

Interventional Characteristics

The interventional characteristics of our study cohort are summarized in Table 2. MT was performed using Solitaire Stent retriever in 69% of cases, while

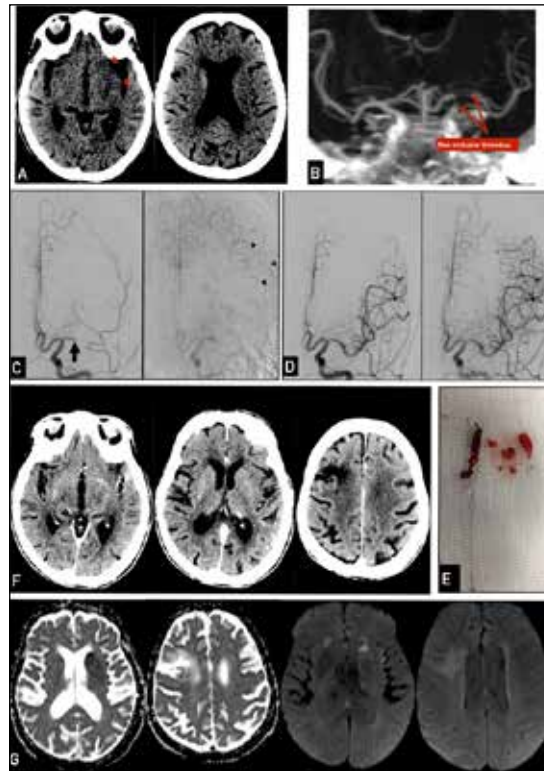


Figure 5. An 87-year-old female patient presented with acute (150 min) dysarthria and was admitted to the emergency department with mixed aphasia and mild right upper limb paresis (NIHSS-score=6). The patient had a history of ischemic stroke in the distribution of the frontal branch of right MCA (2 years ago), hypertension, atrial fibrillation treated initially with dabigatran and recent (7 days before) history of gastric hemorrhage following which she has been switched to low-dose apixaban (2.5mg bid).

- (A) Brain NCCT at admission: slight hypodensity in the left insula (red arrowheads), ASPECTS 9/10. IVT was not offered (recent gastric bleeding, treatment with apixaban).
- (B) CTA angiography: non-occlusive thrombus at the left ICA bifurcation (T-subocclusion) (red arrows). During the patient's transfer to the angiosuite, she deteriorated substantially with right hemiplegia and complete aphasia (NIHSS-score of 23).
- (C) Left CCA injection (AP projection): Occlusion of the proximal M1 (black arrow) including the origin of the lenticulostriate perforators. Moderate leptomeningeal collaterals through anterior cerebral artery (black arrowheads).
- (D) Left CCA injection post thrombectomy (AP and lateral projection): Recanalization TICI 3 was achieved with 1 pass, using biaxial approach with BGC (Celo 9F) and Solitaire stent-retriever 4x20mm.
- (E) Parts of the thrombus retrieved.
- (F) NCCT immediately post thrombectomy: Slight hyperdense opacification of the left insula due to luxury perfusion. The patient improved immediately after recanalization (NIHSS-score 6 points). At 24h the NIHSS-score was 1 point.
- (G) DWI MRI at 1week: The only remaining ischemic lesion is at the anterior part of the lenticular nucleus. Please note the previous infarction in right MCA territory.

thromboaspiration with Penumbra device was used in 28% of the study population. Stenting of extracranial ICA was performed in three cases. The median onset to reperfusion time was longer in our cohort in comparison to HERMES dataset (332 vs. 285 min).

Efficacy outcomes

The efficacy outcomes of our cohort are shown in Table 3. The rates of complete reperfusion (78%) and

early neurological improvement at 24 hours (47%) were comparable to those of HERMES cohort (71% & 50% respectively). The median NIHSS-score at 24 hours (8 points) and 7 days (5.5 points) were significantly lower (Figure 1) than median admission NIHSS-score (18 points). The rates of three-month functional independence were 43% and 46% in the Greek and HERMES cohort. The distribution of three-month mRS-scores in our and HERMES cohorts is

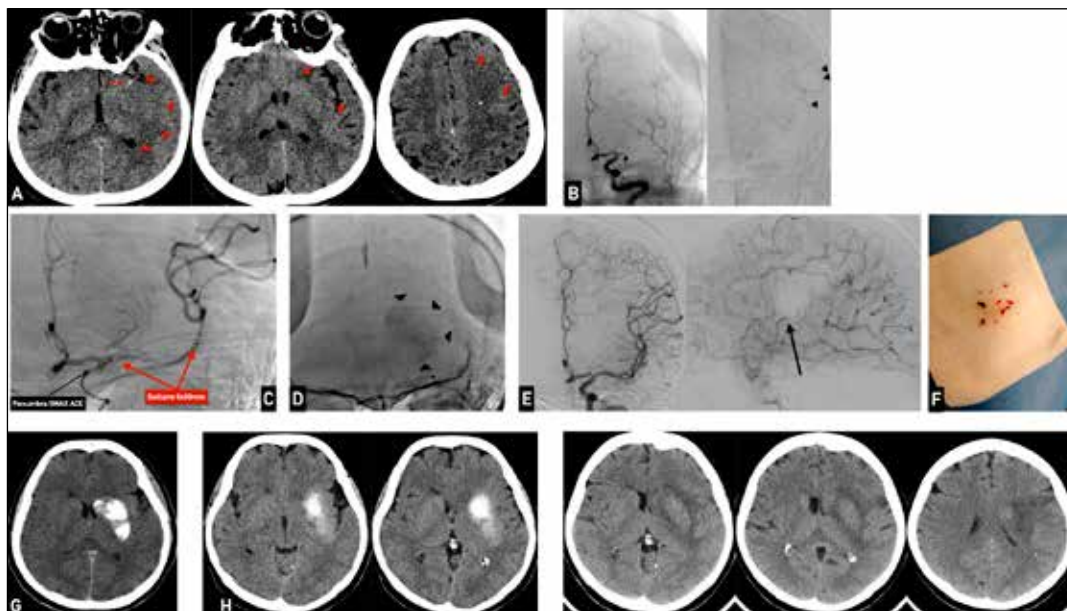


Figure 6. A 60-year-old female patient, with history of hypertension and congestive heart failure, woke-up at 9:30 am with right hemiparesis, right upper extremity and perioral numbness. At 12:15 she arrived at the ED (Emergency Department). Her clinical examination disclose a NIHSS-score of 22 points with right hemiplegia, complete aphasia and left gaze deviation.

- (A) Brain NCCT at admission: hypodensity in the left lenticular nucleus, the insula and the left premotor area (red arrowheads) corresponding to an ASPECTS 7/10. Hyperdense MCA sign on the left (red arrow). IVT was not offered (wake-up stroke).
- (B) Left CCA injection (AP projection): (Groin puncture at 14:20) Occlusion of the proximal M1 (black arrow) including the lenticulostriate perforators origin. Moderate leptomeningeal collaterals through anterior cerebral artery (black arrowheads).
- (C) Tri-axial approach with BGC (Celo 9F), distal access catheter (Penumbra 5MAX ACE) (black arrow) and delivery of Solitaire stent-retriever 6x30mm (red arrows) across the occluding thrombus. Temporary by pass effect with re-opacification of the lenticulostriate perforators.
- (D) During the retrieval of the Solitaire stent-retriever into the intermediate catheter that was advanced into the distal M1, contrast extravasation sign is opacified at the left basal ganglia area, due to luxury perfusion and blood-brain barrier disruption.
- (E) Left CCA injection (AP and lateral projection): Recanalization TIC1 2b was achieved (15:03) with 2 passes. On the lateral view: distal M3 occlusion of the posterior frontal branch of the MCA (black arrow) to the posterior frontal and anterior left parietal area, with retrograde filling from the leptomeningeal collaterals in the late venous phase.
- (F) Small parts of the fragmented thrombus retrieved.
- (G) Brain NCCT immediately post thrombectomy: Hyperdense opacification of the left basal ganglia due to contrast extravasation.
- (H) Brain NCCT at 24h: parenchymal hematoma-type 2 (PH-2) at the head of the left caudate and the lenticular nuclei. The patient's experienced further neurological deterioration (NIHSS-score of 27 points) and the reperfusion hemorrhage was considered as symptomatic (symptomatic Intracranial Hemorrhage).
- (I) Brain NCCT 1 week later: evolution of the hematoma and final infarction at the primary motor area. The patient's mRS-score at three months was 5.

shown in Figure 2. Characteristic examples of AIS patients from our cohort treated with MT are presented in Figure 3-5.

Safety outcomes

The safety outcomes of our cohort are shown in Table 3. One patient was complicated with a peri-

procedural dissection (3.3%), while infarct in new arterial territory occurred in two patients (6.6%). Information on peri-procedural complications was not available in the HERMES cohort. However, the investigators of MR CLEAN trial have reported procedure-related vessel dissections and embolization into new territories outside the target downstream

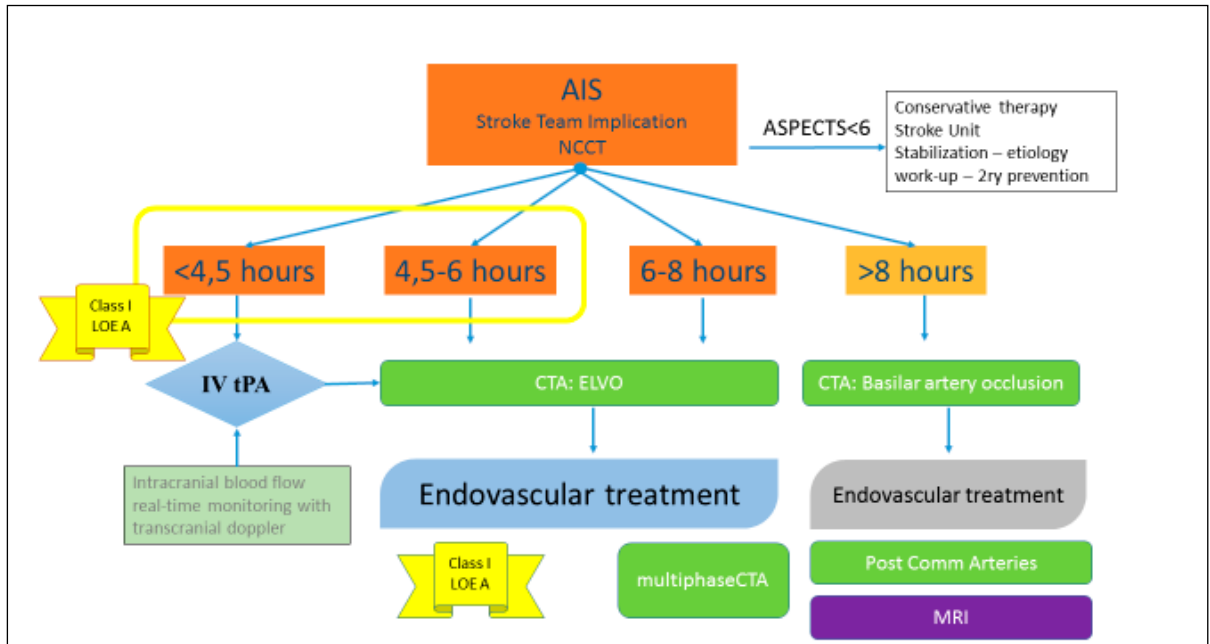


Figure 7. Protocol of systemic and endovascular reperfusion therapies for AIS patients included in our cohort. In anterior circulation LVO there is high level of evidence for clinical benefit with MT up to 6 hours after symptom onset with possible benefit up to 8 hours after symptom onset (REVASCAT trial [15]). CTA has been the non-invasive imaging technique for evaluating LVO in all participating centers. Some centers used transcranial Doppler for monitoring intracranial blood flow during IVT. One center used multiphase CTA as described in the ESCAPE trial [12] in order to assess collateral vessels. Posterior circulation ELVO has not been evaluated in the recent randomized controlled trials but is an indication for MT based on expert opinion. For posterior circulation stroke, some centers evaluated patency of posterior communicating arteries as a measure of collaterality [24]. Pre-treatment MRI has only been used in patients with diagnostic challenges (eg in a patient that had concomitant left M1 occlusion and unknown brain metastasis in the arterial territory of left M1).

LOE: Level of evidence. Post Comm Arteries: posterior communicating arteries.

territory of the occluded vessel in 1.7% and 8.6% of treated patients [11]. Three-month mortality was 23% in the Greek cohort and 15% in the HERMES cohort, whereas sICH occurred in 6.6% (n=2) of our patients (4.4% in HERMES cohort). An example of sICH complicating MT is shown in Figure 6. Two patients from our cohort suffered from acute myocardial infarction (6.6%). There are no published data on post-MT acute myocardial infarction neither in the HERMES cohort nor in most trials included in the HERMES analysis; in the REVASCAT trial one patient suffered from acute myocardial infarction in the MT treatment arm, corresponding to 1% prevalence [15].

Discussion

The implementation of MT in AIS has revolutionized stroke treatment and treatment protocols have been rapidly adapted to offer this highly effective treatment modality in the most severe patients with AIS those with LVO. The present pilot study provides reassuring information regarding the safety and efficacy of MT for acute LVO in selected Greek tertiary stroke centers participating in SITS registry. We also

provide our protocol for acute systemic and endovascular reperfusion therapies (Figure 7) that may be shared by others centers in our country that are currently organizing their endovascular stroke services.

Reperfusion therapies in AIS are largely underused in Greece. With a population of 11 million inhabitants, there have been only 30 cases treated with MT in the Greek centers that contribute to the SITS registry over a two-year period. Although we have no data from other centers that offer endovascular reperfusion therapies but do not participate in the SITS registry, it is highly unlikely that adding these cases would significantly affect rates of endovascular treatment for AIS patients in Greece. MT is the current standard of care that should be offered to all patients with AIS due to LVO given its safety and substantial efficacy [20,21]. MT has recently received a Class I/Level A recommendation for AIS treatment by American and European recommendations [22,23]. Consequently, measures to enhance public awareness regarding this novel therapy are urgently needed in order to reduce post-stroke disability. Further implementation of MT in clinical practice in

centers with specialized Neurology, Anesthesiology and Interventional Radiology departments is also required. Close and inter-disciplinary collaboration between different medical specialties with interest in cerebrovascular diseases is a prerequisite to make this novel treatment readily available for the majority of stroke patients in our country.

References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-54.
- Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1066-70.
- Saver JL. The 2012 Feinberg Lecture: treatment swift and treatment sure. *Stroke* 2013;44:270-7.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
- Tsivgoulis G, Apostolidou N, Giannopoulos S, Sharma VK. Hemodynamic causes of deterioration in acute ischemic stroke. *Perspectives in Medicine* 2012; 1: 177-184.
- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke* 2007;38:967-73.
- Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011;42:1775-7.
- Hennerici MG, Kern R, Szabo K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013;12:572-84.
- Broderick JP. Devices and clinical trials: overview and equipoise. *Stroke* 2013;44:S3-6.
- Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-30.
- Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-18.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-95.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-306.
- Tsivgoulis G, Safouris A, Krogias C, et al. Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence. *Expert Rev Neurother* 2016;16:527-34.
- <http://www.sitsinternational.org/>. Accessed at 9/4/2017.
- Tsivgoulis G, Roussopoulou A, Tavernarakis A, et al. The effectiveness and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: the experience in Greece. *Neurologia* 2015;5:6-13.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.
- Campbell B., Donnan G., Lees K., et al. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2015;14: 846-854.
- Tsivgoulis G, Safouris A, Katsanos AH, Arthur AS, Alexandrov AV. Mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion: a critical appraisal of recent randomized controlled clinical trials. *Brain Behav.* 2016;6:e00418.
- Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M., et al. European recommendations on organisation of interventional care in acute stroke (Eroicas). *Int J Stroke* 2016;11: 701-716.
- Powers W., Derdeyn C., Biller J., et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46: 3020-3035.
- Goyal N, Tsivgoulis G, Nickele C et al. Posterior circulation CT angiography collaterals predict outcome of endovascular acute ischemic stroke therapy for basilar artery occlusion. *J Neurointerv Surg.* 2016;8:783-6.

ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΤΩΝ ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΒΑΔΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Γιαννακού Ε.¹, Αγγελούσης Ν.¹, Γούργουλης Β.¹, Φωτιάδου Σ.^{1,2}, Καλύβας Β.¹, Μαυρομάτης Γ.³

¹ Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Κομοτηνή

² Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

³ Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν να ελεγχθεί η αξιοπιστία επιλεγμένων χωρο-χρονικών παραμέτρων κατά τη βόδιση ατόμων με νόσο του Πάρκινσον. Στην έρευνα συμμετείχαν 12 ασθενείς του Πάρκινσον. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε δυο διαφορετικές ημέρες. Οι ασθενείς εκτέλεσαν 10 επαναλαμβανόμενες προσπάθειες βόδισης σε ένα διάδρομο μήκους 10 m για κάθε ημέρα μέτρησης, ακολουθώντας μια ράβδο, η οποία κινείτο σύμφωνα με τη φυσική τους ταχύτητα. Οι προσπάθειες βόδισης καταγράφηκαν από 6 κάμερες υπερύθρων με ταχύτητα λήψης 100 Hz, οι οποίες τοποθετήθηκαν σε κυκλική διάταξη πάνω από το διάδρομο βόδισης. Για τον προσδιορισμό της αξιοπιστίας των χωρο-χρονικών χαρακτηριστικών υπολογίστηκε ο συντελεστής εσωτερικής συσχέτισης (Intraclass Correlation Coefficient) για το σύνολο των 10 προσπαθειών, αλλά και για μια μεμονωμένη προσπάθεια. Επίσης, για τον έλεγχο της σταθερότητας, μεταξύ των δυο μετρήσεων, υπολογίστηκε το σταθερό σφάλμα της μέτρησης (Standard Error of Measurement) και τα όρια συμφωνίας (Limits Of Agreement). Επιπλέον, για τον έλεγχο των διαφορών ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση πραγματοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι όλες σχεδόν οι χωροχρονικές παράμετροι που εξετάστηκαν παρουσίασαν πολύ καλή επαναληπτικότητα για το σύνολο των δέκα προσπαθειών. Οι τιμές του ICC για μια μεμονωμένη προσπάθεια ήταν χαμηλότερες αλλά παρέμειναν ικανοποιητικές (>.80) για τις περισσότερες από τις παραμέτρους (μήκος βήματος και διασκελισμού, ρυθμός βόδισης, διάρκεια στήριξης, διάρκεια διπλής στήριξης, λόγο βαδίσματος και πλάτος βόδισης). Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, σε καμία από τις χωροχρονικές παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Λέξεις ευρητηρίου: επαναληπτικότητα, συμφωνία, νόσος του Πάρκινσον, βόδιση

RELIABILITY OF SPATIOTEMPORAL GAIT CHARACTERISTICS IN PEOPLE WITH PARKINSON'S DISEASE

Giannakou E.¹, Aggeloussis N.¹, Gourgoulis V.¹, Fotiadou S.^{1,2}, Kalivas V.¹, Mavrommatis G.³

¹ Department of Physical Education and Sport Science, Democritus University of Thrace, Komotini

² Neurology Department, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis

³ Department of Physical Education and Sport Science, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki

Abstract

The purpose of the present study was to examine the reliability of selected spatiotemporal parameters during gait in patients with Parkinson's disease. Twelve Parkinson's disease patients participated in the research and performed 10 repeated gait trials at their natural speed on two different measurement days. Patients walked on a 10 m walkway at a constant speed, following a stick, which moved in the required mean walking speed of each participant. Gait trials were recorded using 6 optoelectronic cameras operating at 100 Hz that were cyclically located over the walkway. Reliability of spatiotemporal parameters was assessed by the Intraclass Coefficient Correlation (ICC), for the sum of the 10 trials and for a single trial. Likewise, standard error of measurement (SEM) and limits of agreement (LOA) were calculated to assess the degree of agreement between the two measurements. Additionally, paired samples t-test was used to check the differences between the first and the second measurement day. Results showed that almost all spatiotemporal parameters that were examined produce great repeatability for the sum of the 10 trials. ICC values for a single trial were lower but remain adequate (>.80) for most of the spatiotemporal parameters (cadence, step length, stride length, support time, double support time, walk ratio and step width). Finally, no significant statistically differences were observed between the two measurements performed in patients with Parkinson's disease in either of the studied variables.

Key words: repeatability, agreement, Parkinson's disease, walking

Εισαγωγή

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια χρόνια και προοδευτικά εξελισσόμενη εγκεφαλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που επηρεάζουν την κίνηση, όπως είναι η βραδυκίνηση, ο τρόμος και η δυσκαμψία. Το τυπικό πρότυπο βάρδισης για τους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον χαρακτηρίζεται από μικρό μήκος διασκελισμού, αυξημένο ρυθμό βάρδισης, προσθιώθηση και μειωμένη ταχύτητα βάρδισης¹. Συνεπώς, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα εκτελώντας δραστηριότητες μετακίνησης που περιλαμβάνουν βάρδιση και διατήρηση της ισορροπίας². Για το 12-18% μάλιστα των ασθενών οι διαταραχές στη βάρδιση αποτελούν το πρώτο πρόβλημα που αντιμετωπίζουν³. Τα προβλήματα στην ισορροπία και τη βάρδιση μπορεί να οδηγήσουν σε πτώσεις ή φόβο για πτώση που δημιουργεί ανασφάλεια και περιορισμό της κινητικότητας και της ανεξαρτησίας των ασθενών⁴.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η τρισιδιάστατη ανάλυση βάρδισης συνιστά το πλέον πολύτιμο εργαλείο για την διάγνωση και αξιολόγηση προβλημάτων κατά τη βάρδιση^{5, 6}. Αρκετοί ερευνητές χρησιμοποιούν τη μέθοδο της ανάλυσης βάρδισης για να διακρίνουν τις αλληλαγές στις παραμέτρους της βάρδισης των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον, είτε μετά από εφαρμογή προγράμματος αποκατάστασης και άσκησης είτε μετά από χειρουργική επέμβαση για τον περιορισμό συμπτωμάτων που αφορούν την κίνηση⁷⁻¹¹. Οι πληροφορίες από τις παραπάνω μελέτες βοηθούν στην επιλογή της σωστής θεραπευτικής παρέμβασης για τη βελτίωση της κινητικής συμπεριφοράς των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον. Η αξιοπιστία όμως και η εγκυρότητα της ανάλυσης βάρδισης εξαρτάται από την επαναληπτικότητα των παραμέτρων που θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της. Κατά συνέπεια όσες παράμετροι παρουσιάζουν μικρή επαναληπτικότητα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ανάλυση του βαδίσματος.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι η μεταβλητότητα διαφόρων χωρο-χρονικών παραμέτρων της βάρδισης, όπως είναι η διάρκεια διασκελισμού, η διάρκεια διπλής στήριξης, η διάρκεια στήριξης, το μήκος διασκελισμού και το πλάτος βήματος, έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα για πτώση σε ηλικιωμένα υγιή άτομα^{12, 13}.

Για τους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον έχουν κατά καιρούς πραγματοποιηθεί μελέτες για την επαναληπτικότητα διαφόρων χωρο-χρονικών χαρακτηριστικών της βάρδισης αλλά οι περισσότερες αφορούν τη μεταβλητότητα μεταξύ συνεχόμενων διασκελισμών (stride-to-stride fluctuation) και η πλειοψηφία περιορίζεται μόνο στον υπολογισμό του συντελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation)¹⁴⁻²¹.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετηθεί η επαναληπτικότητα επιλεγμένων κινηματικών παραμέτρων (χώρο-χρονικές παράμετροι) κατά τη βάρδιση ατόμων με νόσο του Πάρκινσον.

Μέθοδος

Συμμετέχοντες

Στην έρευνα συμμετείχαν 12 ασθενείς (5 γυναίκες και 7 άνδρες) με νόσο του Πάρκινσον (ηλικία: $66,25 \pm 7,9$ έτη, ύψος: $165,2 \pm 13,4$ cm και χρονική διάρκεια από τη διάγνωση: $2,97 \pm 3,19$ έτη). Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ασθένειας χρησιμοποιήθηκε το μέρος της κλίμακας UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) που εστιάζει στα κινητικά συμπτώματα των ασθενών (UPDRS III). Η διάγνωση της νόσου του Πάρκινσον, καθώς και η νευρολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε από νευρολόγο. Άτομα με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ή νευρομυικούς τραυματισμούς και διαταραχές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα χωρο-χρονικά χαρακτηριστικά τους κατά τη βάρδιση αποκλείστηκαν από την μελέτη. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της έρευνας και υπέγραψαν φόρμα συναίνεσης πριν την έναρξη την συμμετοχή τους στην πειραματική διαδικασία.

Όλοι οι ασθενείς που εξετάστηκαν, εκτός από έναν, ακολουθούσαν αντιπαρκινσονική φαρμακευτική αγωγή και γενικά ήταν καλά ρυθμισμένοι χωρίς να αναφέρονται ιδιαίτερες διακυμάνσεις. Η μέτρηση των ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή έγινε πάντα 1-1,5 ώρα μετά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής για να αποφευχθεί κατάσταση «off».

Τα χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Όργανα μέτρησης

Οι προσπάθειες βάρδισης των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον πραγματοποιήθηκαν σε ένα διάδρομο βάρδισης μήκους 15 μέτρων. Για την καταγραφή των χωροχρονικών χαρακτηριστικών της βάρδισης χρησιμοποιήθηκαν 6 κάμερες υπερύθρων Vicon MX με συχνότητα δειγματοληψίας 100 εικόνες/sec, οι οποίες ήταν τοποθετημένες σε κυκλική διάταξη πάνω από τον διάδρομο βάρδισης. Στο μέσο περίπου του διαδρόμου βάρδισης είχαν τοποθετηθεί δυο δυναμοδάπεδα Kistler

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον

Χαρακτηριστικά	Μέσος όρος \pm ΤΑ
Ηλικία (έτη)	$66,25 \pm 7,93$
Ύψος (m)	$1,65 \pm 0,13$
Βάρος (kg)	$81,58 \pm 14,85$
Διάρκεια από τη διάγνωση (έτη)	$2,97 \pm 3,19$
UPDRS	$19,58 \pm 11,67$
UPDRS III	$11,67 \pm 9,53$

*ΤΑ: Τυπική απόκλιση, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Πίνακας 2. Συντελεστής εσωτερικής συσχέτισης (ICC) των χωροχρονικών παραμέτρων της βάδισης για το δεξί (Δ) και το αριστερό (Α) κάτω άκρο των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον.

Μεταβλητή	PRE		POST		ALL		
		ICC1	ICC10	ICC1	ICC10	ICC1	ICC20
Ρυθμός βάδισης (steps/min)	Δ	.878	.986	.932	.993	.864	.992
	Α	.888	.988	.937	.993	.858	.992
Διάρκεια διασκελισμού (s)	Δ	.855	.983	.925	.992	.844	.977
	Α	.874	.986	.936	.993	.844	.991
Διάρκεια βήματος (s)	Δ	.773	.971	.887	.987	.820	.989
	Α	.869	.985	.866	.985	.741	.983
Διάρκεια στήριξης (s)	Δ	.876	.986	.943	.994	.843	.991
	Α	.924	.992	.926	.992	.889	.994
Διάρκεια αιώρησης (s)	Δ	.779	.972	.786	.974	.833	.990
	Α	.744	.967	.852	.983	.713	.980
Διάρκεια μονής στήριξης (s)	Δ	.830	.980	.827	.979	.827	.990
	Α	.766	.970	.794	.975	.837	.990
Διάρκεια διπλής στήριξης (s)	Δ	.918	.991	.870	.985	.863	.992
	Α	.919	.991	.892	.988	.847	.991
Λόγος αιώρησης / στήριξης	Δ	.781	.973	.707	.960	.762	.985
	Α	.795	.975	.818	.978	.794	.987
Μήκος διασκελισμού (cm)	Δ	.981	.998	.970	.997	.961	.998
	Α	.974	.997	.968	.997	.939	.997
Μήκος βήματος (cm)	Δ	.975	.997	.964	.996	.949	.997
	Α	.947	.994	.946	.994	.905	.995
Ταχύτητα βάδισης (m/sec)	Δ	.790	.974	.966	.997	.759	.984
	Α	.715	.962	.698	.959	.703	.979
Λόγος βαδίσματος (cm/steps/men)	Δ	.876	.986	.904	.989	.891	.994
	Α	.851	.983	.859	.984	.852	.991
Πλάτος βήματος (cm)	Δ	.933	.993	.928	.992	.918	.996
	Α	.884	.987	.845	.982	.838	.990
Γωνία ποδιού (deg)	Δ	.873	.986	.879	.986	.757	.984
	Α	.911	.990	.882	.987	.784	.986

(9281B11 και 9281CA), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή μέρους των δεδομένων στιγμών (επαφή της φτέρνας στο έδαφος, απογείωση των δακτύλων από το έδαφος) σε κάθε διασκελισμό που εξετάστηκε.

Για την μέτρηση της ταχύτητας βάδισης των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν δυο ζεύγη φωτοκύτταρων, τα οποία ήταν τοποθετημένα κάθετα στο διάδρομο βάδισης και δυο μέτρα πριν και μετά τη μέση γραμμή των δυναμοδαπέδων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε μια

ράβδος διατήρησης της ταχύτητας, η οποία κινείται παράλληλα με τον διάδρομο βάδισης και ρυθμίζεται από τους ερευνητές ώστε να κινείται σύμφωνα με τη μέση ταχύτητα βάδισης του κάθε ασθενή.

Διαδικασία

Οι ασθενείς προσέρχονταν χωριστά στο χώρο των μετρήσεων χωρίς να έχουν προηγουμένως συμμετάσχει σε κάποια έντονη φυσική δραστηριότητα. Κατά την προσέλευση τους γινόταν καταγραφή των σωμα-

τομετρικών τους χαρακτηριστικών και ακολουθούσε η τοποθέτηση σφαιρικών ανακλαστήρων σε επιλεγμένα σημεία του σώματος και στα δυο κάτω άκρα, σύμφωνα με το πρωτόκολλο PlugInGait (κεφαλή του 2ου μεταταρσίου, οπίσθιο άκρο της πτέρνας, έξω σφυρό, κνήμη, έξω μηριαίο κόνδυλο, μηρό, πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα, οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα). Η τοποθέτηση των ανακλαστήρων πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο ερευνητή σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν.

Μετά την τοποθέτηση των ανακλαστήρων οι ασθενείς πραγματοποιούσαν 10 προσπάθειες βάρδισης σε φυσική ταχύτητα για εξοικείωση με το χώρο, τον εξοπλισμό και τη διαδικασία των μετρήσεων. Η ταχύτητα βάρδισης κατά την εκτέλεση των παραπάνω προσπαθειών καταγραφόταν από τα φωτοκύτταρα και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της μέσης ταχύτητας του κάθε ασθενή ξεχωριστά. Στη συνέχεια η ράβδος διατήρησης της ταχύτητας ρυθμιζόταν ώστε να κινείται σύμφωνα με την παραπάνω μέση ταχύτητα.

Κατά την κυρίως μέτρηση οι ασθενείς εκτέλεσαν 10 διαδοχικές έγκυρες προσπάθειες βάρδισης, στην ταχύτητα που είχε οριστεί νωρίτερα, γεγονός που επιτεύχθηκε ακολουθώντας τη ράβδο διατήρησης της ταχύτητας.

Μετά το τέλος των μετρήσεων πραγματοποιήθηκε αυτόματη ψηφιοποίηση των εικόνων και προσδιορίστηκαν οι τρισδιάστατες συντεταγμένες της θέσης του κάθε ανακλαστήρα με την βοήθεια του λογισμικού

Nexus 1.3.106 της Vicon. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν, για κάθε μία από τις δέκα προσπάθειες βάρδισης, οι παρακάτω χωροχρονικές παράμετροι: ρυθμός βάρδισης (βήματα/ λεπτό), διάρκεια διασκελισμού (s), διάρκεια βήματος (s), διάρκεια στήριξης (s), διάρκεια αιώρησης (s), διάρκεια μονής στήριξης (s), διάρκεια διπλής στήριξης (s), λόγος αιώρησης/στήριξης, μήκος διασκελισμού (cm), μήκος βήματος (cm), ταχύτητα βάρδισης (m/s), λόγος βαδίσματος (μήκος βήματος/ ρυθμό βάρδισης), πλάτος βήματος (cm) και γωνία ποδιού (deg).

Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά ελέγχθηκε η κανονικότητα της κατανομής όλων των χωροχρονικών παραμέτρων με το μη παραμετρικό τεστ Kolmogorov-Smirnov. Στη συνέχεια για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας των παραμέτρων που μελετήθηκαν, υπολογίστηκε για το κάθε κάτω άκρο, ο συντελεστής εσωτερικής συσχέτισης (intra-class correlation coefficient – ICC) τόσο για το σύνολο των 10 προσπαθειών που καταγράφηκαν όσο και για μια μεμονωμένη προσπάθεια. Επίσης, για τον έλεγχο της σταθερότητας, μεταξύ των δυο μετρήσεων, υπολογίστηκε το σταθερό σφάλμα της μέτρησης (SEM) και τα όρια συμφωνίας (LOA). Επιπλέον, για τον έλεγχο των διαφορών ανάμεσα στην πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση πραγματοποιήθηκε t-test για εξαρτημένα δείγματα. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στην παρούσα έρευνα ορίστηκε το $p < .05$.

Πίνακας 3. Σταθερό σφάλμα μέτρησης (SEM) και όρια συμφωνίας (LOA) των τιμών των χωροχρονικών παραμέτρων, μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης μέτρησης, κατά τη βάρδιση για το δεξί (Δ) και το αριστερό (Α) κάτω άκρο των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον.

Μεταβλητή	SEM		LOA	
	Δ	Α	Δ	Α
Ρυθμός βάρδισης (steps/min)	2,03	1,92	114,92 ± 3,44	115,62 ± 3,55
Διάρκεια διασκελισμού (s)	0,02	0,02	1,05 ± 0,04	1,04 ± 0,04
Διάρκεια βήματος (s)	0,01	0,01	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,01
Διάρκεια στήριξης (s)	0,02	0,02	0,64 ± 0,02	0,64 ± 0,04
Διάρκεια αιώρησης (s)	0,02	0,00	0,41 ± 0,04	0,40 ± 0,01
Διάρκεια μονής στήριξης (s)	0,01	0,01	0,40 ± 0,01	0,41 ± 0,02
Διάρκεια διπλής στήριξης (s)	0,01	0,01	0,24 ± 0,02	0,23 ± 0,02
Λόγος αιώρησης / στήριξης	0,04	0,01	0,65 ± 0,03	0,62 ± 0,02
Μήκος διασκελισμού (cm)	2,81	2,39	120,86 ± 5,45	120,71 ± 5,65
Μήκος βήματος (cm)	1,46	1,26	60,08 ± 2,50	60,52 ± 2,87
Ταχύτητα βάρδισης (m/sec)	0,03	0,03	1,17 ± 0,07	1,18 ± 0,06
Λόγος βαδίσματος (cm/steps/min)	0,10	0,15	3,14 ± 0,31	3,14 ± 0,49
Πλάτος βήματος (cm)	0,76	0,74	16,19 ± 1,42	15,84 ± 1,40
Γωνία ποδιού (deg)	1,83	2,5	8,47 ± 2,62	8,83 ± 1,80

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 2. Παρουσιάζονται οι συντελεστές εσωτερικής συσχέτισης (ICC) των χωροχρονικών παραμέτρων του βαδίσματος για το δεξί και το αριστερό κάτω άκρο των εξεταζόμενων.

Από τα αποτελέσματα της έρευνας διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες χωροχρονικές παράμετροι που μελετήθηκαν είχαν άριστη επαναληπτικότητα (ICC > .95) για το σύνολο των δέκα προσπαθειών. Οι τιμές του ICC για μια μεμονωμένη προσπάθεια ήταν χαμηλότερες αλλά παρέμειναν καλές (>.80) για τις περισσότερες από τις παραμέτρους (ρυθμό βάδισις, διάρκεια στήριξης, διάρκεια διπλής στήριξης, μήκος βήματος, μήκος διασκελισμού, λόγος βαδίσματος και πλάτος βάδισις).

Στον Πίνακα 3. Παρουσιάζονται το σταθερό σφάλμα μέτρησης (SEM) και τα όρια συμφωνίας (LOA) των χωροχρονικών παραμέτρων του βαδίσματος για το δεξί και το αριστερό κάτω άκρο των εξεταζόμενων.

Επίσης, οι τιμές των δεικτών αξιοπιστίας (σφάλμα της μέτρησης και όρια συμφωνίας) ήταν μικρότερες του 10% για όλες τις μεταβλητές σε σχέση με το μέγεθος των τιμών των συγκεκριμένων μεταβλητών, με εξαίρεση τη γωνία ποδιού.

Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, σε καμία από τις χωροχρονικές παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να μελετήσει την αξιοπιστία επιλεγμένων παραμέτρων του χώρου και του χρόνου κατά τη βάδισις ασθενών με νόσο του Πάρκινσον. Αξιολογήθηκε ταυτόχρονα εξαιρετικά μεγάλος αριθμός χωροχρονικών παραμέτρων (14 συνολικά) σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, γεγονός που δεν έχουμε βρει στη βιβλιογραφία σε αντίστοιχη εργασία.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η πλειοψηφία των χωροχρονικών παραμέτρων που μελετήθηκαν παρουσίασαν πολύ καλές τιμές επαναληπτικότητας για το σύνολο των 10 προσπαθειών που καταγράφηκαν. Τις μικρότερες τιμές επαναληπτικότητας εμφάνισαν ο λόγος αιώρησης/στήριξης (ICC > .960), η ταχύτητα βάδισις (ICC > .962) και η διάρκεια βήματος (ICC > .967) αλλά και αυτές ήταν αρκετά καλές.

Αντίθετα, όταν υπολογίστηκε η επαναληπτικότητα της κάθε παραμέτρου για μια μεμονωμένη προσπάθεια οι τιμές του ICC μειώθηκαν σημαντικά και η επαναληπτικότητα κυμάνθηκε από μέτρια έως και καλή (.698-.981) ανάλογα με την παράμετρο. Οι πιο αξιόπιστες παράμετροι ήταν ο ρυθμός βάδισις (ICC1 > .858), ο λόγος βαδίσματος (ICC1 > .852) η διάρκεια διπλής στήριξης (ICC1 > .847), η διάρκεια διασκελισμού (ICC1 > .844) και το πλάτος βήματος (ICC1 > .838).

Οι τιμές αυτές της επαναληπτικότητας που παρατη-

ρήθηκαν στην παρούσα μελέτη συμφωνούν εν μέρει με μια πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Galna και συν¹⁵ (2013) και αφορούσε στη μελέτη της μεταβλητότητας της βάδισις ασθενών με νόσο του Πάρκινσον, όταν αυτή εκτελείται συνεχόμενα ή διακοπτόμενα. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι όταν οι ασθενείς βάδιζαν συνεχόμενα οι τιμές της επαναληπτικότητας που εμφάνιζαν ήταν αρκετά καλύτερες σε σχέση με την διακοπτόμενη βάδισις. Στην έρευνα μας, παρόλο που το πρωτόκολλο της μέτρησης περιελάμβανε διακοπτόμενη βάδισις, οι τιμές της επαναληπτικότητας και των ορίων συμφωνίας που καταγράφηκαν ήταν παρόμοιες με τις τιμές για τη συνεχόμενη βάδισις και σε μερικές περιπτώσεις καλύτερες (ταχύτητα βάδισις).

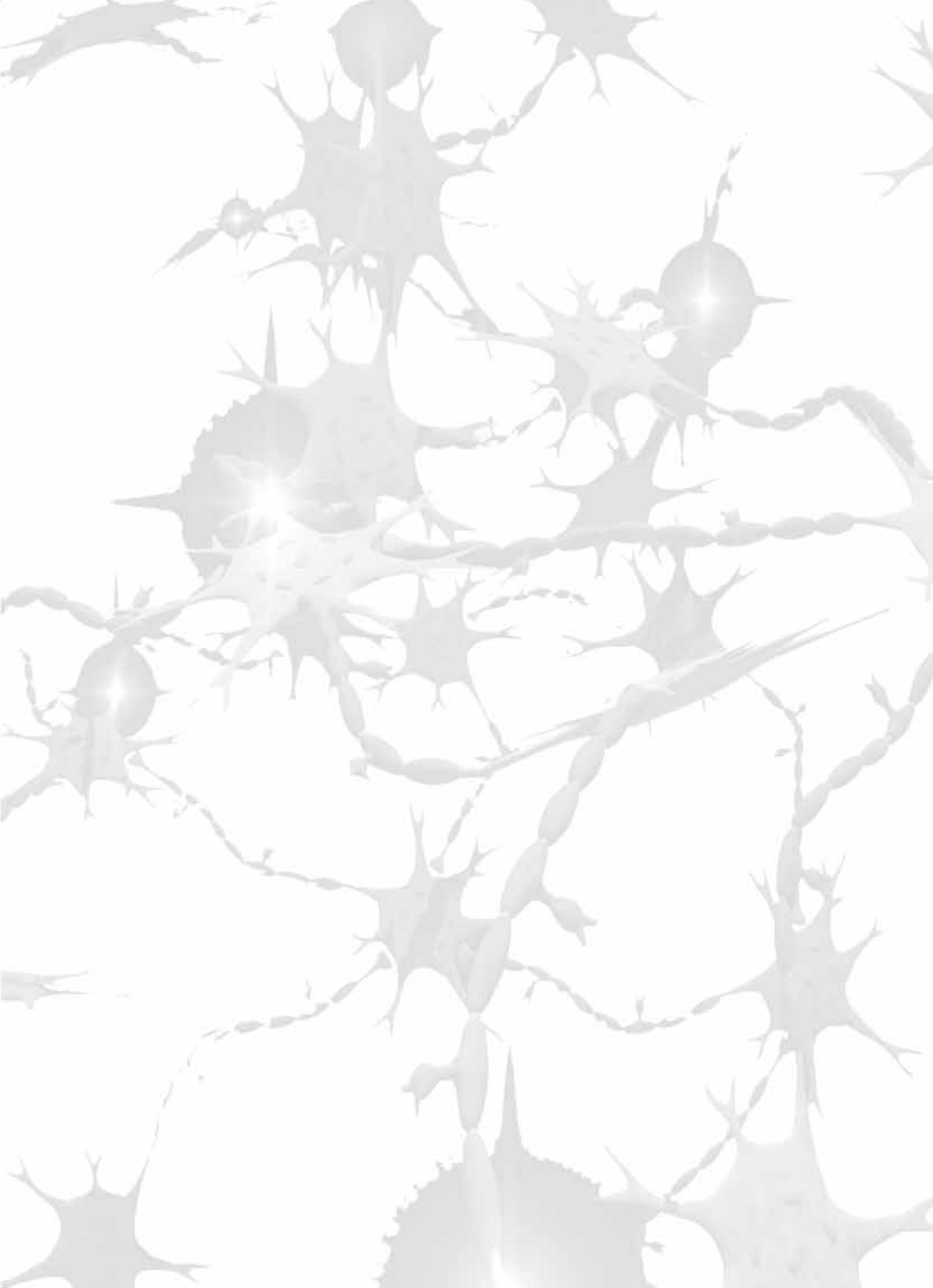
Το αποτέλεσμα αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι αρκετοί από τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, οι οποίοι ήταν καλά ρυθμισμένοι με την φαρμακευτική τους αγωγή, βρισκόνταν στα αρχικά στάδια της ασθένειας (διάρκεια διάγνωσης ≤ 2 χρόνια) και πιθανότατα η βάδισις τους δεν είχε επηρεαστεί ακόμα σημαντικά. Σύμφωνα με τους Hausdorff και συν.²⁰ η μεταβλητότητα των χωροχρονικών παραμέτρων της βάδισις αυξάνεται σημαντικά όσο εξελίσσεται η νόσος του Πάρκινσον. Επίσης, τα πρώτα 3-5 χρόνια από την εμφάνιση της ασθένειας οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον συνήθως παρουσιάζουν μια σταθερή ανταπόκριση στη λεβοντόπα και δεν εμφανίζουν διακυμάνσεις στις κινητικές τους επιδόσεις λόγω της αντι-παρκινσονικής αγωγής¹⁹.

Συμπερασματικά, οι χωροχρονικές παράμετροι της βάδισις σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον εμφανίζουν αρκετά καλή επαναληπτικότητα ιδίως όταν υπολογίζεται για το σύνολο των 10 προσπαθειών βάδισις. Για αυτό συνιστάται στην αξιολόγηση της βάδισις των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον να καταγράφονται τουλάχιστον 10 προσπάθειες ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη αξιοπιστία των παραμέτρων. Η καλή αξιοπιστία της μεθόδου μπορεί να είναι χρήσιμο εργαλείο στην έγκαιρη ανίχνευση κινητικών διαταραχών και δυναμικά να βοηθήσει στην αντικειμενική αξιολόγηση της κινητικής επιβάρυνσης στην εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, μελέτες σε πιο προχωρημένα στάδια σε επιλεγμένους ασθενείς θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε περαιτέρω συμπεράσματα για τη σχετική χρησιμότητα.

Βιβλιογραφία

1. Morris, M. E., Huxham, F., McGinley, J., Dodd, K., & Iansek, R. (2001). The biomechanics and motor control of gait in Parkinson's Disease. *Clinical Biomechanics*, 16, pp. 459-470.
2. Lim, L. I., van Wegen, E., de Goede, C., Jones, D., Rochester, L., Vetherington, V., et al. (2005). Measuring gait and gait-related activities in Parkinson's patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11, pp. 19-24.

3. Pahwa, R., & Koller, W. (1997). Gait disorders in Parkinsonism and other movement disorders. In J. Masdeu, L. Sudarsky, & L. Wolfson, Gait disorders of aging. Falls and therapeutic strategies. (pp. 209-220). Philadelphia: Lipincott-Raven.
4. Balash, Y., Peretz, C., Leibovich, G., Herman, T., Hausdorff, J., & Giladi, N. (2005). Falls in outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 252, pp. 1310-1315.
5. Peppe, A., Chiavalon, C., Pasqualetti, P., Crovato, D., & Caltagirone, C. (2007). Does gait analysis quantify motor rehabilitation efficacy in Parkinson's disease patients? *Gait & Posture*, 26, pp. 452-462.
6. Ferber, R., McClay Davis, I., Williams III, D., & Laughton, C. (2002). A comparison of within- and between-day reliability of discrete 3D lower extremity variables in runners. *Journal of Orthopaedic Research*, 20, pp. 1139-1145.
7. Fisher, B. E., Wu, A. D., Salem, G. J., Song, J., Lin, C., Yip, J., et al. (2008). The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*(89), pp. 1221-1229.
8. Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2008). Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson's disease. *Gait and Posture*, 28(3), pp. 456-460.
9. Pohl, M., Rockstroh, G., Ruckriem, S., Mrass, G., & Mehrholz, J. (2003). Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84, pp. 1760-1766.
10. Krystkowiak, P., Blatt, J.-L., Bourriez, J.-L., Duhamel, A., Perina, M., Kemoun, G., et al. (2001). Chronic bilateral pallidal stimulation and levodopa do not improve gait in the same way in Parkinson's disease: a study using a video motion analysis system. *Journal of Neurology*, 248, pp. 944-949.
11. Xie, J., Krack, P., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2001). Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Journal of Neurology*, 248, pp. 1068-1072.
12. Hausdorff, J. M., Rios, D. A., & Edelberg, H. K. (2001). Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82, pp. 1050-1056.
13. Hausdorff, J. M., Edelberg, H. K., Mitchell, S. L., Goldberger, A. L., & Wei, J. Y. (1997). Increased gait unsteadiness in community-dwelling elderly fallers. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78, pp. 278-283.
14. Bovonsunthonchai, S., Vachalathiti, R., Pisarnpong, A., Khobhun, F., & Heingkaew, V. (2014). Spatiotemporal gait parameters for patients with Parkinson's disease compared with normal individuals. *Physiotherapy Research International*, 19, pp. 158-165.
15. Galna, B., Lord, S., & Rochester, L. (2013). Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? *Gait and Posture*, 37, pp. 580-585.
16. Hausdorff, J. M., Lowenthal, J., Herman, T., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Giladi, N. (2007). Phythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 26, pp. 2369-2375.
17. Baltadjieva, R., Giladi, N., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2006). Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 24, pp. 1815-1820.
18. Yogev, G., Giladi, N., Peretz, C., Springer, S., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2005). Dual tasking rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? *European Journal of Neuroscience*, 22, pp. 1248-1256.
19. MacKay-Lyons, M. (1998). Variability in spatiotemporal gait characteristics over the course of the L-dopa cycle in people with advanced Parkinson's disease. *Physical Therapy*, 78(10), pp. 1083-1094.
20. Hausdorff, J. M., Cudkowicz, M. E., Firtion, R., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1998). Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Movement Disorders*, 13(3), pp. 428-437.
21. Blin, O., Ferrandez, A. M., & Serratrice, G. (1990). Quantitative analysis of gait in Parkinson's patients: increased variability of stride length. *Journal of the Neurological Sciences*, 98, pp. 91-97.



δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Άρθρα

ημερίδες νευρολογικά νεοα ενημέρωση

«Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ»

«Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις»

«Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο»

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Σχοινοχωρίτη Ο., Ιωακειμίδης Μ., Χονδρογιάννη Μ., Ζόμπολα Χ., Λιαντινιώτη Χ., Ρουσσόπουλου Α., Τριανταφύλλου Σ., Αντωνέλου Ρ., Παλαιοδήμου Λ., Βουμβουράκης Κ., Τσιβγούλης Γ.

Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν», Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Περίληψη

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) συνιστά χρόνια προϊούσα λοίμωξη των περιοδοντικών ιστών, οφειλόμενη σε Gram-αρνητικά βακτήρια, που καλούνται «περιοδοντοπαθογόνα» και ενεργοποιούν τοπικές και συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Πρόσφατα η Π.Ν. έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου, με οξείες εκδηλώσεις τα στεφανιαία επεισόδια και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στην συσχέτιση της Π.Ν. με την αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, καθιστώντας την παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε.

Με βάση τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα η εν λόγω συσχέτιση αποδίδεται στους εξής πιθανούς μηχανισμούς: α) ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου, β) ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης και για τις δύο νόσους και γ) ύπαρξη παθοφυσιολογικών οδών, που συνδέουν την οφειλόμενη στην Π.Ν. συστηματική φλεγμονή με την αθηρογένεση. Τέλος, τα τελευταία χρόνια διερευνάται, εάν και κατά πόσον οι απευθείας δράσεις των εισερχόμενων στην συστηματική κυκλοφορία περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων συμβάλλουν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία και στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που οδηγεί στην εκδήλωση οξέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων και των ισχαιμικών Α.Ε.Ε.

Λέξεις ευρητηρίου: περιοδοντική νόσος, αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια, φλεγμονή, αθηροσκληρωτική.

ASSOCIATION MECHANISMS BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND STROKE: A REVIEW OF THE LITERATURE

Schoinochoriti O., Ioakeimidis M., Chondrogianni M., Zompola C., Liantinioti C., Roussopoulou A., Triantafyllou S., Antonelou R., Palaiodimou L., Voumvourakis K., Tsigoulis G.

Second Department of Neurology, Attikon Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Periodontal disease is a chronic progressive infectious disease of the periodontal tissues, caused by Gram-negative bacteria that are called 'periodontal pathogens' and induce local and systemic inflammation. Recently, periodontal disease has been identified as a risk factor for atherosclerotic vascular disease, including acute coronary syndromes and ischemic stroke.

The present narrative reviews aims to highlight the current literature regarding the pathophysiological mechanisms that may be involved in the association between periodontal disease and cerebrovascular diseases attempting to provide observational evidence for a causal relationship linking periodontal disease with cerebral ischemia. This association may be attributed to the following potential mechanisms: a) presence of common risk factors for both diseases, b) presence of a common genetic predisposition to both diseases and c) presence of pathophysiological pathways, connecting the periodontal-related systemic inflammation with atherogenesis and atherothrombosis.

In conclusion, this review will outline whether and to what extent the direct effects of periodontal pathogen may promote the atherosclerotic process and plaque rupture which in turn may lead to thromboembolism and ischemic stroke.

Key words: periodontal disease; atherosclerotic vascular disease; stroke; ischemic, periodontal pathogens; inflammation; atherosclerosis.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) συνιστά χρόνια προ-ϊούσα ροίμωξη των περιοδοντικών ιστών (= ιστών που στηρίζουν τα δόντια), δυναμικά εξελισσόμενη σε απώλεια των δοντιών.¹⁻³ Στην έναρξη και προοδευτική επιδείνωσή της εμπλέκονται Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a.) και *Prevotella intermedia* (P.i.), που καλούνται «περιοπαθογόνα» και ενεργοποιούν τοπικές και συστηματικές ανοσοολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.¹⁻⁴

Η επίπτωσή της Π.Ν. παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική κατανομή, αφορώντας μέχρι και 50% των ατόμων άνω των 50 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η γήρανση του πληθυσμού σε συνδυασμό με την βελτιωμένη προσβασιμότητα και υψηλή ποιότητα οδοντιατρικών υπηρεσιών έχουν αυξήσει τον αριθμό των ενδοδόντων ηλικιωμένων.^{3,5-8} Ωστόσο, η έλλειψη καθολικά αποδεκτού ορισμού και οι δυσκολίες στην διάγνωση της Π.Ν., που προϋποθέτει διεξοδική κλινική ή/και ακτινογραφική εξέταση, δυσχεραίνουν την εξακρίβωση των επιδημιολογικών της χαρακτηριστικών.^{4,7,9}

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες καταγράφεται βιβλιογραφικά αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με την σημασία της Π.Ν. ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου (Α.Α.Ν.), με οξείες εκδηλώσεις τα στεφανιαία (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.).

Η διαπίστωση κλινικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Ε.Ε. έχει τεράστια σημασία, δεδομένων της υψηλής επίπτωσης αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων, του οικονομικού κόστους της περίθαλψης των πασχόντων από αυτές και της πιθανής επίδρασης στην δημόσια υγεία, εάν καθίστατο δυνατή η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου ή/και η θεραπεία τους.^{6,10} Ωστόσο, αν και η τρέχουσα σχετική βιβλιογραφία προσανατολίζεται προς μια μετρίου βαθμού συσχέτιση μεταξύ της Π.Ν. και Α.Ε.Ε., η ακριβής φύση και η ερμηνεία της συσχέτισης αυτής παραμένουν αμφιλεγόμενες.^{7,9,11-13}

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που πιθανολογείται ότι εμπλέκονται στην συσχέτιση Π.Ν. και Α.Α.Ν., καθιστώντας την παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε.

Α) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε κοινούς παράγοντες κινδύνου

Η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) και η αγγειακή αθηροσκληρωτική νόσος (Α.Α.Ν.), της οποίας οξεία εκδήλωση συνιστούν τα Α.Ε.Ε., παρουσιάζουν πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το άρρεν φύλο, η χαμηλή εκπαιδευτική και κοινωνικο-οικονο-

μική στάθμη, το στρες, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και συστηματικά νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αυτό συνηγείται υπέρ της ύπαρξης αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ τους (**Εικόνα 1**).^{7,14-18}



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της σημασίας ορισμένων ενδεικτικών κοινών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση) για την συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής νόσου (Π.Ν.) και αγγειακής αθηροσκληρωτικής νόσου (Α.Α.Ν.).

Η επικάλυψη των παραγόντων κινδύνου για τις δύο νοσολογικές οντότητες οδηγεί σε μια πηλασματική συσχέτιση, χωρίς αυτές να συνδέονται πραγματικά αιτιολογικά, δηλαδή ως αποτέλεσμα «σύγχυσης».^{14,19} Για παράδειγμα, το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την Π.Ν. και τα Α.Ε.Ε., λειτουργώντας ως συγχυτικός παράγοντας και τροποποιητής του αποτελέσματος, καθώς η διακοπή του καπνίσματος συνεισφέρει στην πρόληψη και της Π.Ν. και των Α.Ε.Ε. Κατά συνέπεια, προκειμένου να αποφευχθεί η συγχυτική επίδραση του καπνίσματος στην διερεύνηση της συσχέτισης Π.Ν. και Α.Ε.Ε., απαιτείται σχολαστική στατιστική προσαρμογή των αποτελεσμάτων σχετικών μελετών.^{10,20} Ωστόσο, πρόσφατα αποτελέσματα μελετών διασταύρωσης²¹ και προοπτικών μελετών^{22,23} συνηγούνται υπέρ της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν. ανεξάρτητης του καπνίσματος (σε μη καπνιστές).

Γενικότερα, για την αξιόπιστη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν. απαιτείται σχολαστικός στατιστικός έλεγχος όλων των κοινών για τα δύο νοσήματα παραγόντων κινδύνου,^{8,19} χωρίς να αποκλείεται η ύπαρξη αγνώστων ακόμη κοινών παραγόντων κινδύνου, των οποίων η συγχυτική επίδραση δεν είναι δυνατόν να ελεγχθεί.^{15,20}

Ακόμη, η Π.Ν. επιδρά σε αρκετούς καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Α.Ε.Ε. (όπως ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, CRP και ινωδογόνο) αυξάνοντας λογαριθμικά το συνολικό κίνδυνο εκδήλωσης Α.Ε.Ε.²⁴⁻³³

Β) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε γενετική προδιάθεση και για τις δύο νόσους

Χωρίς να έχει τεκμηριωθεί πλήρως, υποστηρίζεται η ύπαρξη κοινής γενετικής προδιάθεσης για την Π.Ν.

και τα Α.Α.Ε., σχετικής με έναν υπερ-φλεγμονώδη φαινότυπο μονοκυττάρων-μακροφάγων ή γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της IL-1.^{2,34,35} Έτσι, η συσχέτιση των δύο νοσημάτων αντικατοπτρίζει μια γενετικά προκαθορισμένη τάση του ατόμου να εκδηλώνει πληθωρικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις έναντι εγγενών (ηλικία, φύλο, γονίδια) ή εξωγενών (διατροφή, κάπνισμα, λοιμώδεις παράγοντες) «ερεθισμάτων», που προδιαθέτουν ταυτόχρονα στην ανάπτυξη Π.Ν. και αθηροσκληρώσεως, συνδέοντας την Π.Ν. με τα ισχαιμικά Α.Ε.Ε.^{2,13,15,32,34,35}

Γ) Συσχέτιση αποδιδόμενη σε παθοφυσιολογικούς οδούς σύνδεσης της Π.Ν. με τα Α.Ε.Ε

Στην συσχέτιση μεταξύ Π.Ν. και Α.Ε.Ε. πιθανολογείται η εμπλοκή ποικίλων άμεσων και έμμεσων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, μέσω των οποίων η Π.Ν. επιδρά στην έναρξη ή την πρόοδο της αθηροσκληρώσεως.^{2,10}

1. Έμμεσοι μηχανισμοί (διαμεσολαβούμενοι από τον ξενιστή)

Συστηματική φλεγμονή

Σύμφωνα με την θεωρία των κυτοκινών η έκλυση τους ως απάντηση του ξενιστή στα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια δεν ευθύνεται μόνο για την τοπική καταστροφή των περιοδοντικών ιστών αλλά πυροδοτεί μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση οξείας φάσης, με ανάλογη της βαρύτητας της Π.Ν. αύξηση συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών (CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), ινωδογόνου και άλλων θρομβογόνων παραγόντων.^{4,7,11,13,32,36-40}

Η χρόνια ήπια συστηματική φλεγμονή ευνοεί την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και κατ'επέκταση αυξάνει τον κίνδυνο οξέων επεισοδίων Α.Α.Ν., όπως τα Α.Ε.Ε.^{7,11,13,25,41-44} Η CRP, οι κυτοκίνες και το ινωδογόνο δρουν αθηρογενετικά μέσω διαφορετικών μηχανισμών, όπως η πυροδοτούμενη από την CRP ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η κινητοποίηση του μηχανισμού πήξεως από το ινωδογόνο.^{20,25,32,45} Η διαμεσολαβούμενη από κυτοκίνες έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (π.χ. ICAM-1, P-σελεκτίνες, β2-ιντεγκρίνες) στα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτρέπει την αλληλεπίδρασή τους με τα χημειοτακτικά μεταναστεύοντα μονοκύτταρα, που διηθούν τον χώρο κάτω από το βλαβέν ενδοθήλιο και μετατρέπονται σε μακροφάγα.^{2,13} Οι εκλυόμενοι τοπικά από το ενδοθήλιο, τα μεταναστεύοντα μονοκύτταρα-μακροφάγα και οι ήϊεις μυϊκές ίνες (Λ.Μ.Ι.) του αγγειακού τοιχώματος προκαλούν οξειδωση της LDL. Η πρόσληψη οξειδωθείσας LDL από τα μακροφάγα σηματοδοτεί την μετατροπή τους σε αφρώδη, που ακολουθείται από απελευθέρωση πλήθους προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, TNF-α). Αυτές μεγεθύνουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και τα φαινόμενα, που οδηγούν στην αθηρογένεση ενώ με την απόπτωση των αφρώδων μακροφάγων απε-

λευθερώνονται λιπίδια, που συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα του αγγείου.^{13,20,32,46-48}

Ακόμη, η χρόνια συστηματική φλεγμονή της Π.Ν., αυξάνοντας την διάμετρο και ελαττώνοντας την διατηρητική τάση στο τοίχωμα της κοινής καρωτίδας, προκαλεί τοπικά προ-αθηρογόνες συνθήκες ροής, δηλ. τροποποιεί δυσμενώς το αιμοδυναμικό προφίλ, συμβάλλοντας τουλάχιστον εν μέρει στην αθηροσκληρωτική της καρωτίδας.⁴⁹ Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή της Π.Ν., αυξάνει τα επίπεδα ινωδογόνου, τον αριθμό των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και το ιξώδες του αίματος, διαμορφώνοντας μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία επιτείνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.^{2, 33}

Οι ανωτέρω αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε ενδοθήλιο, μονοκύτταρα-μακροφάγα, Λ.Μ.Ι. και αιμοπετάλια, που ενεργοποιούνται στα πλαίσια της σχετιζόμενης με την Π.Ν. συστηματικής φλεγμονής συμβάλλοντας έμμεσα στην πρόοδο της αθηροσκληρώσεως (χρόνια Α.Α.Ν.) αλλά και στην ρήξη προϋπάρχουσας αθηροματικής πλάκας και την προαγωγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. Α.Ε.Ε.) αποδίδονται σχηματικά στην **Εικόνα 2**.



Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης της οφειλόμενης στην Π.Ν. συστηματικής φλεγμονής στην παθογένεια της αθηροσκληρώσεως και την ανάπτυξη οξέων επεισοδίων Α.Α.Ν. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁵⁰

Μοριακός μιμητισμός ('molecular mimicry')

Το φαινόμενο του μοριακού μιμητισμού έχει επίσης συζητηθεί ως πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης της Π.Ν. με τα Α.Α.Ε. Το φαινόμενο παρατηρείται, όταν υπάρχουν ομοιότητες στην αλληλεπίδραση μεταξύ ξένων πεπτιδίων και πεπτιδίων του ξενιστή, που προκαλούν διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση Β- και Τ-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα αυτοάνοση βλάβη.⁵¹

Για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα μοριακού μιμητισμού παράγονται αντισώματα έναντι της κακά διατηρημένης πρωτεΐνης θερμικού σοκ ('heat shock protein' HSP) HSP60 του περιοδοντοπαθογόνου

Porphyromonas gingivalis (*P.g.*) με διασταυρούμενη αντιδραστικότητα έναντι της HSP60, που εκφράζεται στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, τα μακροφάγα και τις Λ.Μ.Ι. του ξενιστή.^{13,20,52,53} Έτσι, πιθανολογείται ότι όχι μόνο η ενδοθηλιακή βλάβη επιδεινώνεται από την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι HSPs της *P.g.* και άλλων περιοδοντοπαθογόνων⁵⁴ αλλά και ότι τα εν λόγω αντισώματα παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα προς τις HSPs κυττάρων του ξενιστή, όπως τα ενδοθηλιακά κυττάρα.⁵⁵

Τα ειδικά για την καρδιολιπίνη αντισώματα, που ανιχνεύονται σε υψηλούς τίτλους σε μερίδα ασθενών με περιοδοντίτιδα, παράγονται επίσης μέσω μοριακού μιμητισμού προς συγκεκριμένους επιτόπους πρωτεϊνών περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων. Η σημασία τους στην αθηροσκλήρυνση περιγράφεται στην συνέχεια. Τα παραπάνω φαίνεται να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με Π.Ν. και εξηγούν τουλάχιστον εν μέρει την συσχέτιση μεταξύ Π.Ν. και Α.Α.Ν.¹⁰

2. Άμεσοι μηχανισμοί

Βακτηριαμία (είσοδος περιοδοντοπαθογόνων στην συστηματική κυκλοφορία)

Η Π.Ν. συμβάλλει επίσης άμεσα στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης μέσω απευθείας επιδράσεων των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων και των προϊόντων τους, που εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία, στο αρτηριακό ενδοθήλιο.

Η συνολική επιφάνεια των θυλάκων σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα υπολογίζεται μεταξύ 8 και 20 cm² ενώ η εξέλιξη/έλκωση εντός του θυλάκων θέτει το βακτηριακό βιοφίλμ που τους επενδύει, σε στενή εγγύτητα με τα παρακείμενα αγγεία.⁵⁶ Η Π.Ν. προκαλεί πολλαπλά σύντομα επεισόδια βακτηριαμίας (π.χ. κατά την διάρκεια της μάσησης, των χειρισμών της στοματικής υγιεινής ή των θεραπευτικών παρεμβάσεων στο περιοδόντιο).^{10,57} Περισσότερα από 275 είδη βακτηρίων, ανάμεσα στα οποία εκπρόσωποι της υπερουλικής οδοντικής μικροβιακής πλάκας (Ο.Μ.Π.) και περιοδοντοπαθογόνα της εν τω βάθει υποουλικής τρυγίας, έχουν απομονωθεί σε καλλιέργειες αίματος, ληφθείσες μετά από στοματική υγιεινή ή οδοντιατρικές πράξεις.^{58,59}

Μετά την είσοδό τους στην συστηματική κυκλοφορία τα βακτήρια της στοματικής κοιλότητας είτε υφίστανται φαγοκυττάρωση ή κυκλοφορούν ελεύθερα με ενδεχόμενη εξέλιξη τον ενοφθαλμισμό σε προϋπάρχουσες αθηρωματικές πλάκες.^{20,46} Έτσι, περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια ή συστατικά τους έχουν ανιχνευθεί σε αθηρωματικές πλάκες ανθρώπων και ζωικών πειραματικών προτύπων, χωρίς να έχει διευκρινισθεί πλήρως η σημασία τους στην αθηροσκληρυντική διαδικασία.^{10,16,60}

Ο *Chiu* (1999) αναφέρθηκε πρώτος στην ανίχνευση του περιοδοντοπαθογόνου *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) σε παρασκευάσματα από ενδαρτηρεκτομές

καρωτίδας,⁶¹ ακολουθούμενος από ερευνητές, που απομόνωσαν ποικίλα περιοδοντοπαθογόνα από αθηρωματικές πλάκες ποικίλης προέλευσης.⁶²⁻⁶⁴ Ακόμη, πλήθος μελετών ταυτοποίησαν γενετικό υλικό αλλά όχι βιώσιμα περιοδοντοπαθογόνα σε παρασκευάσματα αθηρωματικών πλάκων με ποικίλες τεχνικές (π.χ. PCR πραγματικού χρόνου, DNA-DNA υβριδισμό, φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό κ.ά.).^{60,65-69} Αντίθετα, σε άλλες δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση περιοδοντοπαθογόνων ή γενετικού υλικού τους σε αθηρωματικές πλάκες.⁷⁰⁻⁷²

Οι εν λόγω μελέτες έχουν υποστεί κριτική για μεθοδολογικούς περιορισμούς⁷³ ενώ υποστηρίζεται, ότι τα ταυτοποιούμενα βακτήρια απλώς πρόσκεινται στις αθηρωματικές πλάκες, χωρίς να συμμετέχουν στην αθηρογένεση, καθώς οι ιδιότητες, που προϋποτίθενται από έναν μικροοργανισμό στοματικής προέλευσης για την προαγωγή της, διαφέρουν από τις προαπαιτούμενες για την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών.^{10,13} Έτσι, το συνολικό μικροβιακό φορτίο στην συστηματική κυκλοφορία συνιστά μάλλον δείκτη επικινδυνότητας για την ανάπτυξη αθηροσκληρυνσης, χωρίς να τεκμηριώνει *per se* την σημασία μεμονωμένων λοιμογόνων παραγόντων (π.χ. των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων) στην παθογένειά της.⁷⁴

Ακόμη, υποστηρίζεται η ύπαρξη εναλλακτικών της βακτηριαμίας μηχανισμών, που εξηγούν την παρουσία περιοδοντοπαθογόνων σε αθηρωματικές πλάκες. Η *P.g.* έχει την ικανότητα επιβίωσης μέσα σε μακροφάγα⁷⁵ και δενδριτικά κύτταρα,⁷⁶ τα οποία αξιοποιεί ως οχήματα για την συστηματική διασπορά της. Επιπλέον, συνδέεται με τα ερυθροκύτταρα μέσω αιμοσυγκολλητινών, διαφεύγοντας την φαγοκυττάρωση και επιτυγχάνοντας τελικά ενοφθαλμισμό στο ενδοθήλιο απομακρυσμένων αθηρωματικών πλάκων.⁷⁷

Άμεσες επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο (διείσδυση, ενεργοποίηση και απόπτωση)

Τα περιοδοντοπαθογόνα με διεισδυτική ικανότητα, όπως η *P.g.*, έχοντας προσεγγίσει το ενδοθήλιο αθηρωματικών πλάκων, ασκούν πλέον είτε τα ίδια είτε προϊόντα τους (π.χ. κροσσοί, αιμοσυγκολλητίνες, λιποποπολυσακχαρίτες LPS) επιδράσεις όπως διείσδυση, πολλαπλασιασμός και επαγωγή της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{13,20,78,79}

Σε μια πρωτοποριακή μελέτη οι *Deshpande και συν.* (1998) κατέδειξαν την δυνατότητα *in vitro* διείσδυσης της *P.g.* στο ενδοθήλιο κατόπιν έκφρασης κροσσών.⁷⁸ Σε μεταγενέστερη μελέτη οι *Dorn και συν.* (1999) διαπίστωσαν, ότι η ικανότητα διείσδυσης διαφοροποιείται ανά βακτηριακό στέλεχος. Έτσι, το στέλεχος 381 της *P.g.*, που εκφράζει κροσσούς, έχει μεγαλύτερη ικανότητα διείσδυσης, αντίστοιχη με του στελέχους 17 της *Prevotella intermedia* (*P.i.*) και πολύ μεγαλύτερη του στελέχους 23834 της *Eikenella corrodens*.⁷⁹ Επιπλέον, φαίνεται ότι ορισμένα είδη περιοδοντοπαθογόνων ενισχύουν την διεισδυτικότητα άλλων, καθώς ο ενο-

φθαλμισμός σε καλλιέργεια ενδοθηλιακών κυττάρων μικτού πληθυσμού *Fusobacterium nucleatum* και στελεχών *P.g.* αύξησε σημαντικά την διεισδυτική ικανότητα των τελευταίων.⁸⁰

Η είσοδος διεισδυτικών στελεχών *P.g.* στο ενδοθήλιο πυροδοτεί την έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-6, IL-8), χημειοκινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, σελεκτινών E και P).⁸¹⁻⁸⁴ Αντίθετα, η χρήση αντιβιοτικών σε μυϊκό πειραματικό πρότυπο μειώνει την επαγόμενη από τον ενοφθαλμισμό του ενδοθηλίου με *P.g.* συστηματική έκλιση κυτοκινών.⁸⁵ Επίσης, η διείσδυση στο ενδοθήλιο του στελέχους 381 της *P.g.* έχει προ-πνηκτικές επιδράσεις, καθώς επάγει μείωση της έκλισης και της δραστηριότητας του ιστικού ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου με ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του αναστολέα του.⁸⁶ Επιπλέον, οι κροσσοί της *P.g.* επάγουν την έκφραση στο ενδοθήλιο της πρωτεΐνης MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), που δρα χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα.⁸⁷ Παρόμοια, διαλυτά προϊόντα της *Eikenella corrodens* επάγουν την έκφραση ICAM-1, VCAM-1, σελεκτινών E και IL-8 στο ενδοθήλιο, διεγείροντας παράλληλα την παραγωγή VEGF (vascular endothelial growth factor), που ενεργοποιεί τον πολυπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁸⁸

Άλλη δράση των περιοδοντοπαθογόνων στο ενδοθήλιο είναι η αύξηση της έκφρασης μεταλλοπρωτεασών μήτρας MMPs, που συμβάλλουν στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και στον σχηματισμό θρόμβου.¹³ Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι το περιοδοντοπαθόγνο *A. actinomycetemcomitans* (*A.a.*) επάγει την έκφραση της MMP-9 στο ενδοθήλιο της αορτής.⁸⁹

Εκτός από τους κροσσοί, που είναι απαραίτητοι για την πρόσφυση και την διείσδυση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η *P.g.* διαθέτει και άλλους λοιμογόνους παράγοντες όπως ενδοπεπτιδάσες, που καλούνται 'gingipains' (gp).^{90,91} Οι gp είναι μια οικογένεια παρόμοιων με την τρυψίνη ενδοπεπτιδάσων κυστεΐνης, που θεωρούνται υπεύθυνες για το 85% της συνολικής πρωτεολυτικής δραστηριότητας της *P.g.* Διακρίνονται σε αυτές, που υδρολύουν τον δεσμό με την αργινίνη (Rgp) και περιλαμβάνουν την υψηλής μοριακής μάζας HRgpA και την RgpB και στην K (Kgp), που υδρολύει τον δεσμό με την ιουσίνη.^{90,91}

Ανάμεσα στις αναφερόμενες επιδράσεις των gp της *P.g.* στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η απώλεια της ικανότητας προσκόλλησής τους και η προαγωγή της απόπτωσής τους.^{92,93} Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η Kgp, δρώντας αντίθετα από τους κροσσοί της *P.g.*,^{83,87} προκαλεί μείωση της έκφρασης IL-8 και MCP-1.⁹⁴

Άμεσες επιδράσεις σε κύτταρα φλεγμονής, λείες μυϊκές ίνες (ΛΜΙ) και αιμοπετάλια

Συμπλεγμάτα Rgp και Kgp της *P.g.*, υδρολύοντας παραγόμενες από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα κυτοκίνες (IL-2, IL-4, IL-5), διαφοροποιούν τις διαμεσοπλαβούμενες από αυτές φλεγμονώδεις αντιδράσεις,

όπως η ενεργοποίηση και ο πολυπλασιασμός των B-λεμφοκυττάρων, η αλληλεπίδρασή τους με τα T- και η παραγωγή ανοσοσφαιρινών.⁹⁵⁻⁹⁷

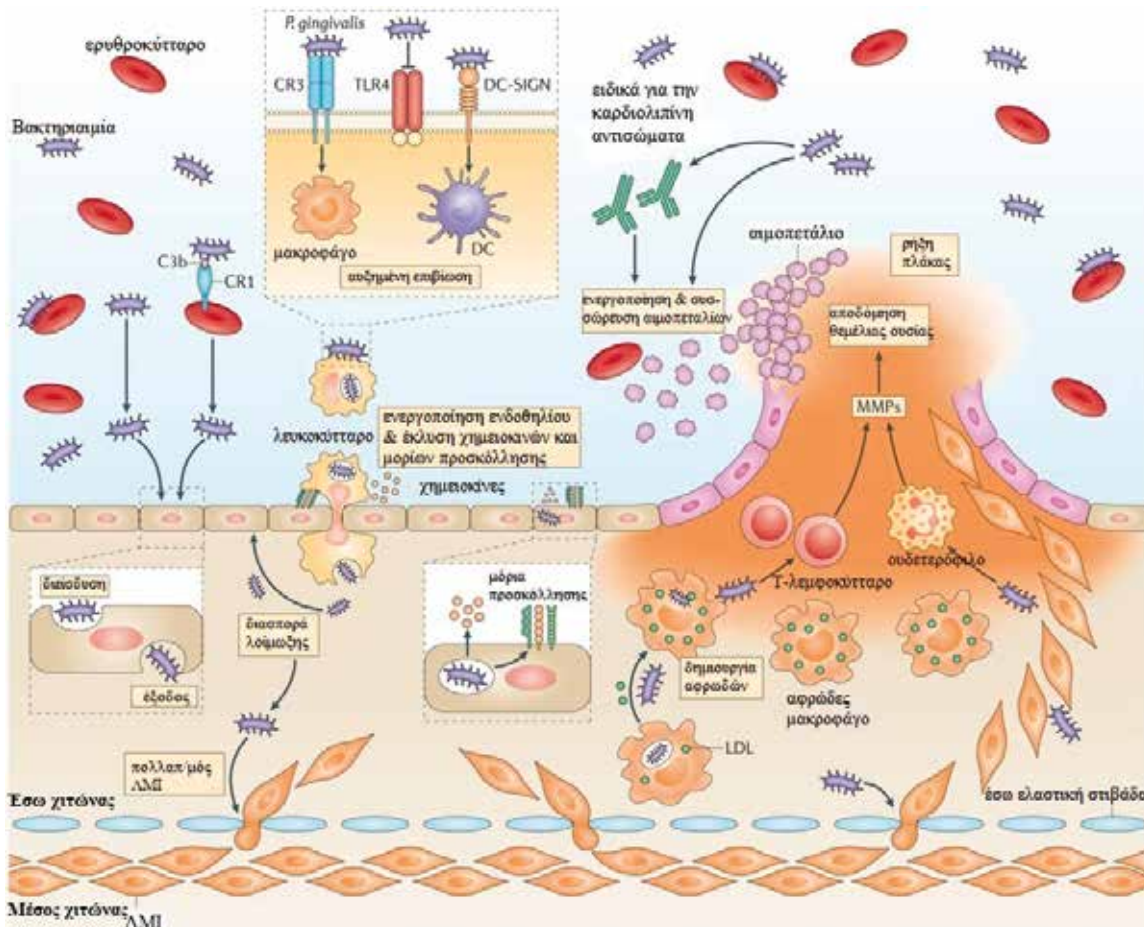
Οι gp της *P.g.* επίσης πρωτεολύουν το CD14 των μονοκυττάρων και τον υποδοχέα C5a των ουδετεροφίλων, αναστέλλοντας την αναγνώριση της *P.g.* από τα μονοκύτταρα και την χημειοταξία των ουδετεροφίλων αντίστοιχα.^{98,99} Επίσης, πρωτεολύοντας τον TNF διακόπτουν την επικοινωνία μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων, αναστέλλοντας την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.¹⁰⁰

Άλλη εμπλεκόμενη στην αθηρογένεση δράση των Rgp της *P.g.* είναι, ότι διεγείρουν την σηματοδοτούμενη από την πρόσληψη οξειδωθείσας LDL μετάπτωση των μακροφάγων σε αφρώδη μέσω πρωτεόλυσης της apoB-100 πρωτεΐνης της LDL.^{101,102} Ακόμη, οι Rgp, της *P.g.* πιθανώς ενεργοποιούν λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια στην παραγωγή μεταβολιτών ενεργού οξυγόνου, με αποτέλεσμα οξείδωση της LDL, δημιουργία αφρωδών μακροφάγων και πολυπλασιασμό ινοβλαστών.¹⁰³ Ακόμη και μεμονωμένος ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) της *P.g.*, όχι μόνο επάγει δοσοεξαρτώμενα την δημιουργία αφρωδών μακροφάγων¹⁰⁴ αλλά και διεγείρει την έκφραση σε αυτά σχετιζόμενα με την αθηρογένεση γονιδίων.^{105,106}

Επιπλέον, οι gp της *P.g.*, αυξάνοντας την έκφραση μορίων όπως η αγγειοποιητίνη 1 και 2, προάγουν τον πολυπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών (Λ.Μ.Ι.) του τοιχώματος των αγγείων και την παραγωγή μεταλλοπρωτεασών μήτρας (MMPs), με αποτέλεσμα ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και απόφραξη του αγγείου από τον σχηματιζόμενο θρόμβο.^{20,90,107}

Εξάλλου, οι gp της *P.g.* αλληλεπιδρώντας με υποδοχείς (π.χ. toll-like receptors, TLRs) των αιμοπεταλίων, αυξάνουν τα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποιούν την συσσώρευσή τους.^{108,109} Η επερχόμενη με την απόπτωση του ενδοθηλίου έκθεση της υποκείμενης βασικής μεμβράνης επιτρέπει αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με κολληγόνο και πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, επάγοντας την ενεργοποίησή τους προς σχηματισμό θρόμβου.^{15,110,111} Η επαγόμενη από την *P.g.* συσσώρευση αιμοπεταλίων διευκολύνεται από αλληλεπίδραση των αιμοσυγκολλητινών της με την γλυκοπρωτεΐνη IIb-IIIa (ιντεγκρίνη αIIbβ3) της επιφάνειάς τους, κατόπιν σχηματισμού γέφυρας ινωδογόνου.¹¹²

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η σημασία στην αθηροσκλήρυνση των ειδικών για την καρδιολιπίνη αντισωμάτων, που έχουν ανιχνευθεί σε υψηλούς τίτλους στο ουλικό υγρό και τον ορό μερίδας ασθενών με περιοδοντίτιδα.¹¹³⁻¹¹⁵ Αυτά τα προ-θρομβωτικά αντισώματα, που επάγουν την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, παράγονται ως αποτέλεσμα μοριακού μιμητισμού έναντι συγκεκριμένων πρωτεϊνικών επιτόπων περιοδοντοπαθογόνων, όπως οι Rgp της *P.g.* και η φωσφογλυκερική κινάση του *Treponema denticola*.^{90,114-117}



Εικόνα 3. Συνοπτική σχηματική απεικόνιση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων του προτύπου προ-αθηρογόνου περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*), που εμπλέκονται στην διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και στην ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. (Τροποποιημένη από την βιβλιογραφία)⁹⁰

Οι σημαντικότερες από τις άμεσες επιδράσεις του περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου *P.g.* στην διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης και ανάπτυξης θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατόπιν ρήξης της αθηρωματικής πλάκας αποτυπώνονται σχηματικά στην **Εικόνα 3**.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με τα δεδομένα της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας η περιοδοντική νόσος (Π.Ν.) συνιστά μέτριας βαρύτητας παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου (Α.Α.Ν.) με οξείες εκδηλώσεις τα στεφανιαία και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.).

Η συσχέτιση μεταξύ Π.Ν. και Α.Ε.Ε. έχει αποδοθεί σε ποικίλους πιθανούς μηχανισμούς. Ανάμεσα σε αυτούς αναφέρεται η συνύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου, καθώς και κοινής γενετικής προδιάθεσης και για τις δύο νόσους. Επίσης, έχει καταδειχθεί η σημασία ποικίλων παθοφυσιολογικών οδών, που ενεργοποιούνται στα πλαίσια της οφειλόμενης στην Π.Ν. συστηματικής φλεγμονής, για την έναρξη (αθη-

ρογένεση) και την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης.

Πλήθος πρόσφατων μελετών έχουν επίσης επισημάνει, ότι εκτός από τις καταστρεπτικές τοπικές δράσεις τους στο περιοδόντιο, τα περιοδοντοπαθγόνα βακτήρια –με χαρακτηριστικό εκπρόσωπο το Gram-αρνητικό βακτήριο *Porphyromonas gingivalis*– διαθέτουν ικανότητα εισόδου στην συστηματική κυκλοφορία. Έτσι, ασκούν ποικίλες απευθείας δράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, τα κύτταρα φλεγμονής (μακροφάγα, δενδριτικά, Β- και Τ- λεμφοκύτταρα), τις ίνες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος και τα αιμοπετάλια, συντελώντας πολλαπλώς στην πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης με τελικό στάδιο την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, που οδηγεί στην εκδήλωση οξέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων και των ισχαιμικών Α.Ε.Ε.

Βιβλιογραφία

1. Μαντζαβίνος Ζ.Σ., Βρότσος Ι.Α, «Κλινική Περιοδοντολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2002.

2. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., "Carranza's Clinical Periodontology", 12th Ed., Saunders 2014.
3. Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W., "Periodontal diseases" *Lancet* 366: 1809-1820, 2005.
4. Noack B., Genco R.J., Trevisan M., Grossi S., Zambon J.J., De Nardin E., "Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level", *J Periodontol* 72: 1221-1227, 2001.
5. Dhadse P., Gattani D., Mishra R., "The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades?", *J Indian Soc Periodontol* 14: 148-154, 2010.
6. Janket S.J., Baird A.E., Chuang S.K., Jones J.A., "Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke", *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 559-569, 2003.
7. Belstrøm D., Damgaard C., Nielsen C.H., Holmstrup P., "Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist?", *Microbes Infect* 14: 411-418, 2012.
8. Joshipura K.J., Hung H.C., Rimm E.B., Willett W.C., Ascherio A., "Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke", *Stroke* 34: 47-52, 2003.
9. Dörfer C.E., Becher H., Ziegler C.M., Kaiser C., Lutz R., Jörss D., et al, "The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke", *J Clin Periodontol* 31: 396-401, 2004.
10. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N., Osinbowale O., Trevisan M., et al, "Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association", *Circulation* 125: 2520-2544, 2012.
11. Mustapha I.Z., Debrey S., Oladubu M., Ugarte R., "Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis", *J Periodontol* 78: 2289-2302, 2007.
12. Persson G.R., Persson R.E., "Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk", *J Clin Periodontol* 35: 362-379, 2008.
13. Teles R., Wang C.Y., "Mechanisms involved in the association between periodontal disease and cardiovascular disease", *Oral Dis* 17: 450-461, 2011.
14. Demmer R.T., Desvarieux M., "Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter", *JADA* 137Suppl: 14S-20S;quiz 38S, 2006.
15. Haynes W.G., Stanford C., "Periodontal disease and atherosclerosis – from dental to arterial plaque", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1309-1311, 2003.
16. Izumi Y., Nagasawa T., Umeda M., et al, "Periodontitis and cardiovascular diseases: The link and relevant mechanisms", *Japan Dent Sci Rev* 45: 98-108, 2009.
17. Khader Y.S., Albashaireh Z., Alomari M.A., "Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis", *J Periodontol* 75: 1046-1053, 2004.
18. Hujoel P.P., Drangsholt M., Spiekerman C., DeRouen T.A., "Periodontal disease and coronary heart disease risk", *JAMA* 284: 1406-1410, 2000.
19. Joshipura K., Zavallos J.C., Ritchie C.S., "Strength of evidence relating periodontal disease and atherosclerotic disease", *Compend Contin Educ Dent* 30: 430-439, 2009.
20. Kecschi M., Demmer R.T., Papapanou P.N., "Gum bug, leave my heart alone!" – epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis", *J Dent Res* 89: 879-902, 2010.
21. Sim S.J., Kin H.D., Moon J.Y., Zavras A.I., Zdanowicz J., et al, "Periodontitis and the risk of non-fatal stroke in Korean adults", *J Periodontol* 79: 1652-1658, 2008.
22. Pussinen P.J., Alfthan G., Jousilahti P., Paju S., Tuomilehto J., "Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke", *Atherosclerosis* 193: 222-228, 2007.
23. Dorn J.M., Genco R.J., Grossi S.G., Falkner K.L., Hovey K.M., Iacoviello L., et al, "Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): the Western New York Acute MI Study" *J Periodontol* 81: 502-511, 2010.
24. Vilkkuna-Rautiainen T., Pussinen P.J., Roivainen M., et al, "Serum antibody response to periodontal pathogens and herpes simplex virus in relation to classic risk factors of cardiovascular disease" *Int J Epidemiol* 35: 1486-1494, 2006.
25. Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Falkner K.L., Dorn J.P., Sempos C.T., "Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen" *Am J Epidemiol* 151: 273-282, 2000.
26. Katz J., Flugelman M.Y., Goldberg A., Heft M., "Association between periodontal pockets and elevated cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels" *J Periodontol* 73: 494-500, 2002.
27. Furuichi Y., Shimotsu A., Ito H., Namariyama Y., Yotsumoto Y., et al, "Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for *Porphyromonas*

- gingivalis and *Actinobacillus actinomycetem-comitans*" *J Periodontol* 74: 1491-1497, 2003.
28. Joshipura K.J., Wand H.C., Merchant A.T., Rimm E.B., "Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease" *J Dent Res* 83: 151-155, 2004.
 29. Buhlin K., Gustafsson A., Pockley A.G., Frostegård J., Klinge B., "Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis" *Eur Heart J* 24: 2099-2107, 2003.
 30. Buhlin K., Hultin M., Norderyd O., Persson L., et al, "Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis" *J Clin Periodontol* 36: 541-549, 2009.
 31. Wu T., Trevisan M., Genco R.J., Dorn J.P., Falkner K.L., Sempos C.T., "Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the First National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study" *Arch Intern Med* 160: 2749-2755, 2000.
 32. Pink C., Kocher T., Meisel P., Dörr M., Markus M.R., et al, "Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis" *J Clin Periodontol* 42: 988-997, 2015.
 33. Schenkein H.A., Loos B.G., "Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases and cardiovascular diseases" *J Periodontol* 84: S51-S69, 2013.
 34. Kornman K.S., Duff G.W., "Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases" *Ann Periodontol* 6: 48-57, 2001.
 35. Kornman K., Duff G., Reily P., "A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis". *J Periodontol* 73: 1553-1556, 2002.
 36. D'Aiuto F., Ready D., Tonetti M.S., "Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk" *J Periodont Res* 39: 236-241, 2004.
 37. D'Aiuto F., Parkar M., Tonetti M.S., "Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health", *J Clin Periodontol* 34: 124-129, 2007.
 38. Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J., Wertheim-van Dillen P.M., van der Velden U., "Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients", *J Periodontol* 71: 1528-1534, 2000.
 39. Ebersole J.L., Cappelli D., Mathys E.C., Steffen M.J., Singer R.E., Montgomery M., et al, "Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins" *Ann Periodontol* 7: 102-111, 2002.
 40. Loos B.G., "Systemic markers of inflammation in periodontitis" *J Periodontol* 76: 2106-2115, 2005.
 41. Hosomi N., Aoki S., Matsuo K., et al, "Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke" *Cerebrovasc Dis* 34: 385-392, 2012.
 42. Ridker P.M., Silvertown J.D., "Inflammation, C-reactive protein and atherothrombosis" *J Periodontol* 79: 1544-1551, 2008.
 43. Cotti E., Dessi C., Piras A., Mercurio G., "Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature" *Int J Cardiol* 148: 4-10, 2011.
 44. Passbender K., Kossol S., Kammer T.H., et al, "Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease" *J Neurol Sci* 1994; 122: 135-139.
 45. Genco R., Offenbacher S., Beck J., "Periodontal disease and cardiovascular disease: Epidemiology and possible mechanisms" *JADA* 133: 14s-22s, 2002.
 46. Niedzielska I., Janic T., Cierpka S., Swietochowska E., "The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: Review of the literature" *Med Sci Monit* 14: RA103-106, 2008.
 47. Kuramitsu H.K., Kang I.C., Qi M., "Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases" *J Periodontol* 74: 85-89, 2003.
 48. Madamanchi N.R., Vendrov A., Reenge M.S., "Oxidative stress and vascular disease" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 29-38, 2005.
 49. Carallo C., Fortunato L., de Franceschi M.S., et al, "Periodontal disease and carotid atherosclerosis: Are hemodynamic forces a link?" *Atherosclerosis* 213: 263-267, 2010.
 50. www.periobasics.com
 51. Kohm A.P., Fuller K.G., Miller S.D., "Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology" *Trends Microbiol* 11: 101-105, 2003.
 52. Wick G., Schett G., Amberger A., et al, "Is atherosclerosis an immunologically mediated disease?" *Immunol Today* 16: 27-33, 1995.
 53. Ford P., Gemmell E., Walker P., et al, "Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis" *Clin Diagn Lab Immunol* 12: 259-267, 2005.
 54. Seymour G.J., Ford P.J., Cullinan M.P., Leishman S., Yamazaki K., "Relationship between periodontal infections and systemic disease" *Clin Microbiol Infect* 13: 3-10, 2007.
 55. Tabeta K., Yamazaki K., Hotokezaka H., Yoshie H., Hara K., "Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients" *Clin Exp Immunol* 120: 285-293, 2000.

56. Hujoel P.P., White B.A., García R.I., Listgarten M.A., "The dentogingival epithelial surface area revisited" *J Periodontol Res* 36: 48-55, 2001.
57. Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P., "Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation" *J Clin Periodontol* 33: 401-407, 2006.
58. Lockhart P.B., Brennan M.T., Sasser H.C., Fox P.C., Paster B.J., Bahrani-Mougeot F.K., "Bacteremia associated with tooth-brushing and dental extraction" *Circulation* 117: 3118-3125, 2008.
59. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S., Ashar J., Barbuto S., Lockhart P.B., "Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures" *J Clin Microbiol* 46: 2129-2132, 2008.
60. Elkaïm R., Dahan M., Kocgozlu L., Werner S., Kanter D., Kretz J.G., et al, "Prevalence of periodontal pathogens in subgingival lesions, atherosclerotic plaques and healthy blood vessels: a preliminary study" *J Periodontol Res* 43: 224-231, 2008.
61. Chiu B., "Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques" *Am Heart J* 138: S534-S536, 1999.
62. Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M., et al, "Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic plaques" *J Periodontol* 71: 1554-1560, 2000.
63. Padilla C., Lobos O., Hubert E., et al, "Periodontal pathogens in atherosclerotic plaques isolated from patients with chronic periodontitis" *J Periodontol Res* 41: 350-353, 2006.
64. Kozarov E.V., Dorn B.R., Shelburne C.E., Dunn W.A. Jr, Progulske-Fox A., "Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e17-18, 2005.
65. Fiehn N.E., Larsen T., Christiansen N., et al, "Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels" *J Periodontol* 76: 731-736, 2005.
66. Kozarov E., Sweier D., Shelburne C., et al, "Detection of bacterial DNA in atherosclerotic plaques by quantitative PCR" *Microbes Infect* 8: 687-693, 2006.
67. Pucar A., Milasin J., Lekovic V., Vukadinovic M., Ristic M., Putnik S., et al, "Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries" *J Periodontol* 78: 677-682, 2007.
68. Gaetti-Jardim E. Jr, Marcelino S.L., Feitosa A.C., Romito G.A., Avila-Campos M.J., "Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries" *J Med Microbiol* 58: 1568-1575, 2009.
69. Cavrini F., Sambri V., Moter A., Servidio D., Marangoni A., Montebugnoli L., et al, "Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atherosclerotic plaques by FISH: report of two cases" *J Med Microbiol* 54: 93-96, 2005.
70. Romano F., Barbui A., Aimetti M., "Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atherosclerotic plaques" *Minerva Stomatol* 56: 169-179, 2007.
71. Aimetti M., Romano F., Nessi F., "Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atherosclerotic plaques in advanced chronic periodontitis patients" *J Periodontol* 78: 1718-1723, 2007.
72. Cairo F., Gaeta C., Dorigo W., et al, "Periodontal pathogens in atherosclerotic plaques. A controlled clinical and laboratory trial" *J Periodontol Res* 39: 442-446, 2004.
73. Ieven M.M., Hoymans V.Y., "Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence" *J Clin Microbiol* 43: 19-24, 2005.
74. Zhu J., Quyyumi A.A., Norman J.E., Csako G., Waclawiw M.A., Shearer G.M., et al, "Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels" *Am J Cardiol* 85: 140-146, 2000.
75. Wang M., Shakhathreh M.A., James D., Liang S., Nishiyama S., Yoshimura F., et al, "Fimbrial proteins of *Porphyromonas gingivalis* mediate in vivo virulence and exploit TLR2 and complement receptor 3 to persist in macrophages" *J Immunol* 179: 2349-2358, 2007.
76. Carrion J., Scisci E., Miles B., Sabino G.J., Zeituni A.E., Gu Y., et al, "Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential" *J Immunol* 189: 3178-3187, 2012.
77. Belstrøm D., Holmstrup P., Damgaard C., Borch T.S., Skjødtt M.O., Bendtzen K., et al, "The atherogenic bacterium *Porphyromonas gingivalis* evades circulating phagocytes by adhering to erythrocytes" *Infect Immun* 79: 1559-1565, 2011.
78. Deshpande R.G., Khan M., Genco C.A., "Invasion strategies of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*: implications for cardiovascular disease" *Invasion Metastasis* 18: 57-69, 1998.
79. Dorn B.R., Dunn W.A. Jr, Progulske-Fox A., "Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens" *Infect Immun* 67: 5792-5798, 1999.
80. Saito Y., Fujii R., Nakagawa K.I., Kuramitsu H.K., Okuda K., Ishihara K., "Stimulation of *Fusobacterium nucleatum* biofilm formation by *Porphyromonas gingivalis*" *Oral Microbiol Immunol* 23: 1-6, 2008.

81. Chou H.H., Yumoto H., Davey M., Takahashi Y., Miyamoto T., Gibson F.C. 3rd, et al, "Porphyromonas gingivalis fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells" *Infect Immun* 73: 5367-5378, 2005.
82. Khlgatian M., Nassar H., Chou H.H., Gibson F.C. 3rd, Genco C.A., "Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells" *Infect Immun* 70: 257-267, 2002.
83. Takahashi Y., Davey M., Yumoto H., Gibson F.C. 3rd, Genco C.A., "Fimbria-dependent activation of proinflammatory molecules in Porphyromonas gingivalis infected human aortic endothelial cells" *Cell Microbiol* 8: 738-757, 2006.
84. Ho Y.S., Lai M.T., Liu S.J., Lin C.T., Naruishi K., Takashiba S., et al, "Porphyromonas gingivalis fimbriae-dependent interleukin-6 autocrine regulation by increase of gp130 in endothelial cells" *J Periodontal Res* 44: 550-556, 2009.
85. Amar S., Wu S.C., Madan M., "Is Porphyromonas gingivalis cell invasion required for atherogenesis? Pharmacotherapeutic implications" *J Immunol* 182: 1584-1592, 2009.
86. Roth G.A., Moser B., Huang S.J., Brandt J.S., Huang Y., Papapanou P.N., et al, "Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells" *J Thromb Haemost* 4: 2256-2261, 2006.
87. Kang I.C., Kuramitsu H.K., "Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by Porphyromonas gingivalis in human endothelial cells" *FEMS Immunol Med Microbiol* 34: 311-317, 2002.
88. Yumoto H., Yamada M., Shinohara C., Nakae H., Takahashi K., Azakami H., et al, "Soluble products from Eikenella corrodens induce cell proliferation and expression of interleukin-8 and adhesion molecules in endothelial cells via mitogen-activated protein kinase pathways" *Oral Microbiol Immunol* 22: 36-45, 2007.
89. Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Kovanen P.T., Metso J., Paju S., Pussinen P.J., "Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice" *Microb Pathog* 44: 111-117, 2008.
90. George Hajishengallis., "Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation" *Nat Rev Immunol* 15: 30-44, 2015.
91. Zhang B., Sirsjö A., Khalaf H., Bengtsson T., "Transcriptional profiling of human smooth muscle cells infected with gingipain and fimbriae mutants of Porphyromonas gingivalis" *Sci Rep* 6: 21911, 2016.
92. Sheets S.M., Potempa J., Travis J., Casiano C.A., Fletcher H.M., "Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 induce cell adhesion molecule cleavage and apoptosis in endothelial cells" *Infect Immun* 73: 1543-1552, 2005.
93. Sheets S.M., Potempa J., Travis J., Fletcher H.M., Casiano C.A., "Gingipains from Porphyromonas gingivalis W83 synergistically disrupt endothelial cell adhesion and can induce caspase-independent apoptosis" *Infect Immun* 74: 5667-5678, 2006.
94. Nassar H., Chou H.H., Khlgatian M., Gibson F.C. 3rd, Van Dyke T.E., Genco C.A., "Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells" *Infect Immun* 70: 268-276, 2002.
95. Baba A., Kadowaki T., Asao T., Yamamoto K., "Roles for Arg- and Lys-gingipains in the disruption of cytokine responses and loss of viability of human endothelial cells by Porphyromonas gingivalis infection" *Biol Chem* 383: 1223-1230, 2002.
96. Khalaf H., Bengtsson T., "Altered T-cell responses by the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis" *J Immunol* 192: e45192, 2012.
97. Tam V., O'Brien-Simpson N.M., Chen Y.Y., Sanderson C.J., Kinnear B., Reynolds E.C., "The RgpA-Kgp proteinase-adhesin complexes of Porphyromonas gingivalis inactivate the Th2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5" *Infect Immun* 77: 1451-1458, 2009.
98. Sugawara S., Nemoto E., Tada H., Miyake K., Imamura T., Takada H., "Proteolysis of human monocyte CD14 by cysteine proteinases (gingipains) from Porphyromonas gingivalis leading to lipopolysaccharide hyporesponsiveness" *J Immunol* 165: 411-418, 2000.
99. Jagels M.A., Travis J., Potempa J., Pike R., Hugli T.E., "Proteolytic inactivation of the leukocyte C5a receptor by proteinases derived from Porphyromonas gingivalis" *Infect Immun* 64: 1984-1991, 1996.
100. Calkins C.C., Platt K., Potempa J., Travis J., "Inactivation of tumor necrosis factor-alpha by proteinases (gingipains) from the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. Implications of immune evasion" *J Biol Chem* 273: 6611-6614, 1998.
101. Miyakawa H., Honma K., Qi M., Kuramitsu H.K., "Interaction of Porphyromonas gingivalis with low-density lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis" *J Periodontal Res* 39: 1-9, 2004.
102. Hashimoto M., Kadowaki T., Tsukuba T., Yamamoto K., "Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure" *J Biochem* 140: 713-723, 2006.

103. Bengtsson T., Karlsson H., Gunnarsson P., Skoglund C., Elison C., Leanderson P., et al, "The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* cleaves apoB-100 and increases the expression of apoM in LDL in whole blood leading to cell proliferation" *J Intern Med* 263: 558-571, 2008.
104. Qi M., Miyakawa H., Kuramitsu H.K., "Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation" *Microb Pathog* 35: 259-267, 2003.
105. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y., "Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells" *J Periodontal Res* 46: 427-437, 2011.
106. Liu F., Wang Y., Xu J., Liu F., Hu R., Deng H., "Effects of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the expression of key genes involved in cholesterol metabolism in macrophages" *Arch Med Sci* 12: 959-967, 2016.
107. Zhang B., Khalaf H., Sirsjö A., Bengtsson T., "Gingipains from the Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* Play a Significant Role in Regulation of Angiopoietin 1 and Angiopoietin 2 in Human Aortic Smooth Muscle Cells" *Infect Immun* 83: 4256-4265, 2015.
108. Klarström Engström K., Khalaf H., Kälvegren H., Bengtsson T., "The role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in platelet activation and innate immune modulation" *Mol Oral Microbiol* 30: 62-73, 2015.
109. Lourbakos A., Yuan Y.P., Jenkins A.L., Travis J., Andrade-Gordon P., Santulli R., et al, "Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity" *Blood* 97: 3790-3797, 2001.
110. Bedyk M., Mydel P.M., Delaleu N., Plaza K., Gawron K., Milewska A., et al, "Gingipains: Critical Factors in the Development of Aspiration Pneumonia Caused by *Porphyromonas gingivalis*" *J Innate Immun* 8: 185-198, 2016.
111. Herzberg M.C., Meyer M.W., "Effects of oral flora on platelets: possible consequence in cardiovascular disease" *J Periodontol* 67: 1138-1142, 1996.
112. Nakayama K., "Porphyromonas gingivalis cell-induced hemagglutination and platelet aggregation" *Periodontol* 2000 54: 45-52, 2010.
113. Schenkein H.A., Berry C.R., Burmeister J.A., Brooks C.N., Barbour S.E., Best A.M., et al, "Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis" *J Dent Res* 82: 919-922, 2003.
114. Schenkein H.A., Best A.M., Brooks C.N., Burmeister J.A., Arrowood J.A., Kontos M.C., et al "Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis" *J Periodontol* 78: 459-466, 2007.
115. Chaston R., Sabatini R., Koertge T.E., Brooks C.N., Schenkein H.A., "Serum anticardiolipin concentrations in patients with chronic periodontitis following scaling and root planning" *J Periodontol* 85: 683-687, 2014.
116. Karnoutsos K., Papastergiou P., Stefanidis S., Vakaloudi A., "Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies" *Hippokratia* 12: 144-149, 2008.
117. Han Y.W., Houcken W., Loos B.G., Schenkein H.A., Tezal M., "Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes and head-and-neck cancer" *Adv Dent Res* 26: 47-55, 2014.

δραστηριότητες
συνεδριακή
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

ΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΟΥ ΛΟΦΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΩΠΟΩΜΟ- ΒΡΑΧΙΟΝΙΟ ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Parissis Δ., Παπαζαφειρίου Π., Αφράντου Θ., Συντήλα Σ.-Α., Ιωαννίδης Π., Γρηγοριάδης Ν.

Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Περιγράφουμε το ενδιαφέρον σημείο του λόφου (poly-hill sign), το οποίο συνεισφέρει στην διάγνωση της προσωποωμοβραχιόνιας μυϊκής δυστροφίας, ιδιαίτερα όταν η νόσος εμφανίζει άτυπη έναρξη.

Λέξεις κλειδιά: Προσωποωμοβραχιόνιος μυϊκή δυστροφία, πτερυγοειδής ωμοπλάτη, σημείο του λόφου

POLY-HILL SIGN IN FACIOSCAPULOHUMERAL MUSCULAR DYSTROPHY

Parissis D., Papazafeiriou P., Afrandou Th., Sintila S.-A., Ioannidis P., Grigoriadis N.

B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

Abstract

Patients with FSHD may show the so-called 'poly-hill' sign, resulting from selective wasting of scapulo-humeral muscles. The presence of this sign is important in those FSHD cases in whom the facial involvement is doubtful or lower limb weakness is predominant.

Key words: Facioscapulo-humeral muscular dystrophy, scapular winging, poly-hill sign

Άνδρας 48 ετών προσήλθε για διερεύνηση διαταραχής βάδισης από την ηλικία των 28 ετών. Στην κλινική εξέταση παρατηρήθηκε πτερυγοειδής ωμοπλάτη αμφοτερόπλευρα με έμφαση δεξιά και μερική πτώση του αριστερού άκρου ποδός (πρόσθιος κνημιαίος με MRC 2/5). Λεπτομερής επισκόπηση της ωμοβραχιόνιας ζώνης του ασθενούς (με την άρθρωση του αγκώνα σε κάμψη 90° και την άρθρωση του ώμου σε πλήρη απαγωγή 70-90°) αποκάλυψε το λεγόμενο σημείο του λόφου ('poly-hill' sign) (βλ. εικόνα 1).

Ο γενετικός έλεγχος του ασθενούς επιβεβαίωσε την κλινική υπόνοια της προσωποωμοβραχιόνιας μυϊκής δυστροφίας (FSHD type 1, 4q 35 deletion). Το σημείο του λόφου οφείλεται στην εκλεκτική προσβολή και ατροφία γειτονικών ωμοβραχιόνιων μυών, ή ακόμη και τμημάτων του ίδιου μυός, η οποία χαρακτηρίζει την FSHD. Το σημείο συμβάλλει στη διάγνωση της

νόσου, καθώς δεν έχει περιγραφεί σε άλλες μορφές μυϊκής δυστροφίας [1]. Η διαγνωστική χρησιμότητα του σημείου του λόφου είναι μέγιστη σε περιπτώσεις ασθενών με FSHD, όπου δεν υπάρχει εμφανής προσβολή των προσωπικών μυών, ή όταν προεξάρχει η αδυναμία περιφερικών μυών των κάτω άκρων [2], ακριβώς όπως συνέβαινε στον ασθενή μας.

Βιβλιογραφία

1. What's in a name? The clinical features of facioscapulo-humeral muscular dystrophy. Mul K, Lassche S, Voermans NC, Padberg GW, Horlings CG, van Engelen BG. Pract Neurol. 2016 Jun; 16(3):201-7. doi: 10.1136/practneurol-2015-001353. Review.
2. Poly-Hill sign in facioscapulo-humeral dystrophy. Pradhan S. Muscle Nerve. 2002 May; 25(5):754-5.



Εικόνα 1. (1) βύθιση λόγω στροφίας του τραπεζοειδούς, (2) προεξοχή της άνω γωνίας της ωμοπλάτης, (3) μικρή βύθιση από τον ατροφικό τραπεζοειδή, (4) προεξοχή λόγω μετατόπισης της ακρωμιο-κλειδικής άρθρωσης, (5) μικρή βύθιση λόγω ατροφίας της κεντρικής μοίρας του δελτοειδούς, (6) προεξοχή λόγω της διατήρησης της τροφικότητας του απώτερου τμήματος του δελτοειδούς.

δραστηριότητες
συνεδρια
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2017

- ❖ **October 25-28 2017: 7th Joint Ectrims 2017**, Paris France
- ❖ **24-25 Νοεμβρίου 2017: 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τμήματος Μελέτης και Αποκατάστασης Βλαβών Νωτιαίου Μυελού, Ιατρική Εταιρεία Ιατρικής Φυσικής και Αποκατάστασης, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **15-18 March 2018: Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies an AAT-AD/PD Focus Meeting**, Torino, Italy
- ❖ **22-25 March 2018: The 12th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) Warsaw**, Poland
- ❖ **11-13 Απριλίου 2018: 27th European Stroke Conference 2018**, Athens, Greece
- ❖ **21-27 April 2018: AAN 2018 Annual Meeting**, Los Angeles
- ❖ **16-18 May 2018: 4th European Stroke Organization Conference**, Gothenburg, Sweden
- ❖ **31 Μαΐου - 3 Ιουνίου Κέρκυρα: 29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Κέρκυρα**
- ❖ **June 16-19, 2018: 4th Congress of the European Academy of Neurology**, Lisbon