

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 28, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2019

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 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. Κυθιντήρας
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: Αθκμάνος 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

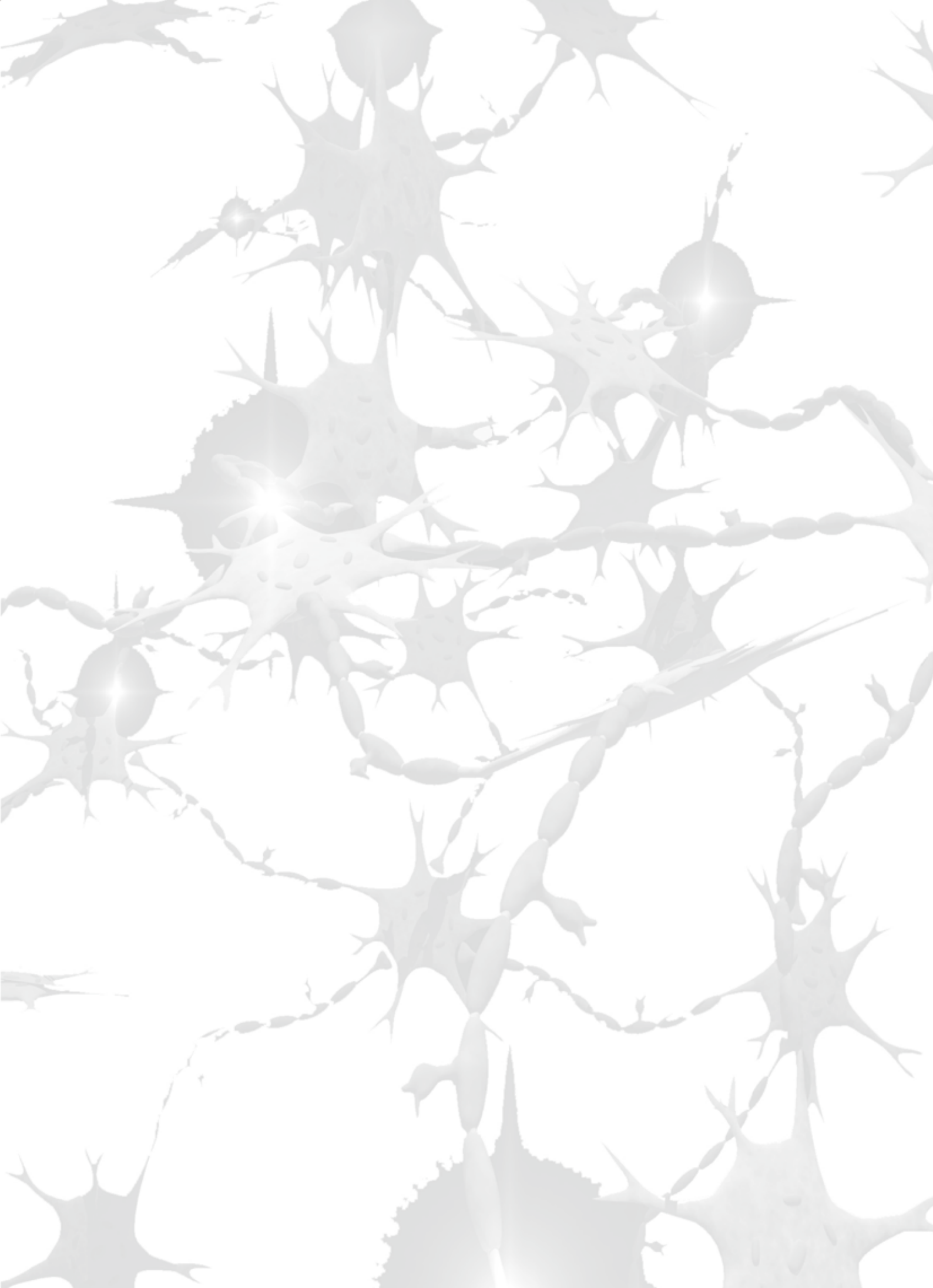
Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΟΞΕΙΑΣ
ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ
ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ
*Σαφούρης Α, Μαγκούφης Γ., Καργιώτης Ο., Ψυχογιός Κ., Σταμπουλής Ε.,
Τσιβγούλης Γ.* 6
- ▲ ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ
ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ
*Χαλιούλης-Ιακωβίδης Π., Cevik B., Hoepner R., Παππά Β., Κατσάνος Α., Lukas C.,
Gold R., Κρόγιας Χ.* 19
- ▲ ΤΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ PLACEBO ΚΑΙ NOCEBO. NOCEBO
ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
Σπανού Ι., Καραρίζου Ε., Μητσικώστας Δ. - Δ. 27
- ▲ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ
ΜΕ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΕ ΦΡΟΝΤΙΣΤΕΣ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΤΟΥ ΕΚΦΡΑΖΟΜΕΝΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ
ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ
*Μπαλντούμα Α., Κατσάνος Χ. Α., Κονιτσιώτης Σ., Κωσταδήμα Β., Πετρίκης Π.,
Κυρίτσας Π. Α., Γιαννόπουλος Σ.* 35
- ▲ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ
ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΒΑΔΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΑΛΖΧΕΙΜΕΡ
*Βηλοτινού Π., Αγγελούσης Ν., Γιαννακού Ε., Τερζούδη Α., Πιπερίδου Χ.,
Ηλιόπουλος Ι., Βαδικόλιας Κ.* 42

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 28:2 March - April 2019

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. Kilintiras
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

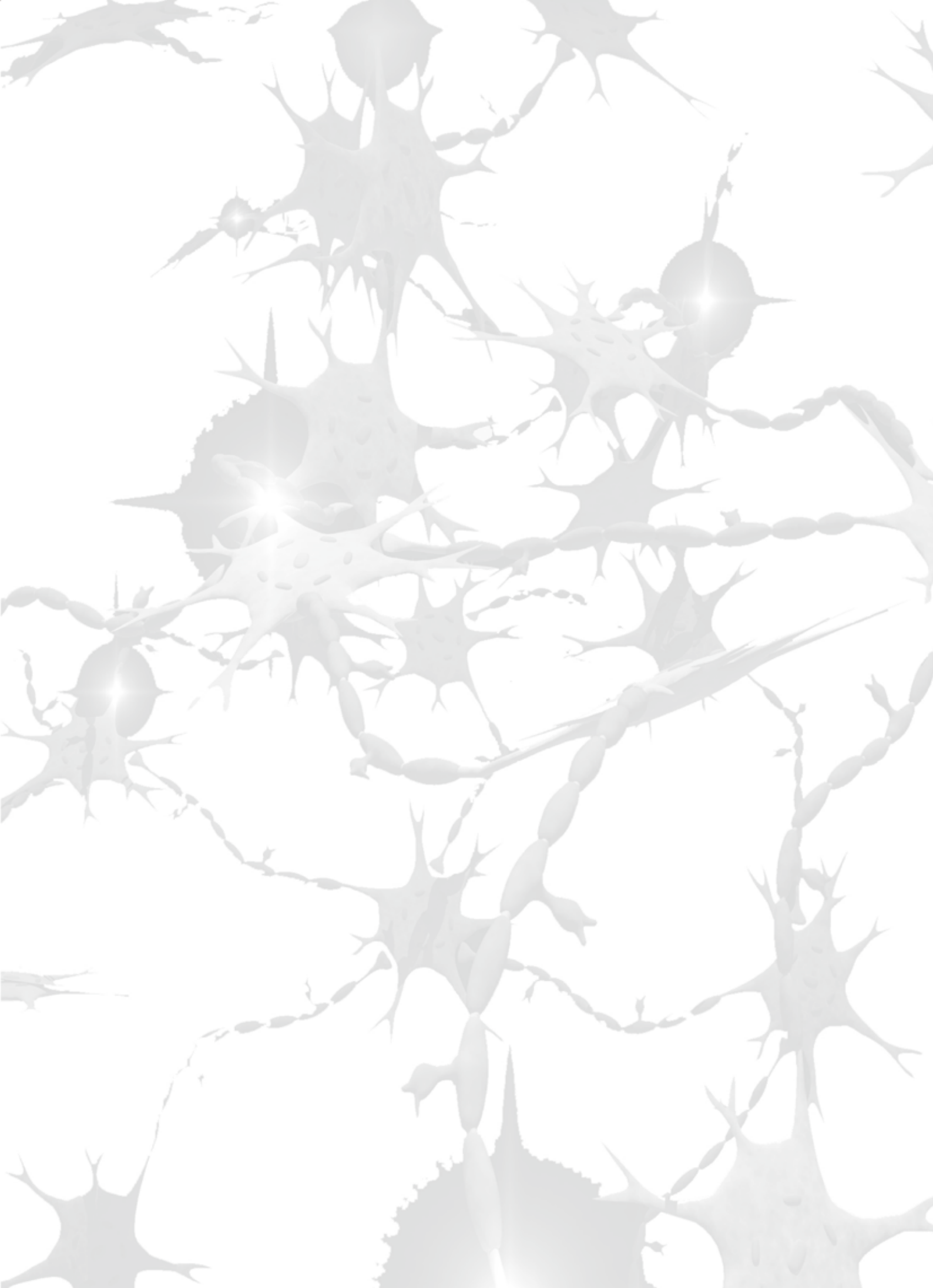
HNS Members Free

Contents

REVIEWS

- ▲ UPDATED ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATMENT ALGORITHM
IN PROLONGED TIME WINDOWS USING ADVANCED
NEUROIMAGING
Safouris A., Magoufis G., Kargiotis O., Psychogios K., Stamboulis E., Tsivgoulis G. 6
- ▲ FAST APPLICATION OF PROCEDURAL MEASURES TO REDUCE
INPATIENT DELAYS FOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS
AND MECHANICAL THROMBECTOMY
*Chaloulos-Iakovidis P., Cevik B., Hoepner R., Pappa V., Katsanos A., Lukas C.,
Gold R., Krogias C.* 19
- ▲ PLACEBO AND NOCEBO IN NEUROLOGICAL DISEASES:
A REVIEW OF THE LITERATURE
Spanou I., Kararizou E., Mitsikostas D.-D. 27
- ▲ CORRELATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS
OF CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MS WITH STRESS
AND QUALITY LIFE
*Baldouma A., Katsanos H. A., Konitsiotis S., Kostadima V., Petrikis P.,
Kyritsis A., Giannopoulos S.* 35
- ▲ SPATIOTEMPORAL PARAMETER CHANGES IN DIFFERENT
WALKING CONDITIONS IN POSSIBLE DEMENTIA
IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS
*Vlotinou P., Aggeloussis N., Giannakou E., Terzoudi A., Piperidou C.,
Heliopoulos I., Vadikolias K.* 42

NEWS



δραστηριότητες συνεδριακά βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες νευρολογικά νεοεργαστήρια 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»

ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΟΞΕΙΑΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Σαφούρης Απόστολος^{1,2}, Μαγκούφης Γεώργιος³, Καργιώτης Οδυσσέας², Ψυχογιός Κλέαρχος², Σταμπουλής Ελευθέριος², Τσιβγούλης Γεώργιος^{1,4}

¹ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

² Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

³ Τμήμα Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν

⁴ Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

Περίληψη

Τα τελευταία δύο χρόνια δημοσιεύθηκαν πλήθος κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III που εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης [Μηχανική Θρομβεκτομή (ΜΘ) και Ενδοφλέβια Θρομβόλυση (ΕΘ)] σε ασθενείς με οξεία ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΟΙΑΕΕ). Οι μελέτες αυτές απέδειξαν το κλινικό όφελος για την ΕΘ και ΜΘ σε προχωρημένα χρονικά παράθυρα (πέραν των 4.5 ωρών για την ΕΘ και των 6 ωρών για τη ΜΘ) με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης (Αξονική ή Μαγνητική Τομογραφία Αιμάτων, αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες διάχυσης – FLAIR). Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιχειρεί να συνοψίσει τις σημαντικές νέες θεραπευτικές εξελίξεις, να εξηγήσει το σημαντικό ρόλο των σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης και να προτείνει επικαιροποιημένους αλγόριθμους θεραπείας βασισμένους στις πρόσφατες θετικές κλινικές μελέτες με απώτερο στόχο την ανάδειξη των πρωτόγνωρων δυνατοτήτων που ανοίγονται στη θεραπεία των ασθενών με ΟΙΑΕΕ.

Λέξεις ευρετηρίου: Ισχαιμικό ΑΕΕ, ενδοφλέβια θρομβόλυση, μηχανική θρομβεκτομή, νευροαπεικόνιση, αξονική αιμάτωσης.

UPDATED ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATMENT ALGORITHM IN PROLONGED TIME WINDOWS USING ADVANCED NEUROIMAGING

Safouris Apostolos^{1,2}, Magoufis Georgios³, Kargiotis Odysseas², Psychogios Klearchos², Stamboulis Eleftherios², Tsvigoulis Georgios^{1,4}

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «Attikon» University Hospital

² Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus

³ Neurointerventional Department, Metropolitan Hospital, Piraeus

⁴ Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

Abstract

A series of recent randomized-controlled phase III clinical trials evaluating the efficacy of acute reperfusion therapies in acute ischemic stroke (AIS) patients have expanded the time window for both intravenous thrombolysis (beyond 4.5 hours) and mechanical thrombectomy (beyond 6 hours) with the use of advanced neuroimaging (CT or MR perfusion, Diffusion-FLAIR mismatch). This narrative review aims to summarize these novel data, highlight the paramount role of advanced neuroimaging techniques for selecting the appropriate candidates for acute reperfusion therapies in delayed time windows and propose updated treatment protocols incorporating the protocols of the recent positive trials. In brief, the present review outlines the broad range of new opportunities to treat successfully with reperfusion therapies AIS patients based on ischemic tissue and not time thresholds.

Key words: Ischemic stroke, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, advanced neuroimaging, CT perfusion, MR perfusion

Εισαγωγή

Η σύγχρονη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΟΙΑΕΕ) βασίζεται στην έγκαιρη επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος με δύο αποδεδειγμένα αποτελεσματικές μεθόδους, την ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΘ) με συστηματικό τρόπο χορήγησης και τη μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ), η οποία διενεργείται επεμβατικά με ενδοαγγειακή προσέγγιση [1]. Η ΕΘ ελαττώνει την αναπηρία σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ εάν ξεκινήσει η χορήγηση της ως και τις 4.5 ώρες από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων [2,3]. Απόπειρες επέκτασης του χρονικού θεραπευτικού παραθύρου ή χρήση νέων ινωδολυτικών φαρμάκων, παρά τα θεωρητικά οφέλη και προκλινικά δεδομένα υπέρ οφέλους, απέτυχαν να αποδείξουν κλινική βελτίωση των ασθενών σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με απλές μεθόδους νευροαπεικόνισης [4]. Από την άλλη μεριά, η καλύτερη επιλογή ασθενών και η χρήση νέων ενδοαγγειακών καθετήρων οδήγησε σε μια πλειάδα θετικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσης III που καθιέρωσαν τη ΜΘ ως τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος απόφραξης μεγάλου αγγείου (large vessel occlusion, LVO) [5,6]. Οι μελέτες αυτές απέδειξαν το όφελος της ΜΘ για τους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO ως τις 6 ώρες με τη χρήση απλής νευροαπεικόνισης (αξονική τομογραφία και αξονική αγγειογραφία αγγείων τραχήλου και εγκεφάλου) [7]. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους δημοσιεύθηκαν νέες κλινικές μελέτες που επέκτειναν τα χρονικά παράθυρα και των δύο μεθόδων οξείας επαναιμάτωσης με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης.

Με βάση τα παραπάνω καθίσταται επιτακτική η ανάγκη παρουσίασης των τεχνικών αυτών νευροαπεικόνισης καθώς και η ανάλυση του τρόπου με τον οποίο επηρεάζουν το σύγχρονο θεραπευτικό πρωτόκολλο οξείας θεραπείας των ασθενών με ΟΙΑΕΕ. Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στο να παρουσιάσει συνοπτικά τα νέα αυτά δεδομένα μέσα από επικαιροποιημένους αλγόριθμους θεραπείας όπως αυτοί χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη κατά τους τελευταίους μήνες στη Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αττικόν» και στη μονάδα ΑΕΕ του Θεραπευτηρίου Μετροπόλεως.

Σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης στο ΟΙΑΕΕ

Όλες οι κλινικές μελέτες που θα παρουσιαστούν βασίστηκαν στις ακόλουθες τεχνικές νευροαπεικόνισης: αξονική αιμάτωσης (CT Perfusion, CTP), μαγνητική

τομογραφία (MRI) εγκεφάλου με ακολουθίες διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging, DWI) με ή χωρίς ακολουθίες αιμάτωσης (MR perfusion, MRP). Οι απεικονιστικές αυτές τεχνικές προσεγγίζουν με ικανοποιητική ακρίβεια αφενός τον ισχαιμικό πυρήνα του εμφράκτου (infarct core) μέσω των χαρτών αιματικής ροής ή όγκου στην CTP και μέσω της DWI και αφετέρου τη λιυκοφωτική ζώνη (penumbra, υποαιματούμενη περιοχή του ισχαιμικού παρεγχύματος η οποία δυνητικά μπορεί να διασωθεί με θεραπείες οξείας επαναιμάτωσης) μέσω των χαρτών αιμάτωσης είτε στη CT Perfusion είτε στην MR Perfusion (Πίνακας 1). Με βάση τα απεικονιστικά αυτά δεδομένα διαθέτουμε πλέον ισχυρά στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διάσωση ικανής ποσότητας ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος σε επιλεγμένους ασθενείς με φαρμακευτικές ή επεμβατικές θεραπείες επαναιμάτωσης.

Συγκεκριμένα, η **ΕΘ** μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της λειτουργικότητας σε επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που θα επιλεγούν με βάση τις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης σε παράθυρο **9 ωρών** από την εγκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας ή σε ασθενείς με **εγκατεστημένο ΟΙΑΕΕ κατά την αφύπνιση** (wake-up stroke). Αντίστοιχα, η **ΜΘ** μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση της λειτουργικότητας σε επιλεγμένους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που θα επιλεγούν με βάση τις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης σε παράθυρο **24 ωρών** από την εγκατάσταση της νευρολογικής σημειολογίας [8]. Η σύγχρονη αυτή θεραπευτική προσέγγιση για τη ΜΘ έχει αποτυπωθεί στις αναθεωρημένες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) για την αντιμετώπιση ασθενών με ΟΙΑΕΕ που δημοσιεύθηκαν το 2018. Οι οδηγίες αυτές συστήνουν την ενσωμάτωση της CTP, DWI MRI ή MRP στο πρωτόκολλο απεικόνισης των ασθενών με ΟΙΑΕΕ και LVO της πρόσθιας κυκλοφορίας που προσέρχονται στο νοσοκομείο 6-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (Class 1a recommendation) [9].

Η CT Perfusion είναι η συνηθέστερη μέθοδος προχωρημένης νευροαπεικόνισης στο ΟΙΑΕΕ. Το γεγονός ότι μπορεί να διενεργηθεί σε κάθε σύγχρονο αξονικό τομογράφο της δίνει προφανή πλεονεκτήματα κόστους, διαθεσιμότητας και ευκολίας διενέργειας της εξέτασης με μειονεκτήματα την αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία και τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού. Το βασικό όμως εμπόδιο στη διάδοση της χρήσης της στη καθημέρα πράξη αποτελούσε μέχρι πρόσφατα η ανάγκη πολυπληκούς επεξεργασίας των δεδομένων της εξέτασης από προγράμματα λογισμι-

Πίνακας 1. Γλωσσάρι αγγλικών όρων

Αγγλικός όρος	Μετάφραση	Σχόλια
Large vessel occlusion	Απόφραξη μεγάλου αγγείου	Ασθενείς με ΟΙΑΕΕ υποψήφιοι για ΜΘ
Advanced neuroimaging	Προηγμένη νευροαπεικόνιση	CT perfusion, MRI, MR perfusion
Bridging therapy	Συνδυαστική θεραπεία	ΕΘ + ΜΘ
Wake up stroke	ΑΕΕ αφύπνισης	Δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη θεραπείας είτε με ΕΘ είτε με ΜΘ
Ischemic core	Ισχαιμικός πυρήνας	Μη αναστρέψιμη βλάβη εγκεφαλικού ιστού ανεξαρτήτως επανακαναλοποίησης
Critical hypoperfusion	Κρίσιμη υποαιμάτωση	Χωρίς επανακαναλοποίηση θα μετατραπεί σε ισχαιμικό πυρήνα
Volume mismatch Salvageable tissue Penumbra	Διαφορά όγκου Διασώσιμος ιστός Λυκοφωτική ζώνη	Μεταξύ περιοχής κρίσιμης υπο-αιμάτωσης και ισχαιμικού πυρήνα Ο εγκεφαλικός ιστός που αποτελεί στόχο της θεραπείας επαναιμάτωσης (ισοδυναμεί με την όγκο της λυκοφωτικής ζώνης)
Mismatch ratio	Λόγος διαφοράς (όγκου)	Λόγος του όγκου κρίσιμης υποαιμάτωσης προς τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα

Η λυκοφωτική ζώνη υπολογίζεται αφαιρώντας από τον όγκο της κρίσιμης υποαιμάτωσης τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα (Mismatch Volume = Critical hypoperfusion – Ischemic core). Ως mismatch ratio ορίζεται ο λόγος του όγκου κρίσιμης υποαιμάτωσης προς τον όγκο του ισχαιμικού πυρήνα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει εγκατεστημένη ισχαιμία το mismatch ratio είναι άπειρο (ιδανικό προφίλ ασθενούς για θεραπεία επαναιμάτωσης) ενώ αν έχει εγκατασταθεί πλήρως το έμφρακτο είναι ίσο με 1 (και οποιαδήποτε θεραπεία επανακαναλοποίησης είναι πλέον μάταιη).

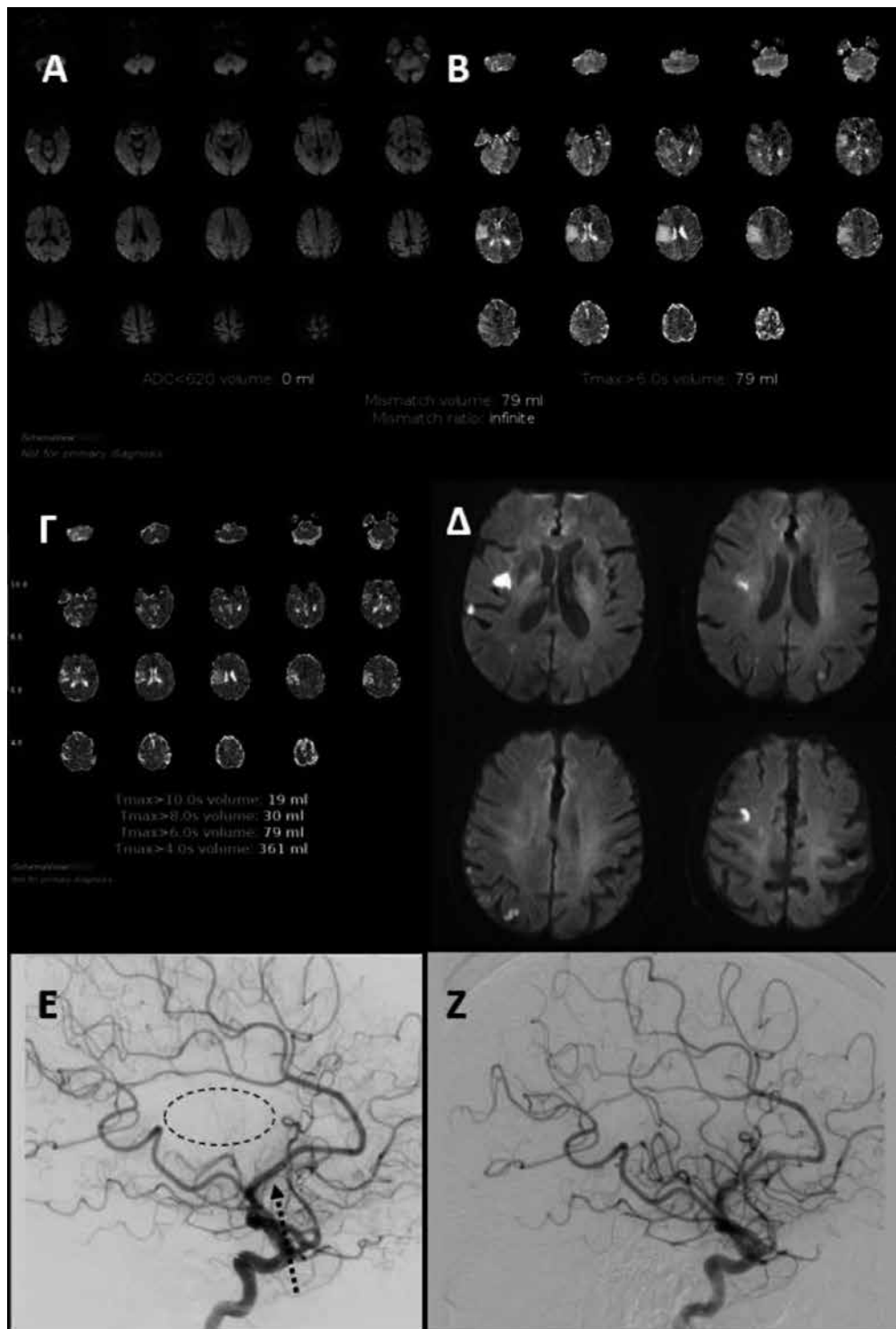
ΕΘ: Ενδοφλέβια Θρομβόλυση, ΜΘ: Μηχανική Θρομβεκτομή.

κού (software) που διέφεραν από κέντρο σε κέντρο (ενίοτε χρονοβόρα και με διαφορετικά αποτελέσματα ανά software καθιστώντας σχεδόν αδύνατες τις πολυκεντρικές μελέτες) και τα οποία ήταν ημι-αυτοματοποιημένα (απαιτούσαν δηλαδή την παρουσία νευροακτινολόγου για την ερμηνεία των ευρημάτων και τη μέτρηση του πυρήνα του εμφράκτου και της λυκοφωτικής ζώνης). Το ανωτέρω πρόβλημα στις πρόσφατες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες της ΜΘ ξεπεράστηκε μέσω της χρήσης του πρωτοκόλλου RAPID το οποίο μέσω πλήρως αυτοματοποιημένου online software, παρέχει ποσοτικοποιημένα δεδομένα αιμάτωσης του εγκεφάλου εντός 4-5 λεπτών από την ολοκλήρωση της εξέτασης [10], βλ. Εικόνες 1 και 2.

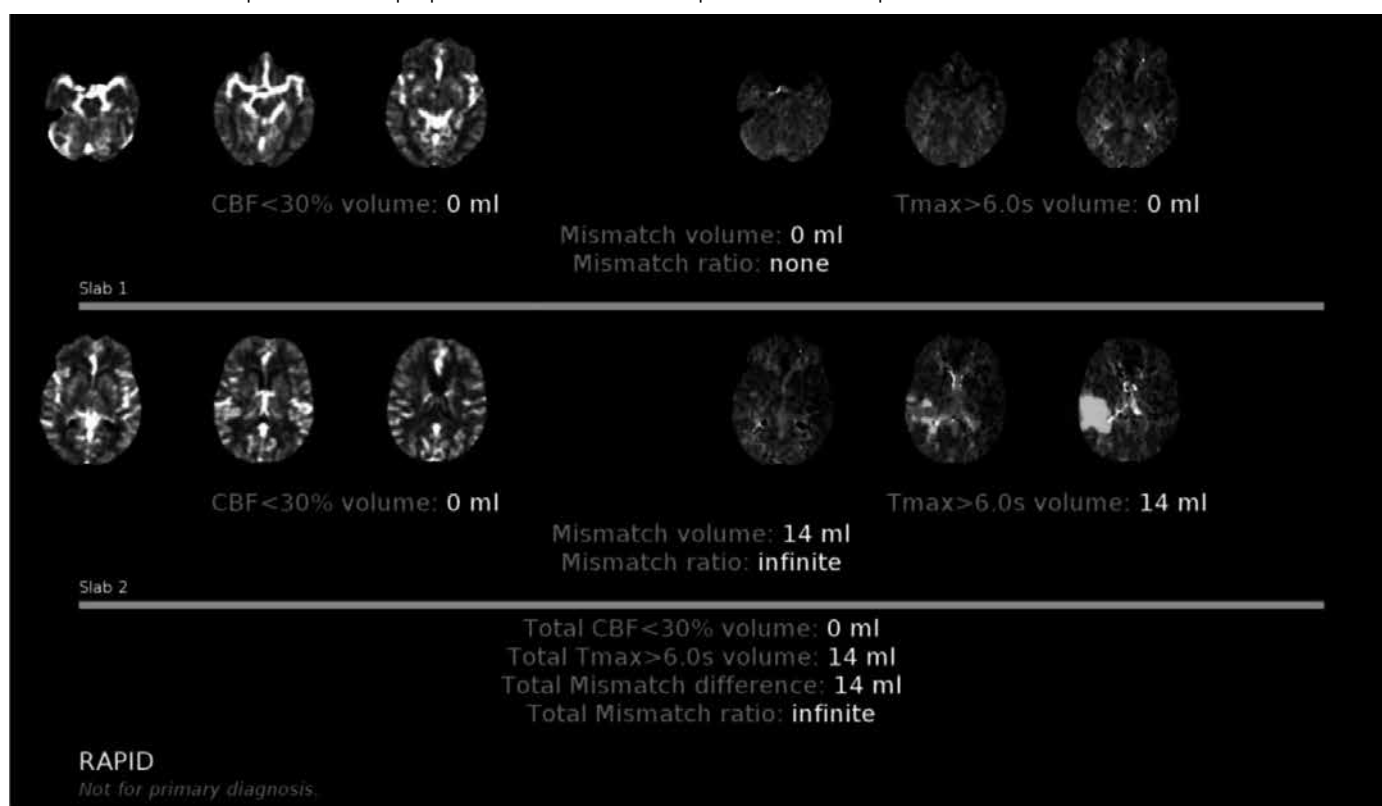
Η νευροαπεικόνιση αιμάτωσης του εγκεφάλου βασίζεται στην παραδοχή ότι τη στιγμή της εξέτασης υπάρχει μια περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης όπου αν δεν επέλθει ταχέως επανακαναλοποίηση της αποφραχθείσας αρτηρίας και επαναιμάτωση της περιοχής αυτής, θα υποστεί μη αναστρέψιμη ισχαιμική νέκρωση. Αυτή η ζώνη χωρίζεται στον ισχαιμικό πυρήνα του εμφράκτου που δεν μπορεί να διασωθεί και τη λυκοφωτική ζώνη (αναστρέψιμη υποαιματούμενη περιοχή εγκεφαλικού παρεγχύματος) που δύναται να διασωθεί αν διανοιχθεί το αποφραγμένο αγγείο. Στον ισχαιμικό πυρήνα υπάρχει πολύ μεγάλη ελάττωση της αιματικής ροής (Cerebral Blood Flow, CBF) και μείωση του όγκου αίματος (Cerebral Blood Volume, CBV), ενώ

υπάρχει σημαντική καθυστέρηση σκιαγραφικού όπως αυτή υπολογίζεται με διάφορους δείκτες (Mean Transit Time, Tmax κ.ά.). Στη λυκοφωτική ζώνη υπάρχει επίσης (ηπιότερη) ελάττωση της αιματικής ροής και καθυστέρηση του σκιαγραφικού καθώς και αύξηση του CBV. Τα δεδομένα της CT ή MR Perfusion απαιτούν επεξεργασία από ειδικά λογισμικά προγράμματα (post processing software) τα οποία παράγουν ποιοτικούς χάρτες αιμάτωσης ή ποσοτικά δεδομένα με όγκο εμφράκτου και λυκοφωτικής ζώνης [11]. Καθώς όλες οι κλινικές μελέτες που χρησιμοποίησαν Perfusion imaging βασίστηκαν στο αυτοματοποιημένο πρωτόκολλο RAPID στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται συνοπτικά ο τρόπος με τον οποίο το συγκεκριμένο απεικονιστικό πρωτόκολλο υπολογίζει τον ισχαιμικό πυρήνα και τη λυκοφωτική ζώνη. Σε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ διαφορετικών software, το RAPID έδειξε μεγαλύτερη συγκριτική ακρίβεια με κύριο πλεονέκτημά του την αποφυγή υπερεκτίμησης του ισχαιμικού πυρήνα [12]. Η παράμετρος αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς τυχόν υπερεκτίμηση της εγκατεστημένης ισχαιμίας είναι πιθανό να στερήσει από κατάλληλο ασθενή τη θεραπεία επαναιμάτωσης.

Μια άλλη σημαντική νευροαπεικονιστική παράμετρος σχετίζεται με την αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου (Diffusion-FLAIR mismatch) στις ακολουθίες διάχυσης και FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery). Ως απεικονιστικό κριτήριο κα-

Εικόνα 1. Κλινικό περιστατικό ΜΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης DEFUSE 3

Γυναίκα 78 ετών με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής υπό υποθεραπευτική δόση νταμπιγκατράνης (75mg δις ημερησίως) μεταφέρεται στα ΤΕΠ με αριστερή ημιπάρεση (NIHSS 9), 8 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Υποβλήθηκε σε MR Perfusion (λόγω δυσλειτουργίας του εγχυτή σκιαγραφικού του αξονικού τομογράφου) που έδειξε απουσία ισχαιμικού πυρήνα (Α) και εκτεταμένη περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης (Β). Σημειώνεται ότι διαπιστώθηκε παρουσία αμφοτερόπλευρων artifacts στους χάρτες αιμάτωσης με το συνήθη ουδό των $T_{max} > 6 \text{ sec}$ (Β) με αποτέλεσμα να χρησιμοποιηθεί το αυστηρότερο όριο $T_{max} > 8 \text{ sec}$ που κατέδειξε κρίσιμη υποαιμάτωση όγκου 30 ml (Γ). Η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια της μελέτης DEFUSE 3 και υποβλήθηκε απευθείας σε ΜΘ με επανακαναλοποίηση 10 ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Εξήλθε 3 ημέρες μετά τη θρομβεκτομή με NIHSS 1 (ήπια πάρεση αριστερού προσώπου). Η MR εγκεφάλου μια εβδομάδα από τη ΜΘ (Δ) έδειξε περιορισμένους έκτασης ισχαιμικές βλάβες. Η ψηφιακή αγγειογραφία προ της θεραπείας (Ε) δείχνει απόφραξη ενός M2 κλάδου της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (βέλος) με περιοχή υποαιμάτωσης του παρεγχύματος (έλλειψη) που διορθώνεται μετά τη ΜΘ (Ζ).

Εικόνα 2. Κλινικό περιστατικό ΕΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης EXTEND

Γυναίκα 78 ετών με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής προσέρχεται με αριστερή ημιπάρεση 4,5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ασθενής λαμβάνει αντιπηκτικά (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ) και φέρει βηματοδότη ασύμβατο με MRI. Κλινικά παρουσιάζει αριστερή άνω 4κυκλική ανοψία, αριστερά αισθητηριακή ημιαγνωσία, ήπια δυσarthρία και αταξία αριστερού άνω άκρου (NIHSS σκορ: 4). Υποβλήθηκε σε CT εγκεφάλου που δεν κατέδειξε αιμορραγία, ακολούθησε CTA που δεν κατέδειξε απόφραξη μεγάλου αγγείου και τέλος CTP με πρωτόκολλο RAPID που έδειξε οξεία ισχαιμία κατανομής περιφερικού κλάδου δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, χωρίς εγκατεστημένη ισχαιμία (CBF < 30% = 0 ml) και ηυκοφωτική ζώνη (Tmax > 6 sec) 14 ml. Το INR της ασθενούς ήταν 1,4. Η ασθενής πληρούσε τα κριτήρια της μελέτης EXTEND και αφού ενημερώθηκε η συνόδός για τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους, θρομβολύθηκε ενδοφλεβίως με 0.9 mg/kg αλτε-πλάση με έναρξη της θεραπείας στις 5 ώρες και 18 λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στο τέλος της θρομβόλυσης η ασθενής είχε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων (NIHSS 0) και η CT εγκεφάλου την επομένη ήταν φυσιολογική. Εξήλθε 2 ημέρες αργότερα υπό ασπιρίνη και με προγραμματισμένη επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής με νεότερα αντιπηκτικά σε 10 ημέρες από το επεισόδιο.

Πίνακας 2. Ορισμοί παραμέτρων αιμάτωσης από το σύστημα RAPID.

	Ισχαιμικός πυρήνας	Περιοχή κρίσιμης υποαιμάτωσης
CT Perfusion RAPID	rCBF < 30%	Tmax > 6sec
MR Perfusion RAPID	DWI	Tmax > 6sec

Το πρωτόκολλο CT RAPID βασίζεται στον υπολογισμό δύο παραμέτρων: (α) στην ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή του εμφράκτου σε επίπεδα κάτω του 30% σε σχέση με την εγκεφαλική αιματική ροή του φυσιολογικού παρεγχύματος (relative Cerebral Blood Flow, rCBF < 30%) για τον υπολογισμό του ισχαιμικού πυρήνα και (β) στη σημαντική καθυστέρηση στην άφιξη του σκιαγραφικού όπως αυτή αποτυπώνεται στο χρόνο Tmax > 6sec για τον υπολογισμό του όγκου της περιοχής με κρίσιμη υποαιμάτωση. Στην περίπτωση της MRI, ο υπολογισμός του ισχαιμικού πυρήνα δεν χρειάζεται έγχυση σκιαγραφικού και υπολογίζεται από τις ακολουθίες διάχυσης (DWI), η δε κρίσιμη υποαιμάτωση αντιστοιχεί επίσης στη ζώνη Tmax > 6sec.

ταλληλότητας για ΕΘ σε ασθενείς με wake-up stroke έχει χρησιμοποιηθεί η παρουσία αυξημένης έντασης σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) με απουσία σήματος στις ακολουθίες FLAIR [DWI (+) / FLAIR (-)]. Σε μελέτες είχε διαπιστωθεί ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς με wake up stroke παρουσιάζουν αυτή την αναντι-

στοίχια στις δύο ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου και ότι τα περισσότερα από αυτά τα ΟΙΑΕΕ επήλθαν λίγο πριν την αφύπνιση των ασθενών [13]. Πρόκειται λοιπόν για χρήση απεικόνισης όχι για να υπολογιστεί ο όγκος του ισχαιμικού πυρήνα ή η ηυκοφωτική ζώνη (ώστε να εκτιμηθεί η επάρκεια του

παράπλευρου δικτύου) αλλά για χρήση της μαγνητικής ώστε να χρονομετρηθεί το διάστημα που έχει μεσολαβήσει από την εγκατάσταση του εμφράκτου. Πρακτικά, η αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου (Diffusion-FLAIR mismatch) υποδηλώνει ότι ο χρόνος που έχει παρέλθει από την εγκατάσταση της εγκεφαλικής ισχαιμίας μέχρι την ώρα της απεικόνισης είναι μικρότερος των 4.5 ωρών [14].

Η μελέτη DAWN

Η μελέτη DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo) δημοσιεύθηκε στα τέλη του 2017 και κατέδειξε τη θεαματική βελτίωση των ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO έως και 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, χρονικό παράθυρο που θεωρούνταν απλησίαστο μέχρι πρότινος [15]. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς άνω των 18 ετών που δεν είχαν προηγούμενη υπολειμματική αναπηρία (modified Rankin Score, mRS 0-1) πριν την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ, και εκδήλωσαν ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO στην πρόσθια κυκλοφορία με μέτριο ή σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα (σکور στην κλίμακα NIHSS 10 ή περισσότερο). Στα κριτήρια εισόδου συμπεριλήφθηκε η τεκμηρίωση της απόφραξης του M1 κλάδου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή της ενδοκράνιας μοίρας της έως καρωτίδας με μη επεμβατική νευροαπεικόνιση (δηλαδή πριν την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία, με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας) όπως και σε προηγούμενες κλινικές μελέτες θρομβεκτομής. Η με-

λέτη έκανε χρήση προηγμένης νευροαπεικόνισης για την εκτίμηση του ισχαιμικού πυρήνα. Τα απεικονιστικά κριτήρια θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Η ιδιαιτερότητα της μελέτης συνίσταται στο ότι χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά απεικονιστικά κριτήρια ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τη βαρύτητα της νευρολογικής συνδρομής των ασθενών. Το σκεπτικό για αυτόν τον αλγόριθμο (που δε χρησιμοποιήθηκε σε άλλη μελέτη) ήταν ότι ασθενείς με μεγάλο όγκο ισχαιμικού εμφράκτου που είναι ηλικιωμένοι πιθανώς θα έχουν άσχημη κλινική εξέλιξη ανεξαρτήτως από την τυχόν αντιμετώπιση τους με ΜΘ. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο επιτρεπόμενος όγκος ισχαιμικού πυρήνα ήταν μικρότερος από 51 ml.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν θεαματικά, εφάμιλλα των μελετών της ΜΘ που διενεργήθηκαν στο χρονικό παράθυρο 0-6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Το αποτέλεσμα αυτό (η διατήρηση δηλαδή ίδιου οφέλους της θεραπείας σε ασθενείς στις 0-6 και στις 6-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων) χαρακτηρίστηκε ως «το παράδοξο του παρατεταμένου παραθύρου». Το παράδοξο εξηγείται αφενός από το ότι η ΕΘ δεν είχε αποδειχθεί μέχρι πρότινος αποτελεσματική σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα και ως εκ τούτου η ΜΘ παρέμενε η μόνη θεραπεία επαναιμάτωσης και αφετέρου από το γεγονός ότι οι προχωρημένες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι επιλέγουν μικρό ποσοστό του συνόλου των ασθενών με ΟΙΑΕΕ και συγκεκριμένα αυτούς που διαθέτουν καλό παράπλευρο δίκτυο και μεγάλη ηυκοφωτική ζώνη, ακριβώς δηλαδή εκείνους που θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την επανاکαναλοποίηση [16]. Σύμ-

Πίνακας 3. Απεικονιστικά κριτήρια κλινικών μελετών οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε προχωρημένα χρονικά παράθυρα

DAWN	Ισχαιμικός πυρήνας <21 ml και NIHSS $\geq$ 10 ($\geq$ 80 ετών) ή Ισχαιμικός πυρήνας <31 ml και NIHSS $\geq$ 10 (< 80 ετών) ή Ισχαιμικός πυρήνας $\leq$ 31 και <51 ml και NIHSS $\geq$ 20 (< 80 ετών)
DEFUSE 3	Ισχαιμικός πυρήνας < 70 ml και mismatch ratio > 1.8 και mismatch volume >15 ml
EXTEND	Ισχαιμικός πυρήνας <70ml και mismatch ratio >1.2 και mismatch volume >10ml
WAKE UP	Αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες Diffusion και FLAIR: DWI (+) / FLAIR (-). Παρουσία περιοχής με αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία DWI Απουσία αντίστοιχης περιοχής με αυξημένη ένταση σήματος στην ακολουθία FLAIR

Η μελέτη DAWN δεν χρειάστηκε πληροφορίες σχετικά με τη ηυκοφωτική ζώνη και στήριξε την απόφαση θεραπείας στο clinical-imaging mismatch, δηλαδή σοβαρή κλινική εικόνα παρά τον περιορισμένο όγκο εγκατεστημένου εμφράκτου. Στους >80 ετών, υποψήφιοι για θεραπεία ήταν μόνο όσοι είχαν περιορισμένο όγκο εμφράκτου (< 21ml). Για τον υπολογισμό του ισχαιμικού πυρήνα χρησιμοποιήθηκε είτε CT Perfusion με το αυτοματοποιημένο σύστημα RAPID είτε DWI (όπου ο υπολογισμός του όγκου έγινε επίσης αυτοματοποιημένα με RAPID). Οι μελέτες DEFUSE 3 και EXTEND βασίστηκαν σε CT ή MR Perfusion επίσης με RAPID. Για τους ορισμούς ισχαιμικού πυρήνα, mismatch volume και mismatch ratio στο σύστημα RAPID, δείτε στο κείμενο και στους Πίνακες 1 και 2.

φωνα με έναν αδρό υπολογισμό σε πολύ πρώιμα χρονικά παράθυρα (30-60 λεπτά) όλοι σχεδόν (90%) οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO έχουν διατηρήσει μικρό ισχαιμικό πυρήνα και είναι καλοί υποψήφιοι για ΜΘ, στις 2-4 ώρες το 70% παραμένουν υποψήφιοι για θεραπεία, ενώ σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα (6-9 ώρες) το ποσοστό αυτό κατακρημνίζεται σε ένα μόλις 10% επί του συνόλου των ασθενών με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO [17].

Θα πρέπει να τονισθεί ότι υπάρχει ένα πολύ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα που πιθανότατα μπορεί να έχει κάποιο λιγότερο σημαντικό αλληλ-ουσιώδες κλινικό όφελος από τη θεραπεία της ΜΘ αν τα νευροαπεικονιστικά κριτήρια επιλογής ασθενών γίνουν ελαστικότερα ως προς τον επιτρεπόμενο όγκο του ισχαιμικού πυρήνα (ασθενείς με μεγάλου μεγέθους εγκατεστημένα έμφρακτα) [18]. Κλινικές μελέτες θα διερευνήσουν το φλέγον αυτό ζήτημα μέσα στα επόμενα χρόνια [19].

Η μελέτη DEFUSE 3

Η μελέτη Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE) 3 τυχαιοποίησε ασθενείς 18-90 ετών με ΙΑΕΕ σε έδαφος LVO σε ΜΘ ή συντηρητική θεραπεία 6-16 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων [20]. Οι ασθενείς θα έπρεπε να εμφανίζουν κλινικά νευρολογική σημειολογία που να ποσοτικοποιείται σε NIHSS σκορ ≥ 6 . Η νευροαπεικόνιση ήταν αποκλειστικά Perfusion imaging, είτε CT είτε MR, και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 3. Θα πρέπει να τονισθεί ότι ο μέγιστος επιτρεπόμενος όγκος ισχαιμικού πυρήνα ήταν μικρότερος των 70ml. Η μελέτη ήταν θετική υπέρ της θεραπείας, με το 45% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΜΘ να είναι λειτουργικά ανεξάρτητοι (mRS 0-2) τρεις μήνες μετά το ΟΙΑΕΕ σε σχέση με μόλις 17% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Σημειώθηκε ακόμη και όφελος στη θνητότητα οριακά στατιστικώς σημαντικό (14% έναντι 26%, $p = 0.05$) ενώ η συμπτωματική εγκεφαλική αιμορραγία δεν διέφερε σημαντικά (7% έναντι 4%, $p = 0.75$) ανάμεσα στις δύο θεραπείες. Το θεραπευτικό όφελος παρέμεινε ισχυρό υπέρ της ΜΘ σε όλες τις υπο-ομάδες ασθενών ανεξάρτητα από το χρόνο διενέργειας της ΜΘ (6-9, 9-12 ή 12-16 ώρες από την έναρξη συμπτωμάτων), την ηλικία και το σκορ ASPECTS που ποσοτικοποιεί τις υπόπυκνες βλάβες στην αρχική αξονική ή μαγνητική (αρκεί να ήταν ≥ 6 κατά την απεικονιστική εξέταση εισόδου). Επίσης η ΜΘ ήταν πιο αποτελεσματική από τη συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς με wake-up stroke.

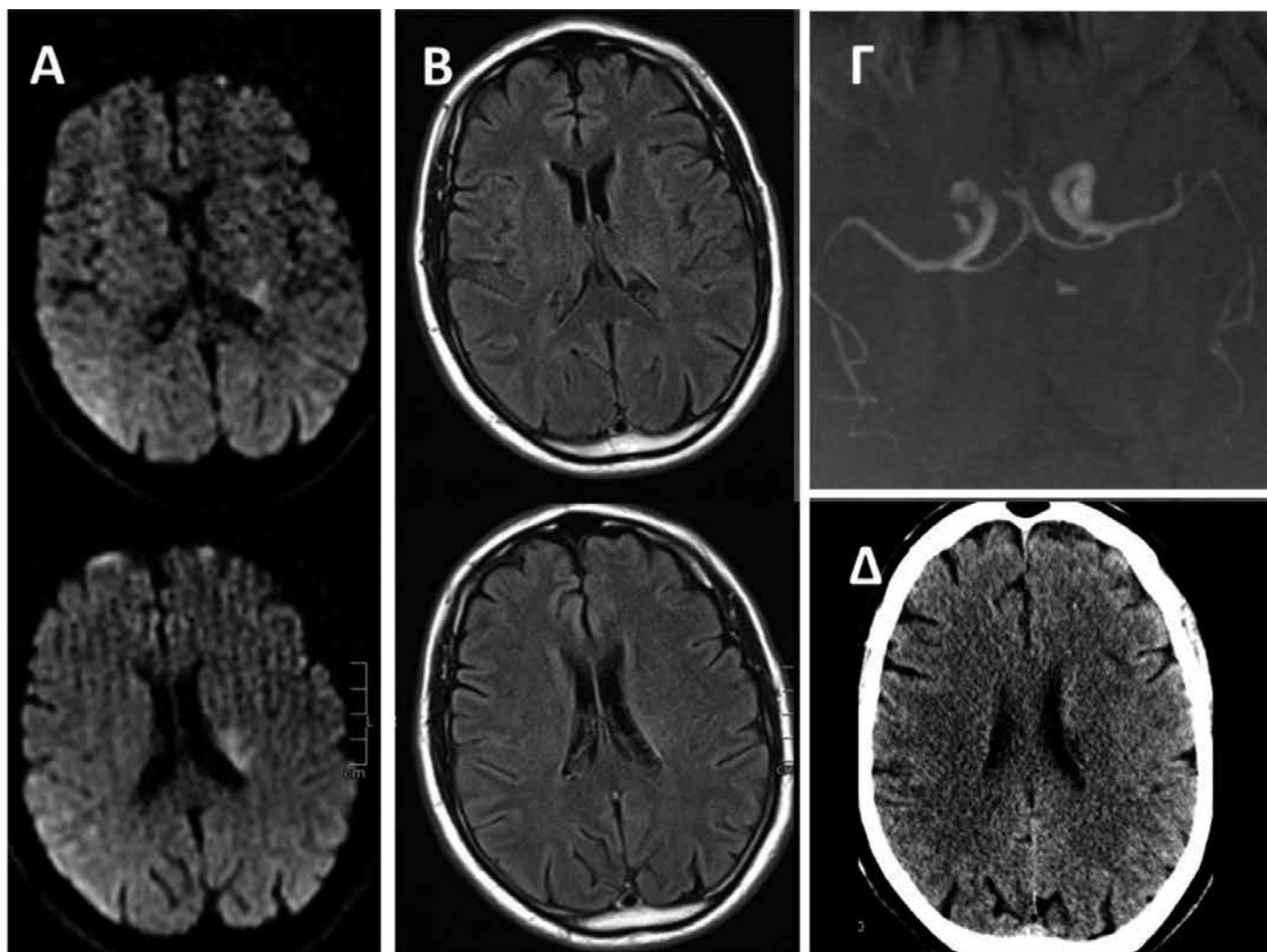
Εύλογο προκύπτει το ερώτημα αν θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα κριτήρια της DAWN ή της DEFUSE 3 στην κλινική μας με δεδομένο το διαφορετικό πρωτόκολλο προχωρημένης νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε. Η πρώτη απάντηση είναι ότι και τα δύο

πρωτόκολλα είναι πολύ αποτελεσματικά και τα δημοσιευμένα οφέλη δεν διαφέρουν πολύ από τη μία στην άλλη μελέτη. Η μελέτη DEFUSE 3 όμως υπερτερεί στο γεγονός ότι χρησιμοποίησε πιο ελαστικά κριτήρια επιλογής ασθενών που παρέχουν τη δυνατότητα διενέργειας ΜΘ σε περισσότερους ασθενείς με ΟΙΑΕΕ [21]. Συγκεκριμένα, ασθενείς ηλικίας 81-90 έτη, ασθενείς με σκορ 6-9 βαθμούς στην κλίμακα NIHSS και ασθενείς με μέγεθος ισχαιμικού πυρήνα 52-70 ml εξαιρέθηκαν από τη μελέτη DAWN, ενώ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη DEFUSE 3. Αυτό φαίνεται παραστατικά από μια ανάλυση υπο-ομάδας της μελέτης DEFUSE 3 στην οποία αναφέρεται ότι το 40% των ασθενών της μελέτης δεν θα υποβάλλονταν σε θεραπεία αν ακολουθούνταν τα κριτήρια της DAWN, η υπο-ομάδα όμως αυτή διατήρησε ισχυρό κλινικό όφελος με τη ΜΘ σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία [20]. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO το οποίο αντιμετωπίστηκε με απευθείας ΜΘ από την ομάδα μας με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης DEFUSE 3 παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.

Η μελέτη DAWN από την άλλη μεριά έχει δύο άλλα πλεονεκτήματα. Πρώτον, προς το παρόν είναι η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που απέδειξε το όφελος της ΜΘ στο χρονικό παράθυρο 16-24 ωρών. Δεύτερον, λόγω του απλούστερου νευροαπεικονιστικού πρωτοκόλλου δίνει τη δυνατότητα θεραπείας με ΜΘ σε παρατεταμένα χρονικά παράθυρα σε κέντρα που δεν διαθέτουν Perfusion Imaging αλλά διαθέτουν μαγνητικό τομογράφο που δύναται να διενεργεί ακολουθίες διάχυσης. Δεν απαιτεί τη χρήση RAPID, καθώς ο υπολογισμός του όγκου του εμφράκτου στην DWI είναι απλός και μπορεί να γίνει άμεσα από πολλά διαφορετικά software. Είναι φανερό από τα ανωτέρω ότι οι απεικονιστικές δυνατότητες ενός κέντρου καθορίζουν το πρωτόκολλο θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Ιδανικά θα μπορούσε κάποιος να ακολουθεί το πρωτόκολλο της DEFUSE 3 στις 6-16 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και της DAWN στις 16-24 ώρες.

Η μελέτη EXTEND IA TNK

Οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που μεταφέρονται εντός 4,5 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε μονάδα ΑΕΕ έχουν την τύχη να είναι υποψήφιοι και για τις δύο θεραπείες επαναιμάτωσης, τόσο την ΕΘ αρχικώς όσο και τη ΜΘ σε περίπτωση εμμένουσας LVO (συνδυαστική θεραπεία - bridging therapy) [22]. Ήδη από τη δημοσίευση των πρώτων θετικών κλινικών μελετών ΜΘ κατέστη σαφές ότι η τακτική της αναμονής για παρακολούθηση της κλινικής εξέλιξης του ασθενούς μετά την ΕΘ δεν είναι ορθή και θα πρέπει ταυτόχρονα με την έναρξη της θρομβόλυσης να μεταφέρεται ο ασθενής στον αγγειογράφο για άμεση έναρξη ΜΘ [23]. Αν κατά τη διαγνωστική αγγειογραφία έχει επέλθει πλήρης επανакαναλοποίηση λόγω της ενδοφλέβιας χορήγησης αλτεπλάσης

Εικόνα 3. Κλινικό περιστατικό ΕΘ με βάση το απεικονιστικό πρωτόκολλο της μελέτης WAKE UP

Άνδρας 64 ετών με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας έπεσε για ύπνο περί τα μεσάνυχτα και αφύπνιστηκε περί την 8^η πρωινή με αδυναμία δεξιού άνω και κάτω άκρου. Μεταφέρθηκε αμέσως από τους οικείους του στα ΤΕΠ όπου διαπιστώθηκε ήπια δεξιά αταξική ημιπάρεση (NIHSS 5) 1 ώρα από την αφύπνιση. Υποβλήθηκε σε επείγουσα MRI/MRA εγκεφάλου σύμφωνα με το πρωτόκολλο θεραπείας των ΟΙΑΕΕ αφύπνισης (Εικόνα 3) όπου φάνηκε στις ακολουθίες διάχυσης υπεροξύ έμφρακτο αριστερά παρακοιλιακά (Α) χωρίς εγκατεστημένη βλάβη στην ακολουθία FLAIR (Β). Λόγω της απουσίας απόφραξης μεγάλου αγγείου στην ακολουθία TOF (Γ), ο ασθενής αποκλείστηκε από πιθανή ΜΘ και η εξέταση δεν συνεχίστηκε με perfusion imaging (το περιστατικό έλαβε χώρα προ της ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης EXTEND). Ο ασθενής πληρούσε τα κλινικά και απεικονιστικά κριτήρια της μελέτης WAKE UP και έλαβε ενδοφλέβια θρομβόλυση με 0.9mg/kg αλτεπλάσης 1 ώρα και 30 λεπτά μετά την αφύπνιση. Παρουσίασε σημαντική βελτίωση με το πέρας της θρομβόλυσης (NIHSS 0). Η αξονική τομογραφία την επομένη κατέδειξε μικρή υπόπυκνη βλάβη αριστερά παρακοιλιακά (Δ).

(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA), η θεραπεία έχει ήδη επιτύχει και δεν χρειάζεται ΜΘ. Σε αντίθετη όμως περίπτωση όπου υπάρχει εμμένουσα απόφραξη προχωρούμε σε ΜΘ. Μια πρόσφατη μετανάλυση ανέδειξε ότι το 11% των ασθενών με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO που λαμβάνουν ΕΘ επανακαναλοποιούνται λόγω της λήψης αλτεπλάσης και αυτό καθιστά μη απαραίτητη τη διενέργεια ΜΘ [24]. Η ΕΘ γίνεται βάσει οδηγιών με αλτεπλάση στην εγκεκριμένη δόση των 0.9mg/kg Β.Σ. Η τεκτεπλάση (tenecteplase, TNK) είναι παρόμοιο μόριο με την αλτεπλάση με θεωρητικά

πλεονεκτήματα (μεγαλύτερη ειδικότητα σύνδεσης με ινική, ελαττωμένη σύνδεση με τον απενεργοποιητή του tPA και μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής που επιτρέπει την bolus χορήγηση) [25] και μεγαλύτερο κλινικό όφελος σε καρδιολογικές μελέτες (στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει αντικαταστήσει πλέον την αλτεπλάση) [26]. Το συγκριτικό όφελος της τεκτεπλάσης σε σχέση με την αλτεπλάση δεν έχει όμως τεκμηριωθεί μέχρι στιγμής σε μελέτες ασθενών με ΟΙΑΕΕ [27,28].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα δεδομένα

της πρόσφατης μελέτης Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke (EXTEND IA TNK) όπου ασθενείς με ΟΙΑΕΕ λόγω LVO που πληρούσαν τα κριτήρια τόσο για ΕΘ και ΜΘ τυχαιοποιήθηκαν σε αλτεπλάση και τενεκτεπλάση. Η τενεκτεπλάση σε δόση 0,25mg/kg Β.Σ και ενδοφλέβια χορήγηση υπό τη μορφή bolus ήταν εξίσου ασφαλής αλλά περισσότερο αποτελεσματική από την αλτεπλάση, καθώς οδήγησε σε πλήρη επαναιμάτωση (χωρίς να καθίσταται πλέον αναγκαία η περαιτέρω αντιμετώπιση με ΜΘ) στο 22% των ασθενών σε σχέση με 10% των ασθενών που θρομβολύθηκαν με αλτεπλάση [29]. Η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική, αντιστοιχώντας σε μια αύξηση της πιθανότητας πλήρους επαναιμάτωσης κατά 160% με την τενεκτεπλάση σε σχέση με την αλτεπλάση μετά από στάθμιση για διάφορους συγχυτές σε μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Επίσης η λειτουργική έκβαση των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε τενεκτεπλάση ήταν καλύτερη συγκριτικά με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν σε αλτεπλάση. Με δεδομένο το παρόμοιο κόστος των δύο σκευασμάτων, την ευκολία χορήγησης της τενεκτεπλάσης σε μορφή bolus χωρίς τη χρήση αντλίας για στάγδην ενδοφλέβια έγχυση (όπως είναι αναγκαίο για την αλτεπλάση) και τη σημασία που έχει η έγκαιρη επανακαναλοποίηση για τη λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών, η συνδυαστική θεραπεία ΕΘ και ΜΘ με χρήση τενεκτεπλάσης προβάλλει ιδιαίτερα ελκυστική για το μέλλον σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO. Συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης EXTEND IA TNK έδειξαν ότι για κάθε εννιά ασθενείς με ΟΙΑΕΕ και LVO που θρομβολύονται με τενεκτεπλάση (έναντι αλτεπλάσης) στα πλαίσια της συνδυαστικής θεραπείας επαναιμάτωσης ένας επιπλέον θα αποφύγει τη ΜΘ καθώς θα έχει ήδη επιτευχθεί επαναιμάτωση, με προφανές οικονομικό όφελος (αποφυγή χρησιμοποίησης υλικών θρομβεκτομής) και ίσως καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα λόγω της συντομότερης επανακαναλοποίησης της αποφραγμένης αρτηρίας.

Η μελέτη EXTEND

Οι επανειλημμένες απόπειρες επέκτασης του θεραπευτικού παραθύρου της ΕΘ πέραν των 4.5 ωρών ήταν ατελέσφορες ως το τέλος του 2018 οπότε και ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) στο 11^ο World Stroke Congress στο Μοντρεάλ του Καναδά. Το πρωτόκολλο της μελέτης EXTEND είχε προηγουμένως δημοσιευθεί [30], ενώ τα πλήρη αποτελέσματα της μελέτης είναι ακόμα αδημοσίευστα. Στη μελέτη αυτή, ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που προσήλθαν στο χρονικό παράθυρο των 4.5-9 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και παρουσίαζαν νευρολογική βαρύτητα του ΟΙΑΕΕ που κυμαινόταν μεταξύ 4-26 βαθμών στο σκορ της κλίμακας NIHSS εξετάστηκαν με CT Perfusion (πρωτόκολλο

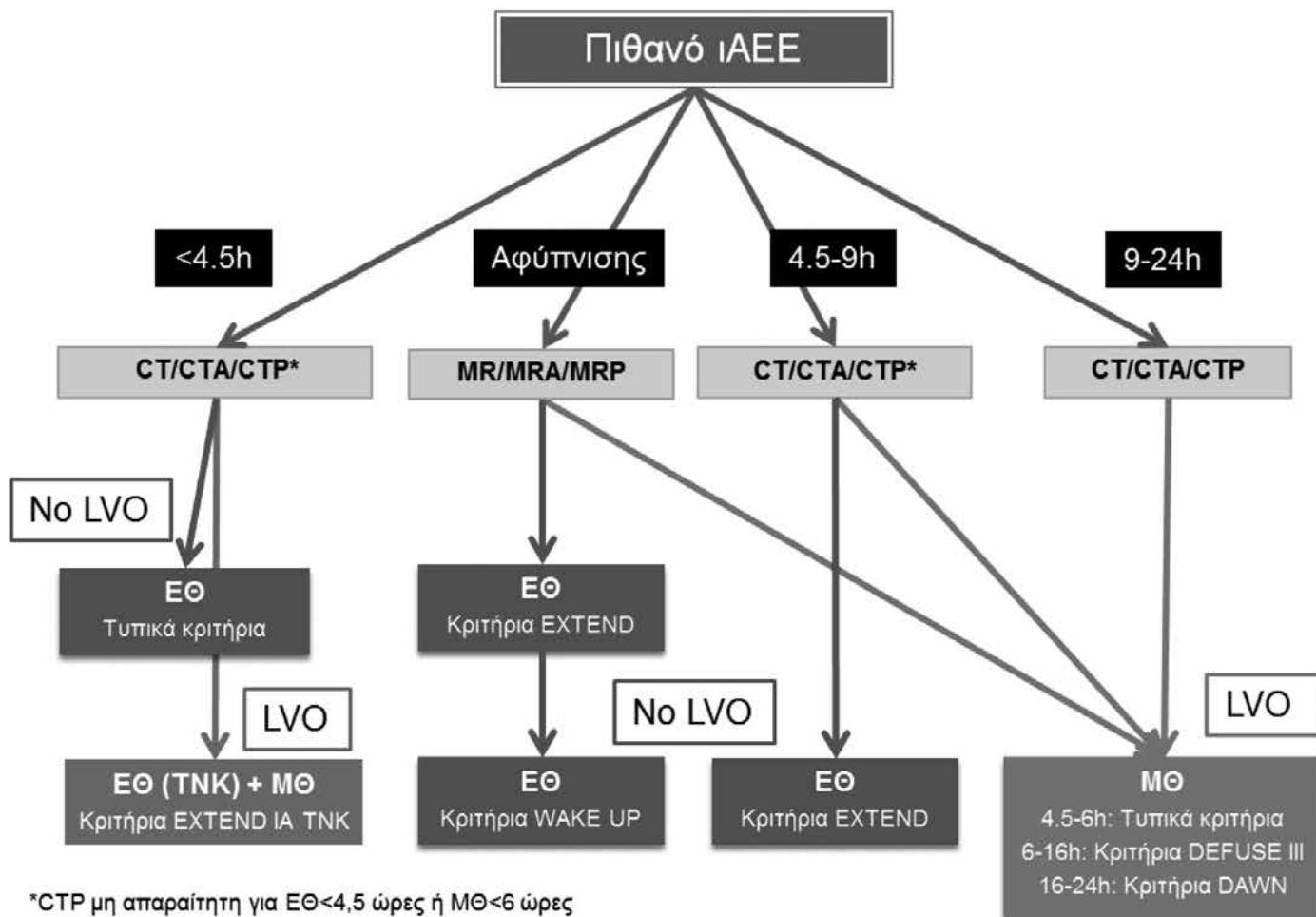
RAPID) και όσοι είχαν ευνοϊκό προφίλ τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ΕΘ με την εγκεκριμένη δόση αλτεπλάσης είτε έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στα κριτήρια εισόδου της μελέτης ήταν η αντένδειξη ή μη δυνατότητα διενέργειας ΜΘ. Τα απεικονιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά το γεγονός ότι η μελέτη επέτρεπε την τυχαιοποίηση ασθενών με πυρήνα εμφράκτου $\leq 70\text{ml}$, οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν μικρό πυρήνα εμφράκτου (κάτω από 4ml), ένα λογικό επακόλουθο του αποκλεισμού από τη μελέτη ασθενών που ήταν υποψήφιοι για διενέργεια ΜΘ (που συνεπάγεται πιο εκτεταμένο έμφρακτο).

Η μελέτη EXTEND ήταν θετική αφού η ομάδα της ΕΘ (112 ασθενείς) είχε καλύτερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (113 ασθενείς). Συγκεκριμένα, η πιθανότητα βέλτιστου λειτουργικού αποτελέσματος στους 3 μήνες (σκορ 0-1 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) αυξήθηκε κατά 44% με την ΕΘ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η ΕΘ συσχετίστηκε με αύξηση της λειτουργικής ανεξαρτησίας (σκορ 0-2 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) κατά 7% (50% με ΕΘ έναντι 43% με εικονικό φάρμακο). Επίσης το 6% των ασθενών που έλαβαν ΕΘ επιπλάκησαν με την εκδήλωση συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας (symptomatic Intracranial Hemorrhage, sICH) σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST) σε σύγκριση με 1% στην ομάδα ελέγχου αν και η διαφορά ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική ($p=0.053$). Η μελέτη EXTEND αποτελεί την πρώτη θετική μελέτη που επεκτείνει το παράθυρο της ΕΘ πέραν των 4.5 ωρών (στις 9 ώρες) σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που πληρούν τα κριτήρια ενός σύγχρονου νευροαπεικονιστικού πρωτοκόλλου. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με ΟΙΑΕΕ το οποίο αντιμετωπίστηκε από την ομάδα μας με ΕΘ σε παρατεταμένο χρονικό παράθυρο με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Η μελέτη WAKE UP

Η μελέτη WAKE UP ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ΕΘ σε ασθενείς με wake-up stroke που έδειξε θετικά αποτελέσματα [31]. Πρόκειται για μια μελέτη που βασίστηκε σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ακολουθίες μόνο διάχυσης (χωρίς ακολουθίες αιμάτωσης). Οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ σε έδαφος LVO που ήταν υποψήφιοι για ΜΘ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ως απεικονιστικό κριτήριο καταλληλότητας για ΕΘ χρησιμοποιήθηκε η παρουσία αυξημένης έντασης σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (DWI) με απουσία σήματος στις ακολουθίες FLAIR [αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθίες Diffusion and FLAIR: DWI(+)/FLAIR(-) (Πίνακας 3)]. Η μελέτη WAKE UP τυχαιοποίησε ασθενείς με wake up stroke ή ασθενείς με άγνωστο χρόνο εγκατάστασης του

Εικόνα 4. Προτεινόμενο νευροαπεικονιστικό πρωτόκολλο με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αιμάτωσης (perfusion imaging)

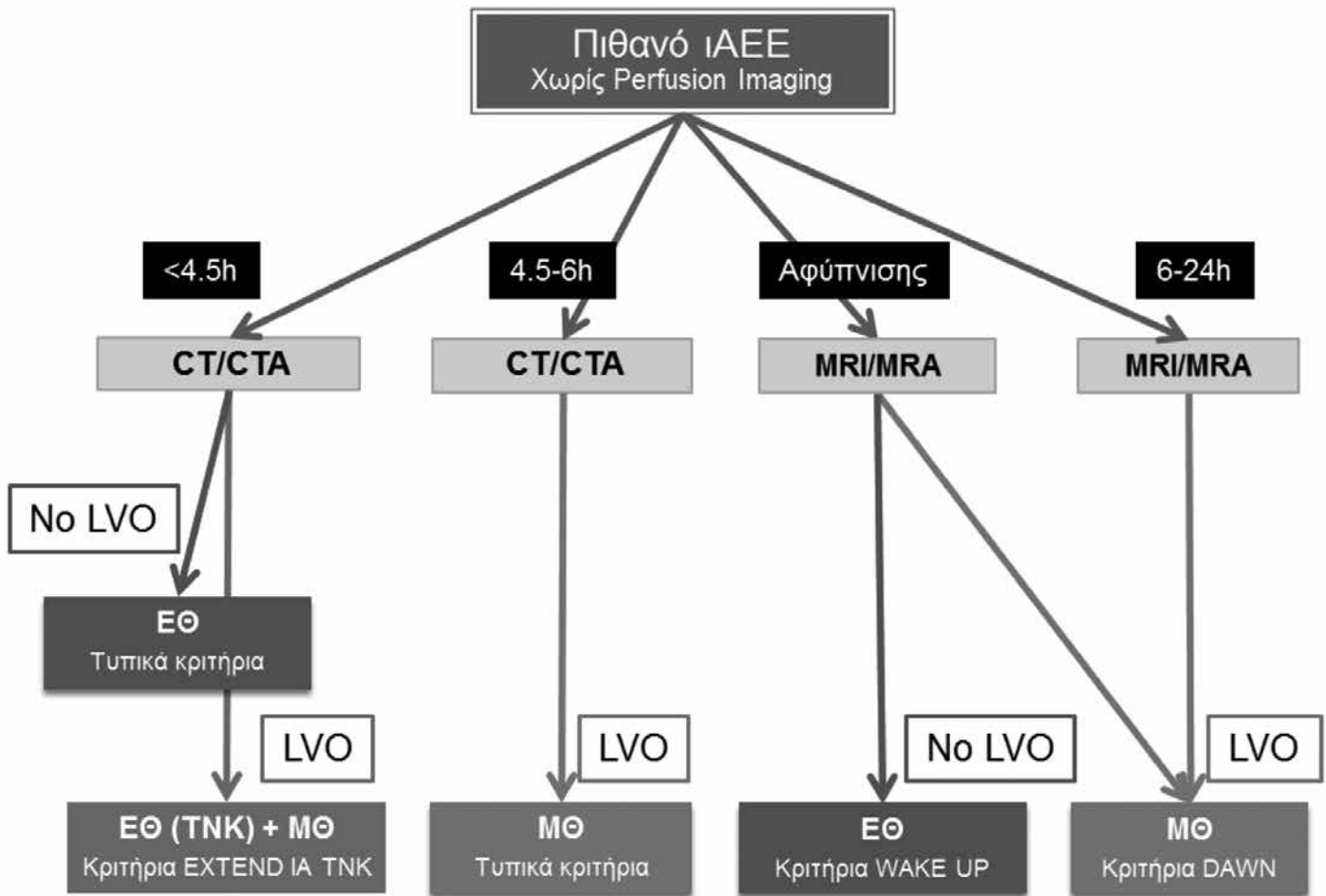


Ως τις 4.5 ώρες από την έναρξη, οι ασθενείς με ΟΙΑΕΕ υποβάλλονται σε απλή αξονική τομογραφία προς αποκλεισμό αιμορραγίας ή εκτεταμένης εγκατεστημένης ισχαιμίας (υπόπυκνη περιοχή >1/3 της μέσης εγκεφαλικής). Ακολουθεί CT αγγειογραφία. Αν δεν υπάρχει LVO γίνεται Εθ με τα καθιερωμένα κριτήρια που καταγράφονται στο φύλλο οδηγιών της αλτεπλάσης ενώ αν υπάρχει LVO προτείνεται η διενέργεια Εθ με τεκτεπλάση (χρήση εκτός ενδείξεων, off label use) ή αλτεπλάση και ο ασθενής οδηγείται στον αγγειογράφο για Μθ εφόσον στην ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία εμμένει η απόφραξη. Η χρήση CT Perfusion δεν είναι απαραίτητη αλλά μπορεί να βοηθήσει σημαντικά σε διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Μετά τις 4.5 ώρες η CTP είναι απαραίτητη για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ χωρίς LVO (δυνατότητα διενέργειας Εθ ως 9 ώρες με το πρωτόκολλο EXTEND) και μετά τις 6 ώρες για ασθενείς με ΟΙΑΕΕ με LVO (δυνατότητα διενέργειας Μθ με πρωτόκολλο DEFUSE 3 ως τις 16 ώρες και με το πρωτόκολλο DAWN για το χρονικό διάστημα μεταξύ των 16-24 ωρών). Για τα wake up stroke η χρήση MR Perfusion έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή ασθενών για Εθ (ασθενείς χωρίς LVO) με το πρωτόκολλο είτε της EXTEND είτε της WAKE UP και για Μθ (ασθενείς με LVO) είτε με το πρωτόκολλο της DEFUSE 3 (6-16 ώρες από την τελευταία φορά που ήταν καλή) είτε με το πρωτόκολλο της DAWN (16-24 ώρες).

ΟΙΑΕΕ και DWI(+)/FLAIR(-) σε Εθ ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θρομβόλυση παρουσίασαν πιο συχνά βέλτιστο λειτουργικό αποτέλεσμα στους 3 μήνες (σکور 0-1 στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin) σε σύγκριση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο (53.3% έναντι 41.8%). Από την άλλη θα πρέπει να τονιστεί ότι στους θρομβολυμένους

ασθενείς δεκαπλασιάστηκε ο κίνδυνος ενδοκράνιας παρεγχυματικής αιμορραγίας [Parenchymal Hematoma 2 (PH2)] που αντιστοιχεί σε ενδοπαρεγχυματικό αιμάτωμα που καταλαμβάνει >30% της ισχαιμικής περιοχής με χωροκατακτητική δράση, που συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση των ασθενών με ΟΙΑΕΕ [32]. Επίσης το 2% των ασθενών που έλαβαν Εθ επιπλάκησαν με την

Εικόνα 5. Προτεινόμενο νευροαπεικονιστικό πρωτόκολλο χωρίς τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής αιμάτωσης (perfusion imaging)



Πρωτόκολλο θεραπείας χωρίς τη χρήση Perfusion Imaging. Ως τις 6 ώρες το πρωτόκολλο περιλαμβάνει διενέργεια CT και CTA. Η ΕΘ με αιτεπλάση είναι δυνατή ως τις 4,5 ώρες με τα καθιερωμένα κριτήρια που καταγράφονται στο φύλλο οδηγιών της αιτεπλάσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ χωρίς LVO, ενώ η εκτός ενδείξεων (off-label) χρήση της τεκτεπλάσης προτείνεται σε ασθενείς με ΟΙΕΕ σε έδαφος LVO. Σε περίπτωση ασθενών με wake up stroke ή ασθενών που προσέρχονται εντός 6-24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων το πρωτόκολλο περιλαμβάνει διενέργεια MRI/MRA ώστε αν δεν υπάρχει LVO στις ακολουθίες Time-of-Flight (TOF) να χορηγηθεί ΕΘ με αιτεπλάση με βάση τα κριτήρια της μελέτης WAKE UP. Αν υπάρχει LVO στις ακολουθίες TOF οι ασθενείς υποβάλλονται σε ΜΘ σύμφωνα με τα κριτήρια της DAWN.

εκδήλωση συμπτωματικής ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σύγκριση με 0.4% στην ομάδα ελέγχου αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0.15$). Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι παρά την αύξηση των ενδοκράνιων αιμορραγιών η ΕΘ συσχετίστηκε με καλύτερη κλινική έκβαση εντός των 3 πρώτων μηνών από την εκδήλωση του ΟΙΑΕΕ όπως αυτό ποσοτικοποιήθηκε σε διάφορες κλίμακες. Με άλλα λόγια η μελέτη WAKE UP ήταν θετική και ως προς τα πρωτεύοντα και ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Ένα κλινικό περιστατικό ασθενούς με wake up stroke το οποίο αντιμετωπίστηκε από την ομάδα μας με ΕΘ με βάση το ανωτέρω πρωτόκολλο παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Το παρόν και το μέλλον των οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης των ασθενών με ΟΙΑΕΕ

Αναλύοντας τις πρόσφατες κλινικές μελέτες επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ, οι οποίες επεκτείνουν τα χρονικά παράθυρα θεραπείας με τη χρήση τεχνικών σύγχρονης νευροαπεικόνισης καταλήγουμε σε δυο βασικές διαπιστώσεις, μία αναμενόμενη και μία απροσδόκητη. Αφενός ήταν ίσως αναμενόμενο ότι η επαναιμάτωση του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορεί να επιφέρει κλινικά οφέλη πέραν του χρονικού ορίου των 4.5 ωρών για την ΕΘ και των 6 ωρών για τη ΜΘ. Αφετέρου όμως, έκπληξη

προκαλεί η ύπαρξη μιας υποομάδας ασθενών με καλή παράπλευρη κυκλοφορία που δύναται να αποκομίσει το ίδιο κλινικό όφελος από τη ΜΘ στις 16 ή 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων σε σχέση με αυτούς που θα υποβληθούν σε θεραπεία ως τις πρώτες 6 ώρες. Με βάση τα δεδομένα των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης περνάμε σε μια νέα περίοδο επιλογής ασθενών με ΟΙΑΕΕ για οξείες θεραπείες επαναιμάτωσης με κριτήριο όχι πλέον κάποια αυθαίρετα χρονικά όρια αλλά με γνώμονα τη βιωσιμότητα του ισχαιμούντος εγκεφαλικού παρεγχύματος και το ρόλο της έκτασης της ηυκοφωτικής ζώνης προς την έκταση του ισχαιμικού πυρήνα.

Οι επιπτώσεις αυτής της επανάστασης στη θεραπεία των ΟΙΑΕΕ είναι πολυεπίπεδες [33]. Η επέκταση του **χρονικού παραθύρου της ΕΘ στις 9 ώρες και της ΜΘ στις 24 ώρες** σε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ που διατηρούν σημαντικό βαθμό υγιούς εγκεφαλικού παρεγχύματος στα πλαίσια ικανοποιητικής παράπλευρης κυκλοφορίας, μας δίνει τη δυνατότητα να προσφέρουμε τις θεραπείες αυτές σε σημαντικό αριθμό ασθενών με ΟΙΑΕΕ με ή χωρίς συνοδό LVO, εφόσον έχουμε πρόσβαση στις σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης. Προτεινόμενοι συνοπτικοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι με βάση τη δυνατότητα πρόσβασης σε σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης με ή χωρίς αξονική ή μαγνητική αιμάτωσης παρουσιάζονται στις Εικόνες 4 και 5. Δεύτερον, οι ασθενείς με άγνωστο χρόνο έναρξης της συμπτωματολογίας ή με wake-up stroke μπορούν πλέον να υποβληθούν στις οξείες θεραπείες επαναιμάτωσης εφόσον πληρούνται τα σχετικά απεικονιστικά κριτήρια. Κύριο μέλημα παραμένει η αναζήτηση μικρού ισχαιμικού πυρήνα και μεγάλης ηυκοφωτικής ζώνης ή αναντιστοιχία στην απεικόνιση του εμφράκτου στις ακολουθείς DWI-FLAIR μέσω των σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης. Τρίτον, οι σύγχρονες τεχνικές νευροαπεικόνισης παύουν να αποτελούν «πολυτελές ερευνητικό εργαλείο» και αναβαθμίζονται σε αναγκαία πλέον υποδομή όλων των τριτοταγών κέντρων αντιμετώπισης ασθενών με ΟΙΑΕΕ. Χωρίς τις τεχνικές αυτές νευροαπεικόνισης θα βρισκόμαστε στη δυσάρεστη θέση να δεχόμαστε ασθενείς με ΟΙΑΕΕ και βιώσιμο εγκεφαλικό παρέγχυμα οι οποίοι θα υποστούν την επέκταση του ισχαιμικού εμφράκτου με σημαντική κλινική επιδείνωση κατά τη νοσηλεία τους. Στα επόμενα χρόνια θα κριθεί η ανταπόκριση της ιατρικής κοινότητας, της πολιτείας και της ιδιωτικής πρωτοβουλίας σε αυτήν την πρωτόγνωρη πρόκληση που όμοιά της στο παρελθόν υπήρξε μόνον η ανάπτυξη δικτύου πρωτογενούς αγγειοπλαστικής για τους ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίκεντρο της προσπάθειας αυτής παραμένει η μονάδα ΑΕΕ γύρω από την οποία αναπτύχθηκαν με επιτυχία στο εξωτερικό όλες οι σύγχρονες θεραπείες επαναιμάτωσης τόσο στο καθιερωμένο αλλά και στο προσφάτως παρατεταμένο χρονικό παράθυρο. Η ανάπτυξη των μονάδων ΑΕΕ τόσο στο δημόσιο όσο και στον ιδιωτικό

τομέα αποτελεί τη μεγαλύτερη σύγχρονη πρόκληση της Αγγειακής Νευρολογίας στην πατρίδα μας. Οι έλληνες νευρολόγοι σε αντιστοιχία με τις προσπάθειες των συναδέλφων τους στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη καλούνται να ανταποκριθούν ουσιαστικά στις σύγχρονες προκλήσεις και να ηγηθούν της συλλογικής προσπάθειας καθιέρωσης των οξέων θεραπειών επαναιμάτωσης σε παρατεταμένο χρονικό παράθυρο συντονίζοντας την προσπάθεια άλλων σχετικών ιατρικών ειδικοτήτων (επεμβατικών νευροακτινολόγων, νευροχειρουργών, καρδιολόγων, ακτινολόγων και παθολόγων) προνοσοκομειακού και νοσηλευτικού προσωπικού προς όφελος των ασθενών με ΟΙΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

1. Tsigoulis G, Safouris A, Krogias C, Arthur AS, Alexandrov AV. Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence. *Expert Rev Neurother* 2016;16:527-34.
2. Tsigoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:845-64.
3. Γεώργιος Τσιβγούλης, Αθηνά Μήτσογλου, Μαρία Φιλαμουρίδου, et al. Ενδοφλέβια θρομβόλυση στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ: Από τη θεωρία στην πράξη. *Νευρολογία* 21: 4-2012, 17-35.
4. Li X, Ling L, Li C, et al. Efficacy and safety of desmoteplase in acute ischemic stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6667.
5. Tsigoulis G, Katsanos AH, Alexandrov AV. Reperfusion therapies of acute ischemic stroke: potentials and failures. *Front Neurol.* 2014 Nov 3;5:215.
6. Tsigoulis G, Safouris A, Katsanos AH, et al. Mechanical thrombectomy for emergent large vessel occlusion: a critical appraisal of recent randomized controlled clinical trials. *Brain Behav* 2016;6:e00418.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-88.
8. Tsigoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Advanced Neuroimaging in Stroke Patient Selection for Mechanical Thrombectomy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;49:3067-3070.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 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* 2018;49:e46-e110.
10. Albers GW. Use of Imaging to Select Patients

- for Late Window Endovascular Therapy. *Stroke* 2018;49:2256-2260.
11. Rudkin S, Cerejo R, Tayal A, et al. Imaging of acute ischemic stroke. *Emerg Radiol.* 2018;25:659-672.
 12. Austein F, Riedel C, Kerby T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke* 2016;47:2311-7.
 13. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379:611-622.
 14. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al; STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-86.
 15. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21.
 16. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke* 2018;49:768-771
 17. Goyal M, Jadhav AP. Denominator fallacy revisited. *J Neurointerv Surg* 2017;9:915-916.
 18. Gilgen MD, Klimek D, Liesirova KT, et al. Younger Stroke Patients With Large Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesions May Benefit From Endovascular Treatment. *Stroke* 2015;46:2510-6.
 19. Efficacy and Safety of Thrombectomy in Stroke With Extended Lesion and Extended Time Window (Tension). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03094715*
 20. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
 21. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018;49:1015-1017.
 22. Katsanos AH, Tsivgoulis G. Is intravenous thrombolysis still necessary in patients who undergo mechanical thrombectomy? *Curr Opin Neurol* 2019;32:3-12.
 23. Tsivgoulis G, Kargiotis O, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. *Expert Rev Neurother* 2017;17:819-837.
 24. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke* 2018;49:232-235.
 25. Tanswell P, Modi N, Combs D, Danays T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(15):1229-45.
 26. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
 27. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781-788.
 28. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, Kalladka D, Moreton FC, Siddiqui A, Ford I, Muir KW. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol* 2015;14:368-76.
 29. Campbell BC, Mitchell PJ, Churilov L, et al; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378:1573-1582.
 30. Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al; EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke* 2012;7:74-80.
 31. Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, et al. Diffusion-weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:972-7.
 32. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-35.
 33. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018;392:1247-1256.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΕΚΤΟΜΗ

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ «ΜΟΝΑΔΑ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ» ΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΜΠΟΧΟΥΜ, ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Χαλούδης-Ιακωβίδης Παναγιώτης^{1,2}, Cevik Bilal³, Hoepner Robert^{1,2}, Πανπά Βαϊά¹, Κατσάνος Αριστείδης^{1,4}, Carsten Lukas⁵, Gold Ralf¹, Κρόγιας Χρήστος¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ruhr

² Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Insepspital

³ Τμήμα Ανασθησιολογίας, Πανεπιστήμιο Ruhr

⁴ Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

⁵ Τμήμα Νευροακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Ruhr

Περίληψη

Εισαγωγή: Η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης (ΕΦΘ) και της μηχανικής θρομβεκτομής (ΜΧΘ) στα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Συνεπώς, έχουν περιγραφεί διαδικαστικά μέτρα που μειώνουν τον χρόνο από την προσέλευση του ασθενούς έως την χορήγηση της ΕΦΘ («Door-to-needle» – DtN). Δοκιμάσαμε την εφαρμοσιμότητα τέτοιων καλά περιγεγραμμένων διαδικαστικών αλλαγών σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Γερμανίας. Παράλληλα περιγράφουμε την επιπλέον προσπάθεια εφαρμογής αλλαγών σε πρωτόκολλο μηχανικής θρομβεκτομής με σκοπό τη μείωση του χρόνου «Door-to-Groin Puncture» (DtG).

Μέθοδος: Το υπάρχον πρωτόκολλο αντιμετώπισης ΑΕΕ στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο St. Josef-Hospital του Bochum αξιολογήθηκε και αναδομήθηκε εντός τεσσάρων μηνών με στόχο τη μείωση του χρόνου (DtN) και (DtG). Μεταξύ άλλων, εφαρμόσαμε τις ακόλουθες βασικές αλλαγές:

- Ενημέρωση του τμήματος επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) από τον προνοσοκομειακό ιατρό ή από τους διασώστες του ΕΚΑΒ αντίστοιχα.
- Απευθείας ενημέρωση του προσωπικού του αξονικού τομογράφου και του αναισθησιολόγου από την ομάδα του ΤΕΠ για την άφιξη του ασθενή.
- Άμεση μέτρηση της τιμής INR μέσω φορητής συσκευής στο ΤΕΠ («Point of Care measurement»).
- Εφαρμογή της ΕΦΘ στην αίθουσα του αξονικού τομογράφου.

Στη συνέχεια συγκρίναμε το μητρώο των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΕΦΘ και ΜΧΘ τους 11 μήνες μετά την εφαρμογή αυτών των μέτρων με τα δεδομένα ασθενών των δύο προηγούμενων χρόνων.

Αποτελέσματα: 76 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ΕΦΘ ή/και ΜΧΘ τους 11 μήνες μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου ενώ 129 τα δύο χρόνια πριν την εφαρμογή. Ο μέσος χρόνος DtN μειώθηκε από 53 ± 20 σε 36 ± 16 λεπτά. Το ποσοστό των ασθενών με DtN ≤ 30 min αυξήθηκε από 7.9% σε 44.8%. Επιπλέον ο μέσος χρόνος DtG για ΜΧΘ μειώθηκε από 86 ± 36 σε 72 ± 25 λεπτά. Το ποσοστό των ασθενών με DtG ≤ 60 min αυξήθηκε από 18.1% σε 34.5%.

Συμπεράσματα: Καταφέραμε να αναδείξουμε την δυνατότητα ενός βελτιστοποιημένου μοντέλου ΕΦΘ εντός τεσσάρων μηνών. Επιπλέον αναδείξαμε τα αποτελέσματα των μέτρων αυτών στην μείωση του χρόνου DtG για ΜΧΘ. Με την συνεργασία των εξωνοσοκομειακών Ιατρών, του ΤΕΠ και της Stroke Unit πετύχαμε ταχύτερη εφαρμογή ΕΦΘ και ΜΧΘ. Οι περιγραφές διαδικαστικών αλλαγών ως προς την βελτιστοποίηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων οξείας αντιμετώπισης ΑΕΕ από κλινικές του εξωτερικού, μπορούν να μεταφερθούν επιτυχώς και σε άλλες χώρες.

Λέξεις ευρετηρίου: Καθυστερήσεις, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοφλέβια θρομβόλυση, μηχανική θρομβεκτομή, χρόνος door-to-needle, χρόνος door-to-groin

FAST APPLICATION OF PROCEDURAL MEASURES TO REDUCE INPATIENT DELAYS FOR INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND MECHANICAL THROMBECTOMY

EXPERIENCE FROM THE STROKE UNIT AT UNIVERSITY OF BOCHUM, GERMANY

Chaloulos-Iakovidis Panagiotis^{1,2}, Cevik Bilal³, Hoepner Robert^{1,2}, Pappa Vaia¹, Katsanos Aristeidis^{1,4}, Lukas Carsten⁵, Gold Ralf, Krogias Christos¹

¹ Neurological Clinic, University of Ruhr

² Neurological Clinic, University Hospital Inselfpital

³ Department of Anesthesiology, University of Ruhr

⁴ 2nd Neurological Clinic, National Kapodistrian University of Athens, Medical School, «Attikon» University Hospital

⁵ Department of Neuroscience, University of Ruhr

Abstract

Introduction: The efficacy of intravenous thrombolysis (IVT) and mechanical thrombectomy (MT) in ischemic stroke is decreasing over time from symptoms onset. Therefore, a number of studies describe measures that reduce time from patient arrival to IVT («Door-to-needle» – DtN). We tested the applicability of such well-described procedural changes in a German university hospital. We also describe our effort to implement changes to a mechanical thrombectomy protocol in order to reduce «Door-to-Groin Puncture» (DtG) time.

Methods: The existing stroke treatment protocol at the St.Josef University Hospital in Bochum was evaluated and restructured within four months in order to reduce (DtN) and (DtG) time. Among other measures, we implemented the following basic changes:

- Prenotification of the Emergency Department through the pre-hospital physician or the paramedic, respectively.
- Emergency Department Team informs directly the staff of the CT scanner and the anesthetist about the arrival of the patient.
- Measurement of the INR value through a portable device in the ED («Point of Care measurement»).
- Application of IVT (bolus rtPA) in the CT scan room.

We then compared the registry of patients treated with IVT and/or MT the first 11 months after the implementation of these measures to patient data from the previous two years.

Results: 76 patients were treated with IVT and / or MT the first 11 months after the application of the new protocol and 129 the 2 years before the implementation of the changes. The mean DtN time was reduced from 53 ± 20 to 36 ± 16 minutes. The percentage of patients with $DtN \leq 30$ min increased from 7.9% to 44.8%. In addition, the mean DtG for MT was reduced from 86 ± 36 to 72 ± 25 minutes. The percentage of patients with $DtG \leq 60$ min increased from 18.1% to 34.5%.

Conclusions: We highlighted the potential of applying an optimized IVT model within four months. In addition, we proved the effect of these measures in reducing DtG time for MT. With the collaboration of out-of-hospital doctors, the Emergency Department and the Stroke Unit we achieved faster application of IVT and MT. Therefore we conclude that procedural changes for the optimization of acute stroke treatment protocols, described by foreign clinics, can be successfully transferred to other countries.

Key words: Delay, stroke, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, door-to-needle time, door-to-groin time

Εισαγωγή

Ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την έναρξη της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και της μηχανικής θρομβεκτομής, παίζει καθοριστικό ρόλο στην πιθανότητα αποτελεσματικής επαναιμάτωσης του αγγείου και στην κλινική πορεία του ασθενούς [1-5].

Η φράση «time is brain» («ο χρόνος είναι εγκέφαλος») χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην αντιμετώπιση των οξέων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΙΑΕΕ) και αναφέρεται στο γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα των θεραπειών επαναιμάτωσης (ΕΦΘ, ΜΧΘ) εξαρτάται άμεσα από τον χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την θεραπεία. Ο αναγκαίος αριθμός αρρώστων για θεραπευτική επιτυχία («number needed to treat» – NNT), δηλαδή την επίτευξη λειτουργικής ανεξαρτησίας στους 3 μήνες (σκορ 0-2 στην τροποποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της αναπηρίας κατά Rankin), για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ΕΦΘ μέσα στα πρώτα 90 λεπτά είναι 4,5 ενώ αυτός διπλασιάζεται για τους ασθενείς στο διάστημα μεταξύ 90 και 180 λεπτών και φτάνει στο 14.1 για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται μεταξύ 180 και 270 λεπτών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (2). Αντίστοιχα και η ενδοαγγειακή θεραπεία με προεξάρχουσα την μηχανική θρομβεκτομή είναι άμεσα εξαρτώμενη από τον χρόνο. Έτσι, σε μία μετανάλυση των 5 κύριων κλινικών μελετών που απέδειξαν την κλινική χρησιμότητα της μηχανικής θρομβεκτομής στην απόφραξη μεγάλων αγγείων, η πιθανότητα για καλή πρόγνωση (εκφρασμένη ως λόγος πιθανοτήτων/odds ratio) ήταν 2,79 για ασθενείς που αντιμετωπίζονται τις πρώτες τρεις ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ενώ μειώνεται σε 1,98 για αυτούς που αντιμετωπίστηκαν εντός 6 ωρών (6). Σύμφωνα με τους Meretoja και συνεργάτες, ακόμα και μείωση ενός λεπτού του χρόνου DtG μέχρι την ΜΧΘ μπορεί να «χαρίσει» στον ασθενή κατά μέσο όρο 4,2 μέρες υγιούς ζωής (7).

Στην βιβλιογραφία των ΑΕΕ έχουν περιγραφεί πολυάριθμα διαδικαστικά μέτρα και μοντέλα με στόχο την μείωση των ενδοσσοκομειακών καθυστερήσεων για ΕΦΘ (8-10). Το γνωστότερο από αυτά είναι το μοντέλο του Helsinki (8), με μέσους χρόνους DtN 20 λεπτών. Το μοντέλο αυτό αναπτύχθηκε σε διάρκεια μεγαλύτερη από μια δεκαετία και αποτελείται από 12 μέτρα με στόχο την ελαχιστοποίηση των νοσοκομειακών καθυστερήσεων.

Στην παρούσα μελέτη ερευνούμε την εφαρμοσιμότητα τέτοιων καλά περιγεγραμμένων αλληλαγών στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο St. Josef-Hospital του Μπόχουμ. Επίσης περιγράφουμε για πρώτη φορά την προσπάθεια εφαρμογής αλληλαγών σε πρωτόκολλο μηχανικής θρομβεκτομής με στόχο την μείωση του χρόνου «Door-to-Groin».

Μέθοδος

Βάση δεδομένων, ασθενείς

Η παρούσα προοπτική μελέτη βασίζεται στη βάση δεδομένων ασθενών με ΑΕΕ του πανεπιστημιακού St-Josef Hospital, Ruhr University Bochum, μία βάση δεδομένων διαδοχικών εισαγωγών ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ. Συγκεκριμένα για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ασθενών από τον Απρίλιο του 2014 μέχρι και τον Μάρτη του 2017. Οι χρόνοι DtN και DtG είναι επίσης καταγεγραμμένοι διαδοχικά και χωρίς ελλείψεις. Συλλέξαμε δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλλο) και κλινικά χαρακτηριστικά (κλίμακα αξιολόγησης βαρύτητας ΑΕΕ (NIHSS) κατά την εισαγωγή και κατά το εξιτήριο, αιτιολογία σύμφωνα με τα κριτήρια TOAST, εντοπισμός της ισχαιμίας, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, βασικές εργαστηριακές τιμές κατά την εισαγωγή).

Νέο πρωτόκολλο – Μέτρα για την μείωση των καθυστερήσεων

Αφού μελετήσαμε τη σύγχρονη βιβλιογραφία που αφορά αποτελεσματικά μοντέλα εφαρμογής ΕΦΘ (8,9,11) αλλή και με το βλέμμα στραμμένο στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συστήματος υγείας της Γερμανίας και του συγκεκριμένου νοσοκομείου εφαρμόσαμε τις ακόλουθες αλλαγές:

Α) Πριν την έλευση του ασθενούς: Οι προνοσοκομειακοί ιατροί και οι διασώστες εκπαιδεύονται με στόχο να αντιμετωπίζουν κάθε ασθενή με συμπτώματα που υποδεικνύουν οξύ ΑΕΕ σε θεραπευτικό παράθυρο (<6 ώρες μετά την έναρξη), καθώς και αυτούς με ασαφή ώρα έναρξης συμπτωμάτων, σαν επείγον περιστατικό πρώτης προτεραιότητας. Οι παραπάνω ενημερώνουν μέσω ειδικής γραμμής (ξεχωριστός αριθμός τηλεφώνου) άμεσα την ομάδα του τμήματος επειγόνων περιστατικών (ΤΕΠ) για την αναμενόμενη έλευση του ασθενούς και δίνουν πληροφορίες για το ιστορικό του ασθενούς στον υπεύθυνο νευρολόγο ήδη πριν από την έλευση του στο νοσοκομείο.

Με την σειρά της η ομάδα του ΤΕΠ οφείλει να ενημερώσει το προσωπικό στον Αξονικό τομογράφο για την άφιξη του ασθενούς, ώστε αυτός να παραμείνει, ει δυνατόν, ελεύθερος προς αποφυγή καθυστερήσεων. Ταυτόχρονα ενημερώνονται και ο εφημερεύων αναισθησιολόγος, ο επεμβατικός ακτινολόγος αλλή και η καμπίνα της αγγειογραφίας για την περίπτωση που ο ασθενής έχει ένδειξη για μηχανική θρομβεκτομή.

Β) Με την έλευση του ασθενούς: Ο Ασθενής παραλαμβάνεται από τον εφημερεύοντα νευρολόγο στη πόρτα του νοσοκομείου αμέσως κατά την έλευσή του. Στη συνέχεια μεταφέρεται στην αίθουσα ανάνηψης όπου πραγματοποιείται γρήγορη και εστιασμένη λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση ενώ παράλληλα το νοσηλευτικό προσωπικό κάνει αιμοληψία, τοποθετεί φλεβικές γραμμές (κατά προτίμηση δύο), χορηγεί γα-

στροπποστασία (40mg Pantoprazol ενδοφλεβίως) και τοποθετεί ουροκαθετήρα, ενώ γίνεται άμεση μέτρηση INR με φορητή συσκευή μέτρησης point-of-care testing (CoaguCheck). Τα παραπάνω βήματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 10 λεπτά σε διάρκεια. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ταχεία μεταφορά του ασθενούς στον αξονικό τομογράφο.

Γίνεται άμεση εκτίμηση της Αξονικής Τομογραφίας (ΑΤ) του ασθενούς ενώ αποφεύγονται οι περιττές ακολούθιες (π.χ. CT-Perfusion) όταν αυτές δεν συνεισφέρουν στην λήψη θεραπευτικής απόφασης. Σε αυτή τη διαδικασία εκτός από τον Ακτινολόγο είναι παρόντες και ο εφημερεύων Νευρολόγος όπως και ο Αναισθησιολόγος, έτσι ώστε να μην υπάρχει καθυστέρηση σε οποιαδήποτε θεραπευτική διαδικασία. Εάν υπάρχει ένδειξη για ΕΦΘ αυτή χορηγείται μέσα στον ΑΤ και κατά προτίμηση ήδη πριν την εκτέλεση την Αξονικής Αγγειογραφίας ώστε να εξοικονομηθούν αυτά τα λίγα λεπτά που διαρκεί η αγγειογραφία.

Σε περίπτωση απόφραξης μεγάλου αγγείου ο ασθενής μεταφέρεται απευθείας στην καμπίνα αγγειογραφίας όπου ξεκινά χωρίς καθυστερήσεις η μηχανική θρομβεκτομή αφού όπως εξηγήσαμε παραπάνω ο αναισθησιολόγος και ο επεμβατικός ακτινολόγος βρίσκονται ήδη σε ετοιμότητα. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ένδειξη για ΜΧΘ ο ασθενής μεταφέρεται άμεσα στην ειδική μονάδα ΑΕΕ (Stroke Unit).

Ορισμός «ιδανικών» χρόνων για το St. Josef-Hospital: Αφού μελετήσαμε τη σύγχρονη βιβλιογραφία που αφορά αποτελεσματικά μοντέλα εφαρμογής ΕΦΘ (8,9,10) αλληλά και με το βλέμμα στραμμένο στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συστήματος υγείας της Γερμανίας και του συγκεκριμένου νοσοκομείου ορίσαμε τους στόχους του νέου πρωτοκόλλου ως εξής: 1) Χρόνος από την έλευση του ασθενούς μέχρι την πρώτη επαφή με τον Νευρολόγο: ιδανικά μηδενικός, μέγιστος χρόνος: 5 λεπτά. 2) χρόνος μέχρι την απεικόνιση < 10 λεπτά. 3) Door to needle time < 30 λεπτά. 4) Door to groin time < 60 λεπτά.

Στατιστική ανάλυση: πραγματοποιήθηκε μονοπαγοντική σύγκριση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία επαναιμάτωσης πριν και μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου με τις εξής στατιστικές δοκιμασίες: Fisher Test για τις κατηγορικές μεταβλητές, Whitney-Mann-U-Test για τις μη κανονικές συνεχείς ή διατεταγμένες μεταβλητές και το Welsch's t-test για ανεξάρτητα δεδομένα με κανονική κατανομή.

Αποτελέσματα

Κατά την διάρκεια της περιόδου παρατήρησης, 205 (13.9%) από συνολικά 1478 εισερχόμενους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ έλαβαν ειδική αγωγή επαναστραγγιστικής. 129 ασθενείς έλαβαν ΕΦΘ ή/και ΜΧΘ τα δύο χρόνια πριν την εφαρμογή του πρωτοκόλλου, ενώ 76 ασθενείς στους 11 μήνες μετά την εφαρμογή του. Η συχνότητα των ασθενών οι οποίοι αντιμετωπί-

στηκαν με επαναστραγγιστική αγωγή αυξήθηκε από 5,4 τον μήνα σε 6,3.

Οι δύο ομάδες σύγκρισης, πριν και μετά την αλληλαγή πρωτοκόλλου δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους (Πίνακας 2). Συγκεκριμένα η μέση ηλικία πριν και μετά το νέο πρωτόκολλο είναι $73,8 \pm 12$ και $74,8 \pm 14$ αντίστοιχα, το ποσοστό ανδρών 52,1% στην πρώτη ομάδα και 53,6% στην δεύτερη. Ομοίως η αναλογία ασθενών που αντιμετωπίστηκαν εντός του κανονικού ωραρίου (08:00 έως 16:00) δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές (41,2% και 39,4%). Το μέσο NIHSS Score κατά την εισαγωγή μετά την αλληλαγή του πρωτοκόλλου είναι σημαντικά μικρότερο ($14 \pm 6,2$ και $10 \pm 6,8$ αντίστοιχα).

Μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου ο μέσος χρόνος DtN μειώθηκε από 53 ± 20 σε 36 ± 16 λεπτά. Το ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν εντός 30 λεπτών από την έλευση του νοσοκομείου ($DtN \leq 30min$) αυξήθηκε από 7.9% σε 44.8%. Επιπλέον ο μέσος χρόνος DtG για ΜΧΘ μειώθηκε από 86 ± 36 σε 72 ± 25 λεπτά. Το ποσοστό των ασθενών με $DtG \leq 60min$ αυξήθηκε από 18.1% σε 34.5% (Πίνακας 2). Η θνητότητα εντός 30 ημερών μειώθηκε από 9,3% σε 7,8%, χωρίς να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα.

Συμπτωματική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία σύμφωνα με τον ορισμό της SITS-MOST (12) παρουσιάστηκε σαν επιπλοκή σε 3,1% των ασθενών πριν την αλληλαγή του πρωτοκόλλου σε σύγκριση με 2,6% των ασθενών μετά την αλληλαγή. Χορηγήσαμε ενδοφλέβια θρομβόλυση σε έξι (4,6%) ασθενείς που τελικά διαγνώστηκαν με μιμητές εγκεφαλικής ισχαιμίας (Stroke mimics) πριν την αλληλαγή και σε τέσσερις (5,2%) ασθενείς μετά την αλληλαγή.

Συζήτηση

Εντός λίγων μηνών επιτεύχθηκε ο σχεδιασμός και η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου θρομβόλυσης και θρομβεκτομής που μείωσε το μέσο χρόνο DTN από 53 ± 20 σε 36 ± 16 και το χρόνο DTG από 86 ± 36 σε 72 ± 25 .

Το παραπάνω επιτεύχθηκε με ελάχιστο οικονομικό κόστος, και βασίστηκε κυρίως σε αναδιοργάνωση και βελτίωση ήδη υπάρχοντων βημάτων και διαδικασιών του νοσοκομείου. Το μοναδικό επιπλέον κόστος ήταν η αγορά συσκευής Point of Care για την μέτρηση του INR (710 ευρώ κόστος απόκτησης της συσκευής συν περίπου 3 ευρώ για κάθε μέτρηση).

Σχετικά με τους χρόνους DtN στην ΕΦΘ το μοντέλο εφαρμόστηκε χωρίς διαφορές εντός και εκτός του κανονικού ωραρίου του νοσοκομείου. Αντιθέτως παρατηρήθηκε μία καθυστέρηση στους χρόνους DtG στους ασθενείς που λάβανε ΜΧΘ εκτός κανονικού ωραρίου (13). Η διαφορά αυτή οφείλεται στην παρουσία του αναισθησιολόγου στον ΑΤ μόνο κατά το κανονικό

Πίνακας 1. Σύνοψη των σημαντικότερων αλλαγών που εφαρμόστηκαν στο νέο (Απρίλιος 2016) πρωτόκολλο ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και μηχανικής θρομβεκτομής του νοσοκομείου St. Josef-Hospital.

Νέο πρωτόκολλο Θρομβόλυσης/Θρομβεκτομής St. Josef-Hospital (Απρίλιος 2016)	
Πριν την έλευση του ασθενούς:	
1) Εκπαίδευση προνοσοκ. ιατρών και διασωστών: ΑΕΕ σαν πρώτη προτεραιότητα	
2) Ενημέρωση του Τ.Ε.Π. από προνοσοκομειακό ιατρό/διασώστη για την έλευση του ασθενή & σύντομο ιστορικό	
3) Ενημέρωση Α.Τ. και εφημ. αναισθησιολόγου πριν την έλευση του ασθενούς	
4) Η αίθουσα Α.Τ. και η καμπίνα επεμβατικής αγγειογραφίας σε ετοιμότητα	
Με την έλευση του ασθενούς:	
5) Παραλαβή ασθενούς στην πόρτα από εφημ. νευρολόγο	
6) Ασθενής στην αίθουσα ανάνηψης, στοχευμένο ιστορικό και κλ. εξέταση με NIHSS (10 λεπτά)	
7) μέτρηση INR με φορητή συσκευή point-of-care testing (CoaguCheck)	
8) Έλευση ασθενή στον ΑΤ (<15 λεπτά), ταχεία εκτίμηση Α.Τ. / όχι περιττές ακολουθίες	
9) Ιδανικά: εφημ. Αναισθησιολόγος και επεμβ. Ακτινολόγος παρόντες σε ετοιμότητα στον ΑΤ	
10) Bolus rt-PA στην αίθουσα του Α.Τ.	
Γενικά:	
11) Εβδομαδιαία συνάντηση για αξιολόγηση των θρομβολύσεων και θρομβεκτομών με συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.	

ΤΕΠ: τμήμα επειγόντων περιστατικών ΑΤ: αξονικός τομογράφος, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, INR: International Normalized Ratio.

Πίνακας 2. Σύγκριση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών πριν και μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου θρομβόλυσης/θρομβεκτομής

Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών			
	Παλιό Πρωτόκολλο (n = 134)	Νέο Πρωτόκολλο (n = 83)	P value
Ηλικία σε έτη (mean +/- SD)	73.8 +/-12	74.8 +/-14	0,329
Άνδρες %	52,1%	53,6%	0,753
Admission NIHSS (mean, SD)	13,8+/-6,2	10,9+/-6,3	< 0,001
Ασθενείς με θεραπεία επαναιμάτωσης (ασθενής ανά μήνα)	5,4	6,3	0,3053
% ασθενείς σε κανονικό ωράριο (08:00-16:30)	41,2%	39,4%	0,762
Θεραπεία επαναιμάτωσης σε stroke mimics %	4,6%	5,2%	0,8442
% Θνητότητα	9,3%	7,8%	0,8036
Συμπτωματική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (κατά SITS-MOST)	3,1%	2,6%	0,8474

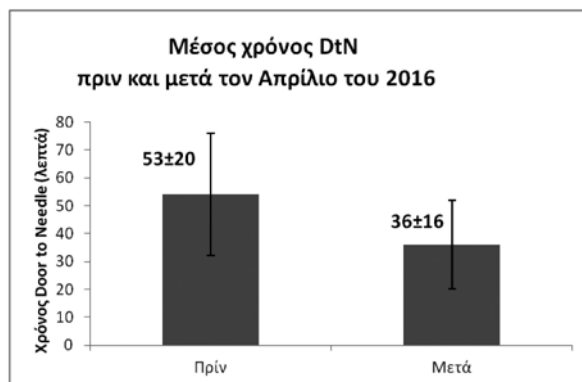
NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, Stroke mimics: μιμητές εγκεφαλικής ισχαιμίας.

ωράριο λειτουργίας, αποδεικνύοντας έτσι έμμεσα ότι η παραπάνω αλλαγή που εμπεριέχεται στο νέο πρωτόκολλο έχει σημασία και συμβολή στη βελτίωση του χρόνου DTG. Η ταχύτερη αντιμετώπιση των ασθενών δεν είχε επιπτώσεις στην σωστή επιλογή τους, μιας και δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των μιμητών εγκεφαλικής ισχαιμίας. Επίσης, δεν παρουσιάστηκε αύξηση της θνητότητας και των επιπλοκών (πίνακας 2). Η αύξηση του ποσοστού των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ που αντιμετωπίστηκαν με αγωγή επαναιμάτωσης στο

νοσοκομείο μας μετά την αλλαγή του πρωτοκόλλου αναδεικνύει την παγκόσμια τάση να αντιμετωπίζονται όλο και περισσότεροι ασθενείς με θεραπείες επαναιμάτωσης (11). Επιπλέον η μείωση των χρόνων DtN και DtG ίσως επέτρεψε να αντιμετωπιστούν κάποιοι ασθενείς που με το παλιό πρωτόκολλο να βρίσκονταν εκτός θεραπευτικού παραθύρου.

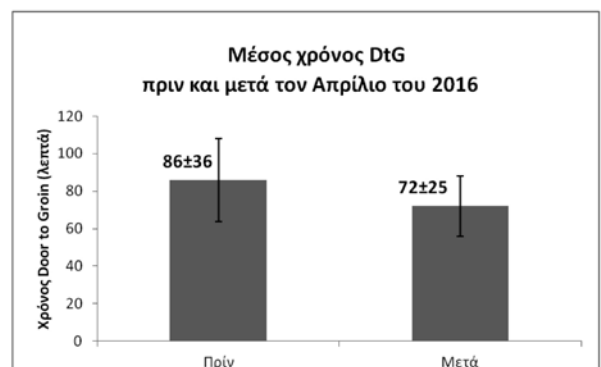
Η εμπειρία μας δείχνει ότι η έλλειψη ενός αξιόπιστου ατομικού αναμνηστικού, προπαντός σχετικά με την έναρξη των συμπτωμάτων και την λήψη αντιπηκτικών

Γράφημα 1. Μέσος χρόνος DNT για ενδοφλέβια θρομβόλυση σε λεπτά πριν και μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου (Mean+/-SD) $p < 0,001$



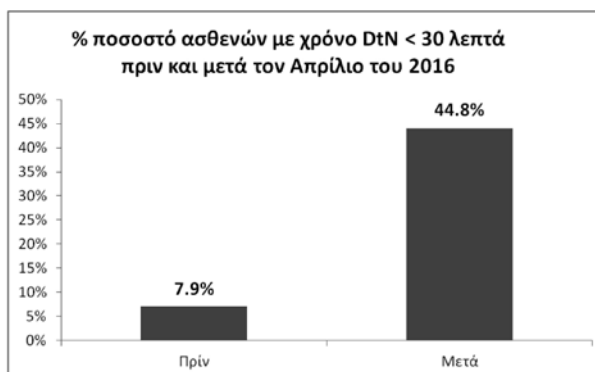
DNT: Door to needle.

Γράφημα 2. Μέσος χρόνος DNT για μηχανική θρομβεκτομή σε λεπτά πριν και μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου (Mean+/-SD) $p = 0,484$



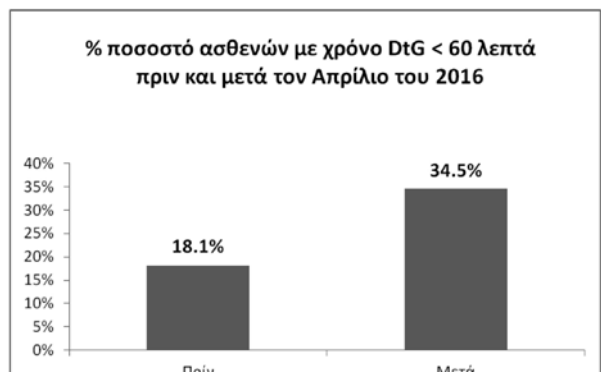
DTG: Door to groin.

Γράφημα 3. Ποσοστό % των ασθενών με χρόνο DNT για μηχανική θρομβεκτομή < 30 λεπτά πριν και μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου: $p < 0,001$



DNT: Door to needle.

Γράφημα 4. Ποσοστό % των ασθενών με χρόνο DtG για μηχανική θρομβεκτομή < 60 λεπτά πριν και μετά την εφαρμογή του νέου πρωτοκόλλου $p = 0,0401$



DTN: Door to groin.

φαρμάκων, ήταν ίσως η κύρια αιτία σημαντικών καθυστερήσεων. Η ενημέρωση του ΤΕΠ από τον προνοσοκομειακό Ιατρό πριν την έλευση του ασθενούς ήταν πολύ αποτελεσματική. Η εμπειρία μας έδειξε ότι σε αυτό το βήμα, για να κερδηθεί ο μέγιστος δυνατός χρόνος, πρέπει να ληφθούν οι δυνατόν περισσότερες και ακριβέστερες πληροφορίες πριν την έλευση του ασθενούς. Το παραπάνω επιτρέπει στον εφημερεύοντα νευρολόγο να αναζητήσει το ιστορικό του ασθενούς στο ηλεκτρονικό αρχείο του νοσοκομείου, να ενημερώσει την ομάδα του ΑΤ και τον εφημερεύοντα αναισθησιολόγο, και σε κάποιες περιπτώσεις να έρθει σε επαφή με τον οικογενειακό Ιατρό του ασθενούς για να συλλέξει επιπλέον πληροφορίες, αν αυτό είναι απαραίτητο. Παρ' όλα αυτά οι πληροφορίες που θα συλλέξει και θα μεταφέρει ο προνοσοκομειακός γιατρός ή ο διασώστης του ΕΚΑΒ αντίστοιχα σε καμία περίπτωση

δεν αντικαθιστούν την λήψη ιστορικού από τον ίδιο τον νευρολόγο, αλλά χρησιμεύουν όπως προαναφέρθηκε για την εξασφάλιση ποιότητας χρόνου προετοιμασίας αλλά και για την σωστότερη διαλογή (Triage) των ασθενών.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι εκτός από την εφαρμογή ήδη περιγεγραμμένων βημάτων για την βελτίωση των χρόνων DtN για την ενδοφλέβια θρομβόλυση, εφαρμόσαμε μέτρα για την μείωση των χρόνων DtG για μηχανική θρομβεκτομή. Την περίοδο αλλαγής του πρωτοκόλλου μηχανικής θρομβεκτομής στο νοσοκομείο μας δεν υπήρχαν δημοσιευμένες μελέτες που να προτείνουν τις ίδιες ή παρόμοιες αλλαγές. Όπως φαίνεται στην παρούσα μελέτη αλλά και από άλλη μελέτη της ομάδας μας (13) τα μέτρα αυτά ήταν αποτελεσματικά αφού μείωσαν το χρόνο DtG κατά 20 λεπτά. Έτσι ευελπιστούμε αυτά να φανούν χρή-

σιμα σε ομάδες που θέλουν με την σειρά τους να βελτιώσουν το πρωτόκολλο αντιμετώπισης ΑΕΕ στο νοσοκομείο τους.

Η μελέτη μας έχει τους εξής περιορισμούς:

Αρχικά σε μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιείται με το μοντέλο «πριν και μετά» δεν μπορούμε να αποκλείσουμε άλλους εξωτερικούς παράγοντες που αλληλάζουν με το πέρασμα του χρόνου και επηρέασαν το αποτέλεσμα της μελέτης. Παρ' όλα αυτά αναφέρουμε ότι δεν παρατηρήσαμε κάποια σημαντική εξωτερική αλληλαγή που να επηρεάσει τους χρόνους αντιμετώπισης των ΑΕΕ στο νοσοκομείο μας. Αν και οι πληθυσμοί των ασθενών πριν και μετά την αλληλαγή του μοντέλου δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους, το μέσο NIHSS Score κατά την εισαγωγή είναι αρκετά μικρότερο για τους ασθενείς που έλαβαν ειδική αγωγή επαναστραγγιστικής μετά την αλληλαγή του πρωτοκόλλου αντικατοπτρίζοντας την τάση να θρομβολύονται συχνότερα ασθενείς με μικρά έμφρακτα (Minor Strokes).

Επειδή τα μέτρα εφαρμόστηκαν σχεδόν ταυτόχρονα και πολλά από αυτά είναι αλληλοεξαρτώμενα, δεν μπορούμε να διερευνήσουμε ξεχωριστά το όφελος που αποκομίσαμε από κάθε μεμονωμένη αλληλαγή. Επίσης η μελέτη δεν ήταν εφικτό να έχει τυχαιοποιημένη μορφή ή μία ομάδα ελέγχου.

Παρόλο που θεωρούμε ότι το τελικό μοντέλο θρομβόλυσης και θρομβεκτομής του νοσοκομείου μας είναι εύκολο και γρήγορο εφαρμόσιμο, πιθανά δεν μπορεί να εφαρμοστεί «ένα προς ένα» σε όλα τα νοσοκομεία και όλα τα συστήματα υγείας.

Συνολικά αποδείχθηκε ότι οι παραπάνω αλληλαγές μπορούν να εφαρμοστούν γρήγορα και αποτελεσματικά στο Γερμανικό μοντέλο υγείας. Στην Ελλάδα, η ενδοφλέβια θρομβόλυση έχει ξεκινήσει ως θεραπευτική πρακτική σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ πριν από περίπου 15 χρόνια (14).

Επίσης συμπεράναμε ότι σημαντική μείωση στους χρόνους DtN και DtG δεν είναι δυνατή μέσω μεμονωμένων αλληλαγών αλλά αποτέλεσμα συνεχούς ανάλυσης και βελτίωσης ενός σύνθετου συστήματος που εμπεριέχει την Μονάδα ΑΕΕ, τον εφημερεύοντα νευρολόγο, το ΤΕΠ, τους εξωνοσοκομειακούς Ιατρούς και διασώστες του ΕΚΑΒ καθώς και το τμήμα του ΑΤ, τον εφημερεύοντα αναισθησιολόγο και επεμβατικό ακτινολόγο. Το γεγονός αυτό αναγνωρίζεται και από άλλες ερευνητικές ομάδες που επιχειρήσαν βελτιώσεις στο πρωτόκολλο αντιμετώπισης ΑΕΕ (8,9,10) καθώς και από Πρωτοβουλίες για την βελτίωση της αντιμετώπισης των ΑΕΕ (15,16,17).

Από την εφαρμογή των πρώτων αλληλαγών, μέχρι και σήμερα όλες οι παραπάνω ειδικότητες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ στο νοσοκομείο μας, συμμετέχουν σε μία εβδομαδιαία συνάντηση όπου αναλύονται οι θρομβολύσεις και θρομβεκτομές της προηγούμενης εβδομάδας, οι ελλείψεις, τα

λάθη και γίνονται προτάσεις για τη βελτιστοποίηση του μοντέλου.

Κατά την γνώμη μας η ποιοτική συνεργασία όλων των ειδικοτήτων (ιατρικών και μη) σαν μία ομάδα είναι ο πρωταρχικός παράγοντας επιτυχημένης αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ. Έτσι δίπλα στην φράση «time is brain» έχει κατά την γνώμη μας θέση και η φράση «team is brain».

Καταθέτοντας την δική μας εμπειρία, για να επιτευχθούν τέτοιες αλληλαγές απαιτούνται εκτός από όλα τα παραπάνω, θέληση, αισιοδοξία αλλά και επιμονή. Ακόμα και σε συστήματα υγείας με εξαιρετικούς χρόνους και υψηλής ποιότητας φροντίδα των ασθενών με ΑΕΕ οι αλληλαγές επιτεύχθηκαν σταδιακά και μετά από συνεχή και οργανωμένη προσπάθεια χρόνων ή ακόμα και δεκαετιών και δεν ήταν πάντα δεδομένες.

Παράλληλα τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται παγκοσμίως συνεχώς νέες τέτοιες προσπάθειες (βελτίωσης της φροντίδας των ασθενών με ΑΕΕ) σε διαφορετικά συστήματα υγείας, γεωγραφικές συνθήκες και διαφορετικού μεγέθους νοσοκομεία. Μάλιστα πολλές από αυτές δεν πραγματοποιήθηκαν σε ιδανικές συνθήκες «δοκιμαστικού σωλήνα» (18) και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν θετικά παραδείγματα για ομάδες ή πρωτοβουλίες που θέλουν να βελτιώσουν την φροντίδα των ασθενών στο νοσοκομείο ή στη χώρα τους.

Βιβλιογραφία

1. Saver JL (2006) Time is brain-quantified. *Stroke* 37:263-266.
2. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP et al (2004) ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-774 3.
3. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC. et al (2010) ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695-1703 4.
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E et al (2014) Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 384:1929-1935.
5. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P et al (2014) Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator-

- induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 45:2734-2738.
6. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC; HERMES Collaborators (2016); Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.
 7. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. et al (2017), Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2123-2127.
 8. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ, Kaste M. (2012), Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 2012;79:306-313.
 9. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BC. et al. (2013), Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 2013;81:1071-6.
 10. Kamal N, Smith EE, Jeerakathil T, Hill MD. Thrombolysis: improving doorto-needle times for ischemic stroke treatment – a narrative review. *Int J Stroke* (2018) 13(3):268-76. doi:10.1177/1747493017743060.
 11. Krogias C, Bartig D, Kitzrow M, Weber R, Eydling J. (2014) Trends of hospitalized acute stroke care in Germany from clinical trials to bedside. *J Neurol Sci*. 2014 Oct 15;345(1-2):202-8.
 12. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W et. Al. (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. 369(9558):275-82.
 13. Hoepner R, Weber R, Reimann G, Berger K, Kitzrow M, Fischer S. et al, (2018) Stroke admission outside daytime working hours delays mechanical thrombectomy and worsens short-term outcome *Int J Stroke*. 2018 Jan 1:1747493018790079.
 14. G. Tsivgoulis, O. Kargiotis, J. Rudolf, A. Komnos, A. Tavernarakis, T. Karapanayiotides, J. et al.(2018) Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*.11; 2018PMC6048606.
 15. American Heart Association/American Stroke Association. Target: Stroke Phase II, http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_UCM_469859_Article.jsp#.WV59aTPMxn4 (2017, accessed 6 July 2017).
 16. Boehringer Ingelheim International GmbH. ANGELS Initiative Community, <https://www.angels-initiative.com/angels-community> (2017, accessed 13 July 2017).
 17. Mikulik R, Caso V and Wahlgren N. Past and future of stroke care in Europe. *Oruen –CNS J* 2017; 2: 19-26.
 18. Wu TY, Coleman E, Wright SL, Mason DF, Reimers J, Duncan R et al (2018) Helsinki Stroke Model Is Transferrable With «Real-World» Resources and Reduced Stroke Thrombolysis Delay to 34 min in Christchurch. *Front. Neurol*. 9:290. doi: 10.3389/fneur.2018.00290.

ΤΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ PLACEBO ΚΑΙ NOCEBO. ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Σπανού Ιωάννα¹, Καραρίζου Ευαγγελία², Μητσικώστας Δήμος-Δημήτριος²

^{1,2} Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Οι συμπεριφορές placebo και nocebo είναι πολύ συχνές στις παθήσεις του εγκεφάλου και επηρεάζουν καθοριστικά το ποσοστό συμμόρφωσης στην εκάστοτε χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Σκοπός της ανασκόπησης είναι αφενός, η παρουσίαση των μηχανισμών και των νευρωνικών κυκλωμάτων που διαμεσολαβούνται στο placebo και nocebo και αφετέρου η ανάδειξη του μεγέθους της αντίδρασης placebo και nocebo στις κλινικές μελέτες σε συγκεκριμένες νευρολογικές παθήσεις, όπως οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, η νόσος Parkinson, η πολλαπλή σκλήρυνση και η ινομυαλγία. Επιπλέον, προτείνονται παρεμβάσεις για την καθημερινή κλινική πρακτική, ώστε να αυξάνεται το placebo και να μειώνεται το nocebo.

Λέξεις ευρετηρίου: Placebo, Nocebo, Κεφαλαλγία, Νόσος Parkinson, Πολλαπλή Σκλήρυνση, Ινομυαλγία

PLACEBO AND NOCEBO IN NEUROLOGICAL DISEASES: A REVIEW OF THE LITERATURE

Spanou Ioanna¹, Kararizou Evangelia², Mitsikostas Dimos- Dimitrios¹

^{1,2} 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

Placebo and nocebo behaviors are very common in brain disorders. Through positive or negative expectations, placebo and nocebo contribute to patients' adherence to medication. This review aims to highlight the various mechanisms and neuronal circuits that control placebo and nocebo, to present published data showing the magnitude of the placebo and nocebo response in primary headaches, Parkinson's disease, multiple sclerosis and fibromyalgia and to suggest interventions for everyday clinical practice that may increase placebo and reduce nocebo.

Key words: Placebo, Nocebo, Headache, Multiple Sclerosis, Parkinson's Disease, Fibromyalgia

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναμφίβολα, από την αρχαιότητα, το placebo αποτελεί ένα σημαντικό κεφάλαιο της ιστορίας της Ιατρικής (Joyce, 1994)^[1]. Χωρίς τη δύναμη της θέλησης, καμία ασθένεια δεν μπορεί να νικηθεί. Στον αντίποδα, βρίσκεται το nocebo. Ασθενής και ιατρός αποτελούν ένα δίπολο, στο οποίο υπεισέρχονται πολλαπλοί γνωστικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους ασκούν καθοριστικό ρόλο, ώστε τελικά ο ασθενής να αναπτύσσει θετικές ή αρνητικές προσδοκίες σχετικά με τη χορηγούμενη θεραπεία (Blasini

και συνεργάτες)^[2]. Σκοπός συνεπώς κάθε κλινικού ιατρού, θα πρέπει να είναι να αυξήσει το placebo και να μειώσει το nocebo, ώστε να μεγιστοποιήσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

2.1. Επίδραση Placebo (Placebo effect)

Ο όρος placebo προέρχεται από τη λατινική λέξη «placere», που σημαίνει «θα ευχαριστήσω, θα κάνω καλό» και περιγράφει τη θετική προσδοκία του ασθενή

ό,τι λαμβάνοντας μία συγκεκριμένη θεραπεία (φαρμακευτική ή επεμβατική), θα ωφεληθεί (Colloca και συνεργάτες, 2013a και 2013b)^[3,4].

2.2. Αντίδραση Placebo (Placebo response)

Περιγράφει την παρατηρούμενη στις κλινικές μελέτες βελτίωση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν μία «θεραπευτική ουσία», η οποία όμως δεν περιέχει κάποιο δραστικό συστατικό (Enck και Benedetti, 2008)^[5].

2.3. Επίδραση Nocebo (Nocebo effect)

Το nocebo προέρχεται από τη λατινική λέξη «nocere», που σημαίνει «θα βλάψω» και βρίσκεται στον αντίποδα του placebo. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 1960 από τον Kennedy για να διαχωρίσει το δυσάρεστο από το ευχάριστο αποτέλεσμα του placebo^[6]. Περιγράφει την αρνητική προσδοκία του ασθενή ό,τι λαμβάνοντας μία συγκεκριμένη θεραπεία (φαρμακευτική ή επεμβατική) θα επιδεινωθεί η κατάσταση της υγείας του (Colloca και Miller 2011, Enck και Benedetti, 2008)^[5, 7]. Το φαινόμενο nocebo μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των ήδη υπάρχοντων συμπτωμάτων ή ακόμη και την εμφάνιση νέων, ανεξάρτητα από τη χορήγηση μίας ουσίας, προκαλούμενη απλά και μόνο από την αρνητική προσδοκία (Benedetti και Colloca, 2007)^[8]. Η επίδραση nocebo προκαλείται συνήθως πειραματικά, με αρνητικές πληροφορίες, χωρίς καν την παρέμβαση οποιασδήποτε θεραπευτικής πράξης.

2.4. Αντίδραση Nocebo (Nocebo response)

Περιγράφει την παρατηρούμενη στις κλινικές μελέτες επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενούς ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρόμοιων με αυτές του δραστικού φαρμάκου, παρ' ό,τι ο ασθενής λαμβάνει μία «θεραπευτική ουσία» χωρίς κάποιο δραστικό συστατικό (Colloca και Miller, 2011, Enck και Benedetti, 2008)^[7, 9]. Διαφέρει επομένως από την επίδραση nocebo, στην παρουσία θεραπευτικής παρέμβασης.

3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορία του placebo ξεκινά ήδη από τον 14ο αιώνα (Shapiro, 1964)^[10], ωστόσο είναι κυρίως συνυφασμένη με το όνομα του Άγγλου ιατρού Elisha Perkins (18ος αιώνας) που υποστήριζε ότι πολλές ασθένειες μπορεί να θεραπεύονται αγγίζοντας το σώμα με μεταλλικές ράβδους με «μαγνητικές ιδιότητες». Αργότερα, ο ιατρός John Haygarth έκανε ένα πείραμα χρησιμοποιώντας τόσο τις ράβδους του Perkins, όσο και ξύλινες ράβδους τις οποίες ζωγράφιζε ώστε να φαίνονται σαν μεταλλικές για την αντιμετώπιση ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Το πείραμα του Haygarth αποτέλεσε και το πρώτο πείραμα στην ιστορία για τη δύναμη του placebo (Jacobs 2000)^[11]. Η πρώτη κατα-

γεγραμμένη αναφορά του placebo σε ιατρικό λεξικό ήταν το 1795 (Motherby G)^[12], ενώ το 1937 (Taber CW)^[13] λαμβάνει τη σημασία που γνωρίζουμε έως και σήμερα. Ακολούθησαν οι πρώτες βιολογικές έρευνες στο φαινόμενο placebo το 1960 στα ζώα (Herrnstein, 1962)^[14] και αργότερα το 1978 στους ανθρώπους (Levine, Gordon, και Fields)^[15].

Στις ημέρες μας, η έρευνα των συμπεριφορών placebo και nocebo εκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα επιστημών. Το μέγεθός τους μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια, όπως προκύπτει από τις τυχαίοποιημένες μελέτες με εικονικό φάρμακο (RCTs), σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις, και συγκεκριμένα στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, τη νόσο του Parkinson, στην πολυλαπλή σκλήρυνση και στην ινομυαλγία. Επίσης στην κλινική πράξη, η nocebo συμπεριφορά είναι πολύ συχνή στις παθήσεις του εγκεφάλου και αποτελεί τον πραγματικό εχθρό που πρέπει να αντιμετωπίσουμε.

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ PLACEBO ΚΑΙ NOCEBO

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να περιγράψουν τα νευρωνικά κυκλώματα από τα οποία διαμεσολαβούνται το placebo και nocebo, οι οποίοι γενικά ταξινομούνται σε γνωσιακούς και βιολογικούς και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (Benedetti και Amanzio, 2011)^[16].

4.1. Γνωσιακοί μηχανισμοί Placebo - Nocebo

Στην εμφάνιση των placebo και nocebo φαίνεται ό,τι συμμετέχουν πολυλαπλοί γνωσιακοί μηχανισμοί. Οι δύο βασικότερες εμπλεκόμενες συμπεριφορές είναι της εξαρτημένης μάθησης και της προσδοκίας (Frisaldi και Benedetti, 2015, Dodd και συν., 2017)^[17, 18].

4.1.1. Στην εξαρτημένη μάθηση (Classical Conditioning) το άτομο εκτίθεται αρχικά σε μία ενεργό ουσία, η οποία του προκαλεί μία συγκεκριμένη αντίδραση και η οποία αποτυπώνεται στη μνήμη του. Κάτω από παρόμοιες συνθήκες, η έκθεση σε μία ανενεργό ουσία ενδέχεται να προκαλέσει μία όμοια ή παρόμοια αντίδραση με αυτή που θα προκαλούσε η ενεργός ουσία. Συνεπώς, η εξαρτημένη μάθηση εμπιέχει μνημονικά κυκλώματα και επομένως σχετίζεται με τις διαδικασίες της μάθησης και της προσαρμογής (Haour, 2005)^[19]. Σε κλινικό επίπεδο, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν οι προηγούμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις με το συγκεκριμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τις ανεπιθύμητες δράσεις που είχαν, προηγούμενες θετικές ή αρνητικές εικόνες-εμπειρίες από το θεράποντα ιατρό, αλλά ακόμη και το σχήμα και το χρώμα ενός προηγούμενου φαρμακευτικού σκευάσματος («το κόκκινο χάπι μου έκανε καλό, επομένως κάθε κόκκινο χάπι μπορεί να μου κάνει καλό», Ader, 1997)^[20]. Η εξαρτημένη μάθηση ασκεί μεγαλύτερη επίδραση ενδεχομένως στις βιολογικές λειτουργίες

που περιλαμβάνουν το ενδοκρινικό και ανοσιακό συστήματα (Benedetti και Pollo, 2003)^[21]. Χαρακτηριστικό κλινικό παράδειγμα εξαρτημένης μάθησης καταγράφει το πείραμα με τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, οι οποίοι έλαβαν επανειλημμένως ένα ρόφημα με συγκεκριμένη γεύση μαζί με έγχυση κυκλοφωσφαμίδης. Όταν ωστόσο τους χορηγήθηκε μόνο το ρόφημα, διαπιστώθηκε ότι στην περιφέρεια παρατηρήθηκε μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων, όπως θα συνέβαινε δηλαδή εάν ελάμβαναν μαζί και κυκλοφωσφαμίδη (Giant και συν., 1996)^[22].

4.1.2. Η προσδοκία (Expectation) πηγάζει από την προϋπάρχουσα πεποίθηση της υποκειμενικής βίωσης ενός μελλοντικού αποτελέσματος, ενισχυόμενης συχνά λεκτικά από το θεράποντα, χωρίς να έχει προηγηθεί έκθεση στην ανενεργή ή ενεργή ουσία (Price και συν., 2008, Faasse και συν., 2015)^[23, 24]. Όπως γίνεται αντιληπτό και η προσδοκία επηρεάζεται-διαμορφώνεται από τη μάθηση, μέσω άμεσων απόκτησης πληροφοριών και κοινωνικών πεποιθήσεων, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό απορρέουν από τα μέσα ενημέρωσης και το διαδίκτυο, καθώς και μέσω παρατηρήσεων (μάθηση εκ παρατηρήσεως/observational learning), (Blasini και Corsi, 2017, Colagiuri και συν., 2015)^[2, 25]. Με άλλα λόγια, ο ασθενής δημιουργεί θετικές ή αρνητικές προσδοκίες λαμβάνοντας υπόψη πληροφορίες-στοιχεία από το περιβάλλον που έχουν συγκεκριμένη σημειολογία, (Benedetti και Colloca, 2007, Amanzio και Benedetti, 2011)^[8, 16], όπως είναι ο χώρος όπου χορηγείται η θεραπεία (καθαριότητα, ευταξία), ο χρησιμοποιούμενος ιατρικός εξοπλισμός (αν φαίνεται καινούριος, καλά συντηρημένος) και η παρακολούθηση ενός άλλου ανθρώπου να βιώνει μία επώδυνη εμπειρία (Colloca και Benedetti, 2009, Yoshida και συν., 2013, Vogtle και συν., 2016)^[26, 27, 28]. Επιπλέον, θετικές ή αρνητικές προσδοκίες σχηματίζονται από τα φυσικά χαρακτηριστικά του χορηγούμενου σκευάσματος όπως το χρώμα, το σχήμα, η μυρωδιά, η γεύση ακόμη και η τιμή (Tinnermann, 2017)^[29], καθώς και από τη σχέση που δημιουργείται με το θεράποντα (ήξεις, συμπεριφορές), (Benedetti και Pollo, 2003, Benedetti και Lanotte, 2007, Benedetti και Amanzio, 2011)^[8, 16, 21].

Συχνά ερχόμαστε αντιμέτωποι με δύσπιστους ασθενείς, οι οποίοι πρέπει να μας εμπιστευθούν και οι οποίοι έχουν δοκιμάσει πολλές θεραπείες οι οποίες έχουν αποτύχει (Blasini και Corsi, 2017)^[2] και εμφανίζουν συχνά άγχος για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μίας νέας αγωγής (Colloca και Benedetti, 2007)^[8]. Αξίζει λοιπόν, να γίνει ιδιαίτερη μνεία στη μεγάλη σημασία της λεκτικής ενίσχυσης από το θεράποντα ιατρό, στη δημιουργία της θετικής προσδοκίας για μία θεραπεία, αυξάνοντας την επιθυμία του ασθενούς να βελτιωθεί. Είναι καλό ο θεραπευτής να μιλά θετικά για μία θεραπεία που προτείνει στον ασθενή του, αποφεύγοντας αρνητικούς όρους και έμφαση στις ανεπιθύ-

μυτες ενέργειες, αλλά περιγράφοντας τη θεραπευτική παρέμβαση θετικά: π.χ. η αρνητική παρουσίαση, που εστιάζεται στο αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι, «να ένα φάρμακο που θα σας μειώσει τον πόνο», ενώ η θετική παρουσίαση είναι, «να ένα φάρμακο που θα σας βοηθήσει πολύ να νιώσετε καλύτερα». Η συμπεριφορά του θεράποντα, λεκτική και εξωλεκτική είναι κεφαλαιώδους σημασίας, ειδικά όταν ενθαρρύνει τον ασθενή και σέβεται τη μοναδικότητά του (Di Blasi και συν., 2001^[21], Benedetti και Pollo, 2003^[30], Klinger και Colloca, 2017^[31]). Αντίθετα, η ενίσχυση της αρνητικής προσδοκίας από τον θεράποντα, που πολλές φορές γίνεται και ασυνείδητα, ενισχύει τη nocebo υπεραληψία και ενδεχομένως σχετίζεται με τη μετάπτωση στο χρόνιο άλγος (Schmid και συν., 2015)^[32]. Η δυνατότητα επιλογής της θεραπευτικής αγωγής και η αίσθηση αυτοελέγχου, επίσης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν το φαινόμενο placebo ενώ μειώνουν το nocebo (Colloca και συν., 2004^[33], Bartley και συν., 2016)^[34]. Χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ασθενή, όπως η αισιοδοξία ή η απαισιοδοξία φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση των δύο φαινομένων (placebo/nocebo). Για παράδειγμα, η σωματική αυθυποβολή, η καταστροφολογία και το αίσθημα απειλής έχουν συσχετιστεί με το nocebo (Schweinhardt και συν., 2009, Geers και συν., 2010)^[35, 36].

4.2. Νευροανατομία και Νευροδιαβίβαση Placebo- Nocebo

Πολλαπλές μελέτες, με τη συμβολή της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (f MRI) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), έχουν διεξαχθεί προκειμένου να καταδειχθούν οι ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη δημιουργία του placebo, ενώ δυστυχώς είναι πολύ λιγότερες για το nocebo.

Γενικά, οι ανατομικές περιοχές που εμπλέκονται στη διαδικασία του άλγους διακρίνονται σε δύο υποσυστήματα. Το πρώτο, είναι το αισθητηριακό υποσύστημα (sensory- discriminative), το οποίο εμπλέκεται στην αντίληψη ενός αλγεινού ερεθίσματος (διάρκεια, ένταση, εντόπιση) και εκπροσωπείται από τον πρωτοταγή και συνειρμικό σωματοαισθητικό φλοιό, το οπίσθιο τμήμα της νήσου του Reil και τους πλάγιους θαλάμους πυρήνες. Το δεύτερο υποσύστημα, είναι το γνωσιακό (affective- motivational), το οποίο εμπλέκεται στη συναισθηματική και γνωσιακή αξιολόγηση του άλγους και εκπροσωπείται από την έλικα του προσαγωγίου, τον προμετωπιαίο φλοιό, τη νήσο του Reil και τους πυρήνες της μέσης γραμμής του θαλάμου (Arkarian και συν., 2005)^[37].

Στη δημιουργία του placebo, προσδιορίστηκε η συμμετοχή του πρωτοταγούς και συνειρμικού σωματοαισθητικού φλοιού, του θαλάμου, των βασικών γαγγλίων, συμπεριλαμβανομένου και του επικλινούς πυρήνα, της πείριξ του υδραγωγού φαιάς ουσίας καθώς

και περιοχών του μεταιχμιακού συστήματος όπως η αμυγδαλή, ο φλοιός της έλικας του προσαγωγίου και της προμετωπιαίας χώρας (Wager και συν., 2004^[38], Kong και συν., 2007^[39], Eippert και συν., 2009^[40], Krummenacher και συν., 2010^[41]). Δυστυχώς, είναι λιγότερες οι μελέτες σχετικά με τη νευροανατομία του nocebo, οι οποίες ωστόσο καταδεικνύουν ότι σχετίζεται με το γνωσιακό υποσύστημα του πόνου (affective- motivational). Πιο συγκεκριμένα, το nocebo σχετίζεται κυρίως με την ενεργοποίηση του αριστερού ιπποκάμπειου σχηματισμού και άλλων περιοχών που ελέγχουν το φόβο, όπως είναι ο φλοιός της νήσου του Reil, ο προμετωπιαίος φλοιός και η έλικα του προσαγωγίου. Αντιθέτως ο επικλινής πυρήνας, η περίξ του υδραγωγού φαία ουσία και η αμυγδαλή εμφανίζουν μειωμένη ενεργοποίηση (Kong και συν., 2008)^[42]. Επιπλέον, παρατηρείται ενεργοποίηση στο ομόπλευρο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, ευοδώνοντας την οδό του άλγους (Geuter και Buchel, 2013)^[43].

Ως προς τη νευροδιαβίβαση, το placebo διαμεσολαβείται κυρίως μέσω του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών και συγκεκριμένα των μ- υποδοχέων (Levine και Gordon, 1978^[15], Lipman και συν., 1990^[44], Zubieta και Stohler, 2005^[45]). Επιπλέον, το placebo μέσω της θετικής προσδοκίας σχετίζεται ισχυρά με το σύστημα της ανταμοιβής, στο οποίο κατέχει βασική θέση ο επικλινής πυρήνας και η απελευθέρωση ντοπαμίνης (De la Fuente- Fernandez και συν., 2001 και 2002)^[46]. Παράλληλα, το σύστημα των ενδοκανναβινοειδών μέσω των υποδοχέων CB1 επίσης ελέγχει τη placebo συμπεριφορά (Benedetti και Amanzio, 2011)^[47].

Αντίθετα στο nocebo, είναι μειωμένη η απελευθέρωση της ντοπαμίνης και των ενδογενών οπιοειδών, ενώ φαίνεται πως είναι αυξημένη η ενεργοποίηση της οδού της χολεκυστοκινίνης, μέσω των υποδοχέων CCK-1 και CCK-2, η οποία δρα ανταγωνιστικά στο σύστημα των ενδογενών οπιοειδών και συνεπώς, δρά ευοδωτικά στον πόνο. Συγκεκριμένα, η nocebo υπεραλγησία μετεχειρτηκτά αναχαιτίστηκε από την προγλουμίνη, έναν ανταγωνιστή της χολεκυστοκινίνης, όχι όμως από τη ναλοξόνη (Benedetti και συν., 1997)^[48]. Επίσης, είναι γνωστή η σχέση του άλγους με το άγχος και την ενεργοποίηση του αδρενεργικού άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων, με την τελική παραγωγή κορτιζόλης. Το nocebo θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία στρεσογόνος αντίδραση, καθώς χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα φλοιοτρόπου ορμόνης και κορτιζόλης ορού. Μετά από χορήγηση προγλουμίνης αναχαιτίστηκε η nocebo υπεραλγησία, χωρίς καταστολή του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων. Αντίθετα, μετά τη χορήγηση βενζοδιαζεπίνης (διαζεπάμης), η οποία παρουσιάζει αγχολυτική δράση, αναχαιτίστηκαν τόσο η nocebo υπεραλγησία όσο και η ενεργοποίηση του άξονα (Benedetti και συν., 2006)^[49]. Παράλληλα, κατά τη μελέτη του nocebo στην κεφαλαλγία του μεγάλου

υπομέτρου, διεπιστώθη ότι η αρνητική προσδοκία για την εμφάνιση κεφαλαλγίας συνοδεύθηκε από αυξημένη ενεργοποίηση της οδού της κυκλοοξυγενάσης και των προσταγλανδινών (Benedetti και συν., 2014)^[50].

5. NOCEBO ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η έννοια της αντίδρασης placebo αποτέλεσε πεδίο ενδιαφέροντος και ηθικών διλημμάτων ήδη από την πρώτη RCT φαρμάκου έναντι placebo στα μέσα του 20ου αιώνα (Hill, 1990)^[51]. Σκοπός των κλινικών μελετών είναι να περιορίσουν το φαινόμενο placebo, ώστε να μελετήσουν όσο καλύτερα γίνεται την αποτελεσματικότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας (Enck και Benedetti, 2008)^[52]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οποιαδήποτε φαρμακευτική ουσία θεωρείται ότι έχει δύο συνιστώσες, αφενός τα ιδιαίτερα φαρμακοδυναμικά της χαρακτηριστικά και αφετέρου το φαινόμενο placebo, το επιπρόσθετο δηλαδή αποτέλεσμα το οποίο προκύπτει από τη θετική προσδοκία από τη μεριά του ασθενούς (Colloca και Lopriano, 2004)^[52]. Παράλληλα, στις τυπικές RCTs, οι ασθενείς ενημερώνονται για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να βιώσουν, γεγονός το οποίο φαίνεται πως αυξάνει σημαντικά τις αρνητικές προσδοκίες τους (Cohen, 2014)^[53]. Συγκεκριμένα, ορισμένοι ασθενείς, παρότι λαμβάνουν τη placebo ουσία εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες (nocebo), επηρεάζοντας και πάλι τα αποτελέσματα των μελετών, καθώς αυξάνουν ψευδώς τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ενός σκευάσματος και μειώνουν τη συμμόρφωση (Benedetti και Amanzio, 2011)^[16], Colloca και Finniss, 2012^[54].

Κατ' επέκταση, γίνεται αντιληπτό πως το nocebo υπάρχει και στην κλινική πράξη αλλά δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει το placebo των κλινικών μελετών. Μάλιστα, φαίνεται πως η συχνότητά του στην κλινική πράξη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις RCTs καθώς οι ασθενείς οι οποίοι είναι επιφυλακτικοί και δύσπιστοι να δοκιμάσουν ένα καινούριο φάρμακο δεν συμμετέχουν σε τέτοιου είδους μελέτες (Mitsikostas και συν., 2011)^[55]. Κάθε κλινικός ιατρός συνεπώς, οφείλει να προσπαθεί να μειώσει το nocebo και προς αυτή την κατεύθυνση μπορεί να συμβάλει το ερωτηματολόγιο Q-No, κατά το οποίο ένα άθροισμα ≥ 15 μπορεί να προβλέψει το nocebo με 67,5% ευαισθησία, 71,7% ειδικότητα και 42,5% θετική προγνωστική αξία (Mitsikostas και Deligianni, 2014)^[56].

5.1. Nocebo στις κεφαλαλγίες

Οι πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες αποτελούν την πιο συχνή νευρολογική διαταραχή και κατατάσσονται ως η πρώτη πιο συχνή αιτία αναπηρίας παγκοσμίως σε άτομα κάτω των 50 ετών, έχοντας σημαντικότερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (Steiner και συν., 2018)^[57]. Οι τρεις πιο συχνές πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες είναι η

κεφαλαλγία τύπου-τάσεως (ΚΤΤ, επιπολασμός 38%), η ημικρανία (επιπολασμός 15%) και η αθροιστική κεφαλαλγία (επιπολασμός 1%), οντότητες συνήθως θεραπεύσιμες (Steiner και συν., 2014 [58], Rozen και συν., 2013^[59]).

Ωστόσο, είναι συχνά δύσκολη η διαχείριση της προφυλακτικής θεραπείας, καθώς συχνά ανακύπτουν θέματα ασφαλείας και ανοχής (Mitsikostas, 2016)^[60]. Συγκεκριμένα, 1 στους 5 ασθενείς που έλαβε οποιαδήποτε φαρμακευτική προφυλακτική θεραπεία για ημικρανία, ΚΤΤ ή αθροιστική κεφαλαλγία, διέκοψε την αγωγή λόγω θεμάτων ασφαλείας (Gracia- Naya και συν., 2011)^[61]. Η ασφάλεια και η διάρκεια μιας αγωγής καθορίζουν το ποσοστό συμμόρφωσης σε αυτή. Η συμμόρφωση στην προφυλακτική θεραπεία της χρόνιας ημικρανίας είναι φτωχή, με 1 στους 4 να συμμορφώνεται όταν απαιτείται εξάμηνη αγωγή και μόλις 1 στους 5 όταν απαιτείται ετήσια αγωγή (Hepp και συν., 2015)^[62].

Από την πρώτη μελέτη του μεγέθους του nocebo στις RCTs για την ημικρανία (Reuter και συν., 2003)^[63] ανεδείχθη ότι ο 1 στους 3 που έλαβε placebo εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες κυρίως σχετιζόταν με το υπό εξέταση φάρμακο και την ημικρανική κρίση καθ' εαυτή. Παράλληλα, η συστηματική ανασκόπηση για τους μηχανισμούς και λιγότερο για το μέγεθος του nocebo στις κλινικές μελέτες της ημικρανίας για τα μη- στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τις τριπτάνες και τα αντιεπιληπτικά (Amanzon και Benedetti, 2009)^[64] ανέδειξε ότι το εμφανιζόμενο nocebo αντικατοπτρίζει τις αναμενόμενες για το κάθε φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες (φαρμακοεξαρτώμενες δηλαδή). Για παράδειγμα, όσοι έλαβαν το placebo των αντιεπιληπτικών, εμφάνισαν ανορεξία και δυσκολίες μνήμης. Από τη μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων RCTs για τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες (Mitsikostas και συν., 2011)^[55] προέκυψε ότι για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας και της ΚΤΤ, σχεδόν ο 1 στους 2 που έλαβε placebo εμφάνισε nocebo και από αυτούς, ο 1 στους 20 αναγκάστηκε να διακόψει την αγωγή, ενώ η μόνη προφυλακτική αγωγή για την ημικρανία με χαμηλότερο μέγεθος nocebo ήταν η αλλαντική τοξίνη Α.

5.2. Nocebo στη νόσο Parkinson

Η μελέτη των φαινομένων placebo και nocebo στους ασθενείς με νόσο Parkinson αποτέλεσε πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς αφενός είναι γνωστό ότι η νόσος χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθείς ντοπαμινεργικό έλλειμμα και αφετέρου στη δημιουργία των δύο φαινομένων συμμετέχει ενεργά το σύστημα της ανταμοιβής με τα ντοπαμινεργικά κυκλώματα (Benedetti και συν., 2003)^[21]. Σε μελέτες με PET σε ασθενείς με νόσο Parkinson (De la Fuente- Fernandez και συν., 2001 και 2002)^[46] ανεδείχθη ότι η χορήγηση placebo προκάλεσε την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικιλνή πυρήνα και τον οσφρητικό φλοιό. Γνωστή είναι η δύναμη του placebo σε ασθενείς με

νόσο Parkinson οι οποίοι υποβάλλονταν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς είχε χορηγηθεί αρκετές φορές απομορφίνη (conditioning) και προ της επέμβασης τους χορηγήθηκε διάλυμα φυσιολογικού ορού με εντυπωσιακή μείωση της δυσκαμψίας ως απάντηση placebo (Benedetti και συν., 2004)^[65]. Από τη μετα-ανάλυση για τις φαρμακολογικές θεραπείες στη νόσο Parkinson, προέκυψε ότι το 15% όσων έλαβαν placebo εμφάνισε κλινική ανταπόκριση (Goetz και συν., 2008)^[66]. Ωστόσο, και η δύναμη του nocebo φαίνεται πως είναι σημαντικά μεγάλη στους ασθενείς με νόσο Parkinson. Η μετα-ανάλυση 41 RCTs που δημοσιεύθηκαν την προηγούμενη δεκαετία για τη θεραπεία της νόσου Parkinson (Stathis και συν., 2012)^[67], απέδειξε ότι οι 2 στους 3 ασθενείς που έλαβαν placebo εμφάνισαν nocebo, ενώ από αυτούς ο 1 στους 10 αποχώρησε από τις μελέτες.

5.3. Nocebo στην πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνοδευόμενη από νευροεκφύλιση ήδη από τα αρχικά στάδια (McDonald I, Compston A, 2006)^[68]. Στόχος των νοσοτροποποιητικών θεραπειών (ΝΤΘ) είναι η καθυστέρηση εμφάνισης της αναπηρίας, ενώ απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση και συνεπώς υψηλή συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς (Treadaway και συν., 2009)^[69]. Όπως συμβαίνει με όλα τα χρόνια νοσήματα, το μέγεθος του nocebo αποδεικνύεται σημαντικό στην ΠΣ. Η μετα-ανάλυση 100 RCTs (56 για ΝΤΘ και 44 για συμπτωματικές θεραπείες) που δημοσιεύθηκαν τα προηγούμενα περίπου 20 έτη (Papadopoulos και Mitsikostas, 2010)^[70], κατέδειξε ότι το μέγεθος του nocebo στην ΠΣ αυξήθηκε με το πέρασμα του χρόνου καθώς και ότι όσο πιο πρόσφατη η μελέτη, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό διακοπής λόγω nocebo. Μελέτες φάσης II εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα nocebo σε σχέση με μελέτες φάσης III. Επίσης ανευρέθη ότι το nocebo είναι μεγαλύτερο στις RCTs των ΝΤΘ σε σχέση με τις συμπτωματικές θεραπείες. Συγκεκριμένα για τις ΝΤΘ, οι 3 στους 4 που έλαβαν placebo εμφάνισαν nocebo, ωστόσο μόνο το 2% αποχώρησε από τις μελέτες λόγω αυτού. Για τις συμπτωματικές θεραπείες, ο 1 στους 4 που έλαβε placebo εμφάνισε nocebo και πάλι μόνο το 2% αποχώρησε από τις μελέτες. Η αντίδραση nocebo ήταν ηπιότερη στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΠΣ σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου.

5.4. Nocebo στην ινομυαλγία

Η ινομυαλγία αποτελεί την 3η συχνότερη ρευματική νόσο παγκοσμίως μετά την οσφυαλγία και την οστεοαρθρίτιδα. Αφορά κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται

από χρόνιο, διάχυτο μυοσκελετικό άλγος το οποίο δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία. Εν μέρει, θεωρείται ως μία διαταραχή του κεντρικού πόνου η οποία προκαλεί φαινόμενα υπεραλγησίας και αλλοδυνίας, ενώ συνυπάρχει συχνά με κατάθλιψη, αγχώδη διαταραχή και τάση για σωματοποίηση (Clauw, 2009)^[71]. Από τη μετα-ανάλυση 16 RCTs για τη θεραπεία της ινομυαλγίας που δημοσιεύθηκαν κατά την προηγούμενη δεκαετία (Mitsikostas και συν., 2011)^[72] απεδείχθη ότι οι 2 στους 3 ασθενείς που έλαβαν placebo εμφάνισαν nocebo, ενώ ο 1 στους 10 αποχώρησε από τις μελέτες. Επίσης, η νεαρή ηλικία συνοδεύθηκε από μεγαλύτερα ποσοστά αποχώρησης λόγω βίωσης nocebo σε σχέση με τη μεγαλύτερη ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι συμπεριφορές placebo και nocebo είναι πολύ συχνές στις νευρολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών, της νόσου Parkinson, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της ινομυαλγίας. Ο πραγματικός εχθρός ωστόσο είναι το nocebo και αποτελεί πεδίο περαιτέρω έρευνας όσον αφορά τους υποκείμενους μηχανισμούς του. Οι σχεδιαστές των κλινικών μελετών οφείλουν να γνωρίζουν ότι λόγω του nocebo μειώνεται ο πληθυσμός της μελέτης, με αποτέλεσμα, να προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα για την ασφάλεια των υπό εξέταση φαρμάκων. Αντίστοιχα, στην κλινική πράξη οι ιατροί πρέπει να προσπαθούν να περιορίσουν το nocebo με εξατομικευμένες στρατηγικές για τον κάθε ασθενή, ώστε να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας, καθώς το nocebo αποτελεί σημαντική αιτία μη συμμόρφωσης στην αγωγή και μετάπτωσης σε χρόνιατητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Joyce CRB. Placebos and complementary medicine. *Lancet* 1994;340:1279-81.
- Maxie Blasini, Nicole Corsi, Regine Klinger, Luana Colloca. Nocebo and pain: an overview of the psychoneurobiological mechanisms, www.pain-reportsonline.com 2017; 2 e585.
- Colloca L., Flaten M.A., Meissner K. Placebo and Pain: From Bench to Bedside. Oxford, UK: Elsevier; 2013a.
- Colloca L., Klinger R., Flor H., Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013b;154 (4):511.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008; 59:195-206.
- Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95:203-5.
- Colloca L, Miller FG: The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med* 2011; 73:598-603.
- Benedetti F, Lanotte M., Lopiano L., Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 2007; 147(2):260-271.
- Colloca L., Miller FG. How placebo responses are formed: A learning perspective.
- Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 2011; 366, 1859-1869.
- Shapiro AK. A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry* 1964; 27:52-8.
- Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med* 2000; 93:213-214.
- Motherby G. A new medical dictionary or general repository of physics. 4th ed. London: J. Johnson; 1795.
- Taber CW. Taber's digest of medical terms. Philadelphia: F.A. Davis; 1937.
- Herrnstein RJ. Placebo effect in the rat. *Science*. 1962;138(3541):677-8.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978 Sep 23;2(8091):654-7.
- Fabrizio Benedetti, Martina Amanzio. The placebo response: How words and rituals change the patient's brain. *Patient Education and Counseling* 2011; 84:413-419.
- Elisa Frisaldi, Alessandro Piedimonte, Fabrizio Benedetti. Placebo and Nocebo Effects: A Complex Interplay Between Psychological Factors and Neurochemical Networks. *American Journal of Clinical Hypnosis* 2015; 57: 267-284.
- Seetal Dodd, Olivia M. Dean, Joao Vian, Michael Berk. A Review of the Theoretical and Biological Understanding of the Nocebo and Placebo Phenomena. *Clinical Therapeutics* 2017; Volume 39(3).
- Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12:195-200.
- Ader R. The role of conditioning in pharmacotherapy. In A. Harrington (Ed.). Cambridge, MA: Harvard University Press. The placebo effect: An interdisciplinary exploration (pp. 138-165);1997.
- Fabrizio Benedetti, Antonella Pollo, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, Sergio Vighetti, Innocenzo Rainero. Conscious Expectation and Unconscious Conditioning in Analgesic, Motor and Hormonal Placebo/Nocebo Responses. *The Journal of Neuroscience*, May 15, 2003;23(10):4315-4323 4315.
- Giang DW., Goodman AD., Schiffer RB., Mattson DH., Petrie M., Cohen N., et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996; 8, 194-201.
- Price DD., Finniss DG., Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: Recent

- advances and current thought. *Annual Review of Psychology* 2008; 59, 565-590.
25. Faasse K, Grey A, Jordan R, Garland S, Petrie KJ. Seeing is believing: Impact of social modeling on placebo and nocebo responding. *Health Psychol* 2015;34:880-5.
 26. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, et al. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience* 2015; 307:171-190.
 27. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144:28-34.
 28. Yoshida W, Seymour B, Koltzenburg M, Dolan RJ. Uncertainty increases pain: evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *J Neurosci* 2013;33:5638-46.
 29. Vogtle E, Barke A, Kroner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain* 2013; 154:1427-33.
 30. A. Tinnermann et al. *Science* 2017; 358, 105.
 31. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Non-specific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287:622-627.
 32. Regine Klinger, Maxie Blasini, Julia Schmitz, Luana Colloca. Nocebo effects in clinical studies: hints for pain therapy. www.painreportsonline.com 2017; 2e586.
 33. Schmid Julia, Bingel Ulrike, Ritter Christoph, Benson Sven, Schedlowski Manfred, Gramsch Carolin, et al. Neural underpinnings of nocebo hyperalgesia in visceral pain: A fMRI study in healthy volunteers. *NeuroImage* 2015; 120:114-22.
 34. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):679-84.
 35. Bartley H, Faasse K, Horne R, Petrie KJ. You Can't Always Get What You Want: The Influence of Choice on Nocebo and Placebo Responding. *Ann Behav Med* 2016 ;50(3):445-51.
 36. Schweinhardt P, Seminowicz DA, Jaeger E, et al. The anatomy of the mesolimbic reward system: a link between personality and the placebo analgesic response. *J Neurosci*. 2009; 29:4882-4887.
 37. Geers AL., Wellman JA., Fowler SL., Helfer SG., France CR. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain* 2010; 11,1165-1171.
 38. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; Aug;9(4):463-84.
 39. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004; 303:1162-7.
 40. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Gollub RL. Placebo analgesia: findings from brain imaging studies and emerging hypotheses. *Rev Neurosci*. 2007; 18:173-190.
 41. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*. 2009; 326-404.
 42. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010; 148:368-74.
 43. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2008; 28(49):13354-13362.
 44. Geuter S, Buchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci* 2013;33:13784-90.
 45. Lipman JJ., Miller BE., Mays KS., Miller MN., North WC., Byrne WL. Peak. B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: Reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology* 1990; 102, 112-116.
 46. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann NY Acad Sci*. 2009; 1156:198-210.
 47. De la Fuente- Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001; 293:1164-1166.
 48. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Non-opioid placebo analgesia is mediated by CB1cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17: 1228-1230.
 49. Benedetti F., Amanzio M., Casadio C., Oliaro A., Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 71, 135-140.
 50. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014-12022.
 51. Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014 May;155(5):921-8.
 52. Hill AB. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis. *Controlled Clinical Trials*. 1990;11:77-79.
 53. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-84.
 54. Cohen S. The nocebo effect of informed consent. *Bioethics* 2014; 28:147-154.
 55. L. Colloca, D. Finniss. Nocebo effects, patient- cli-

- nician communication and therapeutic outcomes. *JAMA* 307, 567 (2012).
56. Mitsikostas DD, Mantonakis LI, Chalarakis NG. Nocebo is the enemy, not placebo. A meta-analysis of reported side effects after placebo treatment in headaches. *Cephalalgia* 2011; 31:550-561.
 57. Dimos D. Mitsikostas, Christina I. Deligianni. Q-No: a questionnaire to predict nocebo in outpatients seeking neurological consultation *Neurol Sci* 2015; 36:379-381.
 58. Timothy J. Steiner, Lars J. Stovner, Theo Vos, R. Jensen, Z. Katsarava. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 17.
 59. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15:31.
 60. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 2012; 52:99-113.
 61. Dimos D. Mitsikostas. Nocebo in headache. *Curr Opin Neurol* 2016, 29:331-336.
 62. Gracia-Naya M, Santos-Lasaosa S, Rios-Gomez C, et al. Predisposing factors affecting drop-out rates in preventive treatment in a series of patients with migraine. *Rev Neurol* 2011; 53:201-208.
 63. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35:478-488.
 64. Reuter U, Sanchez del Rio M, Carpay JA, Boes CJ, Silberstein SD; GSK Headache Masters Program. Placebo adverse events in headache trials: headache as an adverse event of placebo. *Cephalalgia* 2003; 23: 496-503.
 65. Amanzon M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain* 2009; 146: 261-269.
 66. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci* 2004; 7:587-8.
 67. Goetz CG, Wu J, McDermott MP, Adler CH, Fahn S, Freed CR, et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Movement Disorders* 2008; 23:690-9.
 68. Stathis P, Smpiliris M, Konitsiotis S, Mitsikostas DD. Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2013; 20(3):527-533.
 69. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, et al, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Oxford: Churchill Livingstone; 2006:287-346.
 70. Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256: 568-576.
 71. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. Nocebo effects in multiple sclerosis trials: a meta-analysis. *Mult Scler* 2010; 16(7):816-828.
 72. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl):S3-S13.
 73. Mitsikostas DD, Chalarakis NG, Mantonakis LI, Delicha EM, Sfikakis PP. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol* 2012; 19(5):672-680.

Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΜΕ ΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΕ ΦΡΟΝΤΙΣΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΚΦΡΑΖΟΜΕΝΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ

Μπαλντούμα Αναστασία¹, Κατσάνος Χ. Αριστείδης¹, Κονιτσιώτης Σπυρίδων¹, Κωσταδήμα Βασιλική¹, Πετρίκης Πέτρος², Κυρίτσος Π. Αθανάσιος^{1,3}, Γιαννόπουλος Σωτήριος^{1,3}

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

² Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

³ Νευροχειρουργικό Επιστημονικό Ινστιτούτο

Περίληψη

Εισαγωγή: Το καθημερινό άγχος των φροντιστών ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) δεν έχει ακόμη επαρκώς διερευνηθεί και τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά.

Μέθοδος: Πραγματοποιήσαμε μελέτη διατομής σε φροντιστές ασθενών με ΠΣ με σκοπό να ποσοτικοποιήσουμε το επίπεδο του καθημερινού στρες με την κλίμακα KCSS, και την ποιότητα ζωής (ΠΖ) τους με την κλίμακα Short Form Health Survey (SF-36). Ακολουθώντας πραγματοποιήσαμε αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης με στόχο να αναδείξουμε πιθανές συσχετίσεις του επιπέδου του στρες τόσο με τους δημογραφικούς παράγοντες των φροντιστών ασθενών με ΠΣ, όσο και την επίδραση του στρες στην σωματική και ψυχική υγεία των φροντιστών.

Αποτελέσματα: Αναλύσαμε δεδομένα από 131 φροντιστές ασθενών με ΠΣ. Ο μέσος όρος του παραπάνω δείγματος στην KCSS βρέθηκε να είναι 24.9 ± 9.6 , ενώ οι αντίστοιχοι μέσοι όροι στην κλίμακα SF-36 για την ψυχική και σωματική υγεία υπολογίστηκαν 42.8 ± 12.2 και 50.8 ± 9.2 , αντίστοιχα. Στις αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αναδείχθηκαν υψηλού βαθμού αντίστροφοι συσχετισμοί ($p < 0.001$) της κλίμακας KCSS τόσο με την ψυχική και σωματική υγεία των φροντιστών, με συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης -0.49 . Από την ανάλυση των δημογραφικών παραγόντων η παρουσία και άλλου ατόμου με χρόνιο νόσημα στο οικογενειακό περιβάλλον ($p = 0.044$) και η τρέχουσα επαγγελματική κατάσταση του φροντιστή ($p = 0.001$), βρέθηκαν να συσχετίζονται με το επίπεδο του καθημερινού άγχους των φροντιστών ασθενών με ΠΣ.

Συμπέρασμα: Φαίνεται πως το αυξημένο άγχος των φροντιστών έχει εξαιρετικά σημαντικό αντίκτυπο στην ΠΖ τους. Η παρουσία άλλου ατόμου με χρόνιο νόσημα στην οικογένεια και η εργασιακή κατάσταση του φροντιστή φαίνεται να έχουν καθοριστικό αντίκτυπο στο επίπεδο του εκφραζόμενου άγχους, και συνεπώς στην ΠΖ των φροντιστών ασθενών με ΠΣ.

Λέξεις ευρετηρίου: Πολλαπλή σκλήρυνση, φροντιστές, άγχος, ποιότητα ζωής

CORRELATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MS WITH STRESS AND QUALITY LIFE

Baldouma A.¹, Katsanos H. Aristeidis¹, Konitsiotis S.¹, Kostadima V.¹, Petrikis P.², Kyritsis A.¹, Giannopoulos S.¹

¹ Department of Neurology, University Hospital of Ioannina

² Department of Psychiatry, University Hospital of Ioannina

Abstract

Aim: The aim of this study was to evaluate quality of life and stress in a sample of caregivers of patients with multiple sclerosis.

Methods: We included data from 131 caregivers of MS patients (mean age 51.2 ± 12.8 years, males

53.4%). We assessed quality of life using the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) and the care-giving stress with the Kingston Caregiver Stress Scale (KCSS), especially designed for unpaid caregivers.

Results: Caregivers score on KCSS 24.9 ± 9.6 . Their SF-36 scores for their physical and mental health were 50.8 ± 9.2 and 42.8 ± 12.2 , respectively. In linear regression analysis, caregiver stress was negatively correlated with both physical health status ($r = -0.51$, 95% CI = -0.67 to -0.35 , $p < 0.001$) and mental health status ($r = -0.49$, 95% CI = -0.59 to -0.38 , $p < 0.001$). Caregiver stress was found to be independently associated with other chronic diseases in the family ($p = 0.044$) and the caregivers' professional status ($p = 0.001$).

Conclusion: Caregivers' stress was negatively associated with their physical and mental health status. Caregivers stress was independently correlated with other chronic disease in the family and their professional status.

Key words: Multiple sclerosis, quality life, caregivers, depression

Εισαγωγή

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) (Multiple Sclerosis, MS) είναι μία χρόνια προοδευτική εκφυλιστική νόσος που προκαλεί απομυελίνωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Θεωρείται ως η συχνότερη αιτία νευρολογικής αναπηρίας και εκτιμάται ότι πάσχουν από αυτήν 2,5 εκατομμύρια άτομα σε ολόκληρο τον κόσμο [1]. Προσβάλλει κατά κανόνα νέους ενήλικες μεταξύ 20 και 40 ετών [2,3]. Χαρακτηρίζεται από ποικιλία συμπτωμάτων, όπως διπλωπία, κινητικές και αισθητικές διαταραχές, αταξία, ορθοκυστικές διαταραχές σεξουαλική δυσλειτουργία καθώς και γνωσιακές διαταραχές στους τομείς της μνήμης, της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών [4]. Στα αρχικά στάδια της νόσου τα συμπτώματα μπορεί να έχουν διαλείπουσα πορεία αλλά συχνά η πορεία της νόσου είναι προοδευτική με συσσώρευση αναπηρίας σε μικρότερο ή μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η πολλαπλή σκλήρυνση επιφέρει σοβαρές αλλαγές στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή του ασθενούς καθώς και στις διαπροσωπικές του σχέσεις. Με την επιδείνωση της αναπηρίας τα άτομα καθίστανται ολοένα πιο εξαρτημένα από τη φροντίδα των ατόμων του άμεσου περιβάλλοντός τους. Περίπου το 30% των ασθενών με ΠΣ χρειάζονται φροντίδα στο σπίτι, η οποία στο 80% των περιπτώσεων παρέχεται από άτυπους φροντιστές συνήθως από τα μέλη της οικογένειας [5,6,7]. Οι φροντιστές αφιερώνουν το 60% του χρόνου τους για τη φροντίδα των ασθενών στο σπίτι [8].

Ο όρος «φροντιστής» αποδίδεται σε μέλος της οικογένειας ή σε στενούς συγγενείς ή φίλους ή και άτομα πέρα από το στενό οικογενειακό περιβάλλον, που βοηθούν σε τακτική ή καθημερινή βάση το άτομο που δεν μπορεί να αντεπεξέλθει στις καθημερινές του ανάγκες, προσωπικές ή οικιακές. Η βοήθεια που παρέχεται από άτυπους φροντιστές περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα υπηρεσιών όπως προσωπική φροντίδα, κατ'οίκον εργασία, βοήθεια στη μετακίνηση του ασθενή στο σπίτι αλλά και σε ψυχαγωγικές δραστηριότητες [7]. Στη διαδικασία παροχής φροντίδας, οι οικογενειακοί φροντιστές αναλαμβάνουν πολλούς και διάφορους ρόλους απέναντι στο φροντιζόμενο άτομο γίνονται

οι προστάτες του ασθενούς, οι έμπιστοι φίλοι του, οι διαρκείς σύντροφοι, οι διαχειριστές της φροντίδας, οι σύμβουλοι, αναλαμβάνουν την ευθύνη λήψης αποφάσεων γι' αυτούς, γίνονται αυτοί που παρέχουν φροντίδα, αλλά μπορεί να γίνουν και εχθροί [9]. Ο φροντιστής συμβάλλει σημαντικά στην ποιότητα ζωής του πάσχοντα, αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ αυτού και των υπηρεσιών υγείας, και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη των ασθενών που πάσχουν από ΠΣ [10].

Οι Benito-Leon et al. (2011) θεωρούν απαραίτητη την ένταξη στο θεραπευτικό σχεδιασμό και του φροντιστή [11]. Αναφέρουν ότι η θεραπεία πρέπει να προσανατολιστεί προς μια συνδυασμένη προσέγγιση ασθενούς και φροντιστή. Οι φροντιστές είναι οι αποκαλούμενοι «κρυμμένοι ασθενείς» αλλά και οι «συνθεραπευτές» [12], η ευημερία των οποίων είναι υψίστης σημασίας για την ευημερία των ασθενών.

Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από την Νευρολογική κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στο Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων. Διανεμήθηκαν σε 131 φροντιστές ασθενών με ΠΣ, ερωτηματολόγια μεταφρασμένα και σταθμισμένα στον Ελληνικό πληθυσμό από τον Οκτώβριο του 2015 έως τον Μάρτιο του 2017. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων έγινε από τους φροντιστές στα εξωτερικά ιατρεία και στην νευρολογική κλινική όπου παρακολουθούνται οι ασθενείς με ΠΣ. Αρχικά, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη σπουδαιότητα της συμμετοχής τους στη μελέτη, τη διασφάλιση της ανωνυμίας τους και τη δυνατότητα τους να αποχωρήσουν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Πριν την χορήγηση των ερωτηματολογίων δίνονταν πληροφορίες για τον τρόπο συμπλήρωσής τους. Οι φροντιστές που μετείχαν στην έρευνα υπέγραψαν σε ειδική φόρμα συγκατάθεσης.

Η ένταξη των φροντιστών στην μελέτη έγινε με συγκεκριμένα κριτήρια, για τους ασθενείς ήταν τα εξής: 1) σαφή διάγνωση της ΠΣ, 2) να υπάρχει μηδενική μεταβολή στην κλίμακα EDSS των ασθενών κατά τους

προνόμους 3 μήνες πριν από την εγγραφή των φροντιστών στην μελέτη και 3) η ύπαρξη ενός τουλάχιστον φροντιστή. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1) η οξεία φάση ή υποτροπή της νόσου στους ασθενείς, 2) αλλαγή στην κλίμακα EDSS κατά τους προηγούμενους 3 μήνες, 3) συνύπαρξη με άλλη ασθένεια που δεν σχετίζεται με την ΠΣ 3) διάγνωση άνοιας σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-V 4) και το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ουσιών. Για τους φροντιστές, που ορίζονται τα άτομα που παρέχουν ανεπίσημη φροντίδα σε τακτική ή ημερήσια βάση, τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: 1) να βοηθούν τον ασθενή και να είναι υπεύθυνοι για την τακτική ή καθημερινή φροντίδα και ευεξία του, 2) οι φροντιστές να μην αμείβονται για την φροντίδα που προσφέρουν και 3) να είναι σε θέση να κατανοήσουν τον σκοπό της μελέτης και να δώσουν συνειδητή συναίνεση. Κριτήριο αποκλεισμού η άρνηση παροχής συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης.

Η αρχική καταγραφή περιείχε διάφορα δημογραφικά στοιχεία του φροντιστή όπως ηλικία, φύλο, επάγγελμα και βαθμίδα εκπαίδευσης του φροντιστή. Επιπλέον, λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με το εισόδημα, την οικογενειακή κατάσταση του φροντιστή, καταγράφεται ο βαθμός συγγένειας του φροντιστή με τον ασθενή που φροντίζει, η βαρύτητα της νόσου των ασθενών, ο χρόνος που αφιερώνει ο φροντιστής και τα έτη παροχής φροντίδας. Δηλώνεται αν είναι κύριος φροντιστής, ή αν τον βοηθάει και κάποιο άλλο μέλος της στενής ή ευρύτερης οικογένειας ή κάποιος άλλος και αν υπήρξαν και άλλοι φροντιστές που είχαν προσφέρει την βοήθειά τους στο παρελθόν. Επίσης λαμβάνονται πληροφορίες για την κατάσταση της σωματικής υγείας τόσο της οικογένειας όσο και του φροντιστή, εξετάζεται αν ο φροντιστής ασχολείται με άλλες δραστηριότητες-χόμπι. Τέλος καταγράφεται αν ο φροντιστής έχει κάνει ψυχοθεραπεία και για πόσο χρονικό διάστημα.

Η βαρύτητα της συμπτωματολογίας των ασθενών και ο βαθμός της αναπηρίας τους εκτιμήθηκαν με την κλίμακα Expanded Disability Status Scale Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας κλίμακα (EDSS) [13].

Για την μέτρηση του άγχους των φροντιστών ασθενών με ΠΣ χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Kingston caregivers stress scale (KCSS) [14], σταθμισμένη στον Ελληνικό πληθυσμό [15]. Πρόκειται για ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο, επιτρέπει στο φροντιστή να εκφράσει το επίπεδο του αντιληπτού άγχους κατά τη διάρκεια παροχής φροντίδας σε άτομο της οικογένειάς του και καταγράφει αλλαγές στο επίπεδο του στρες με την πάροδο του χρόνου. Αποτελείται από 10 λήμματα σε τρία επίπεδα, στην παροχή φροντίδας στα οικογενειακά ζητήματα και οικονομικά προβλήματα. Απάντηση από κλίμακα πέντε σημείων Σκορ 10-50.

Το ερευνητικό εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για την πραγματοποίηση της έρευνας είναι το ερωτηματολόγιο «Επισκόπηση Υγείας SF-36» (Short Form SF-36v2 Health Survey) [16,17,18]. Το ερωτηματολόγιο

αυτό έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές χώρες για την αυτοεκτίμηση της ποιότητας ζωής και της σύγκρισης του επιπέδου υγείας διαφόρων ομάδων του πληθυσμού, υγιών και ασθενών διαφορετικών κατηγοριών ή μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων μιας κατηγορίας ασθενών σε πληθώρα μελετών σε διάφορα νοσήματα συμπεριλαμβανομένης και της ΠΣ και έχει σταθμιστεί στον Ελληνικό πληθυσμό [19]. Το ερωτηματολόγιο SF-36 είναι αυτοσυμπληρούμενο και εξετάζει την αξιολόγηση της Ποιότητας Ζωής που σχετίζεται με την υγεία, μελετά 8 παραμέτρους οι οποίες είναι συνεχείς μεταβλητές με βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 έως 100, με το 0 να αντιπροσωπεύει το κατώτερο όριο κάθε παραμέτρου και την τιμή 100 να αντιπροσωπεύει το ανώτερο όριο. Οι παράμετροι ικανοποίησης που εξετάζονται είναι: η σωματική λειτουργικότητα, ο σωματικός ρόλος, ο σωματικός πόνος, η γενική υγεία, η ζωτικότητα, ο κοινωνικός ρόλος, ο συναισθηματικός ρόλος και η ψυχική υγεία. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων στους παραπάνω τομείς συνοψίζεται με τη σειρά του σε δύο γενικότερες κλίμακες Ποιότητας Ζωής που επιτρέπουν την ταυτόχρονη μέτρηση και αξιολόγηση των επιπέδων σωματικής (Physical component summary PCS) και ψυχικής υγείας (Mental component summary MCS).

Ακολουθώντας πραγματοποιήσαμε αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης με στόχο να αναδείξουμε πιθανές συσχετίσεις του επιπέδου του στρες τόσο με τους διάφορους δημογραφικούς παράγοντες των φροντιστών ασθενών με ΠΣ, όσο και την επίδραση του στρες στην ποιότητα σωματικής και ψυχικής υγείας των φροντιστών.

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Διακρίνεται ότι αναλύθηκαν δεδομένα από 131 φροντιστές ασθενών με ΠΣ μέσος όρος ηλικίας των φροντιστών 51.2 ± 12.8 έτη, οι άνδρες αποτελούν το 53.4%. Το 55,7% δεχόταν βοήθεια από τον σύζυγο και το 29% από τους γονείς των ασθενών, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι στην Ελλάδα η οικογένεια είναι αυτή που επωμίζεται τα περισσότερα βάρη και στηρίζει τα άτομα με ΠΣ. Το 67,6% των φροντιστών ανήκει στην πανεπιστημιακή εκπαίδευση, το 20,6% έχει εισόδημα έως 0-500 € ενώ το 33,6% από 1000-1500 €. Ακόμη το 29% ήταν συνταξιούχοι και το 6,8% ήταν άνεργοι και 16% ελεύθεροι επαγγελματίες. Η μέση διάρκεια της νόσου της ΠΣ ήταν 12,2%, τα έτη παροχής φροντίδας 10.0 ± 6.3 και το 7,6% των φροντιστών έχει επισκεφτεί ψυχολόγο ή ψυχίατρο.

Στους πίνακες 1 και 2 σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση των ερωτηματολογίων ο μέσος όρος του δείγματος στην KCSS βρέθηκε να είναι 24.9 ± 9.6 , ενώ οι αντίστοιχοι μέσοι όροι στην κλίμακα SF-36 για την ψυχική και σωματική υγεία υπολογίστηκαν 42.8 ± 12.2 και 50.8 ± 9.2 , αντίστοιχα.

Table 1. Kingston caregivers stress scale (KCSS)

Kingstone (mean $\pm$ SD)	24.9 $\pm$ 9.6
Care (mean $\pm$ SD)	18.7 $\pm$ 7.6
Family (mean $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 2.2
Finance (mean $\pm$ SD)	2.7 $\pm$ 1.6

Table 2. SF-36v2

SF-36 (PCS) (mean $\pm$ SD)	50.8 $\pm$ 9.2
SF-36 (MCS) (mean $\pm$ SD)	42.8 $\pm$ 12.2

MCS: mental component summary.

PCS: physical component summary.

SF-36: 36-item Short Form Health Survey.

Table 3. Association of Kingston scale with SF-36v2

	PCS	p-value	MCS	p-value
Kingstone	-0.51 (-0.67, -0.35)	< 0.001	-0.49 (-0.59, -0.38)	< 0.001
Care	-0.37 (-0.50, -0.24)	< 0.001	-0.38 (-0.46, -0.29)	< 0.001
Family	-0.07 (-0.11)	0.001	-0.06 (-0.09)	< 0.001
Finance	-0.07 (-0.09, -0.04)	< 0.001	-0.05 (-0.07, -0.02)	< 0.001

Data are *r* (95% CI) values. KCSS: Kingston Caregiver Stress Scale, MCS: mental component summary, PCS: physical component summary, SF-36: 36-item Short Form Health Survey.

Στον πίνακα 3 στις αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης αναδείχθηκαν υψηλού βαθμού αντίστροφοι συσχετισμοί ($p < 0.001$) της κλίμακας KCSS με την ψυχική και σωματική υγεία των φροντιστών, με συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης -0.49 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.59, -0.38) και -0.51 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.67, -0.35) αντίστοιχα. Από την ανάλυση των δημογραφικών παραγόντων μόνο η παρουσία και άλλου ατόμου -εκτός του ασθενή με ΠΣ- με χρόνιο νόσημα στο οικογενειακό περιβάλλον ($p = 0.044$) πίνακα 6 και η τρέχουσα επαγγελματική κατάσταση του φροντιστή ($p = 0.001$) πίνακα 5, βρέθηκαν να συσχετίζονται με το επίπεδο του καθημερινού άγχους των φροντιστών ασθενών με ΠΣ.

Συζήτηση

Στη μελέτη μας φαίνεται πως το αυξημένο άγχος των φροντιστών ασθενών έχει εξαιρετικά σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους. Το άγχος των φροντιστών σχετίζεται περισσότερο με τις ευθύνες και το φόρτο εργασίας του φροντιστή, τις αλληλαγές που επιφέρει η νόσος στις σχέσεις με τον σύντροφο του ή στην καθημερινότητα του και στα προβλήματα που προκύπτουν με τις δραστηριότητες και υποχρεώσεις του. Οι φροντιστές, επίσης ανησυχούν για τις μελλοντικές ανάγκες φροντίδας του αγαπημένου τους προσώπου και εκφράζουν φόβο μήπως δεν μπορέσουν να ανταποκριθούν στην παροχή φροντίδας και πολλές φορές αισθάνονται περιορισμένοι εξαιτίας της βοήθειας που παρέχουν. Λιγότερο άγχος φαίνεται να δηλώνουν για τα οικογενειακά ζητήματα που προκύπτουν από την ασθένεια και ακόμη πιο λίγο για οικονομικά προβλήματα που σχετίζονται με την ασθένεια (πίνακα 1). Επίσης η παρουσία και άλλου

ατόμου με χρόνιο νόσημα στην οικογένεια καθώς και η εργασιακή κατάσταση του φροντιστή φαίνεται να έχουν καθοριστικό αντίκτυπο στο επίπεδο του εκφραζόμενου άγχους, και συνεπώς στην ποιότητα της ζωής των φροντιστών ασθενών με ΠΣ.

Η ανάληψη της φροντίδας των ασθενών με ΠΣ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο επιπτώσεων σωματικής και ψυχικής καταπόνησης των φροντιστών. Οι υψηλές απαιτήσεις φροντίδας των ασθενών, επιδρούν στην υγεία των φροντιστών, επηρεάζουν τη συμμετοχή τους σε κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες, περιορίζουν τον ελεύθερο χρόνο τους, κλονίζουν την κοινωνική τους θέση και απειλούν την οικονομική τους ασφάλεια. Επίσης πρέπει να αντιμετωπίσουν την απρόβλεπτη πορεία και πρόγνωση της Π.Σ, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας ενός ασθενούς με σοβαρή αναπηρία [20]. Ο φροντιστής, μπορεί να αναγκαστεί να μειώσει το ωράριο εργασίας του ή και να διακόψει εντελώς τη δουλειά του, λόγω των υποχρεώσεων απέναντι στον ασθενή. Ειδικά καθώς η νόσος εξελίσσεται, η παροχή φροντίδας μπορεί να γίνει φυσικά και συναισθηματικά πιο απαιτητική και χρονοβόρα, ένας συνδυασμός που συχνά οδηγεί τους φροντιστές να παραμελήσουν τις δικές τους ανάγκες και φροντίδες [21,22,23]. Η ψυχική και σωματική καταπόνηση των φροντιστών οδηγεί σε υψηλά επίπεδα άγχους, θυμό, ενochές, συναισθηματική αστάθεια, αδυναμία διαχείρισης της κατάστασης, ευερεθιστότητα, σύγχυση, κοινωνική απομόνωση, κατάθλιψη και μειωμένη ποιότητα ζωής.

Ένας φροντιστής, ο οποίος βιώνει αρνητικά συναισθήματα για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να φτάσει σε σημείο να μη παρέχει καλή φροντίδα στον ασθενή, αλλά και να παραμελεί σημαντικά τον ίδιο του τον εαυτό. Μερικοί φροντιστές μπορούν να ανα-

Table 4. Caregivers' baseline characteristics

Baseline Characteristic	N = 131
Age (mean ± SD)	51.2 ± 12.8
Males (%)	53.4%
School education (%)	≤ 6 years: 25.9% 7-9 years: 13.7% 9-12 years: 29.0% > 12 years: 67.6%
Income salary (%)	0-500 €: 20.6% 50-1000 €: 22.9% 1001-1500 €: 33.6% 1501-2000 €: 9.2% 2001-3000 €: 9.2% > 3000€: 4.5%
Profession (%)	Household: 12.3% Retired: 29.0% State employee: 14.5% Private employee: 9.1% Freelance: 16.0% Unemployed: 6.8% Farmer: 12.3%
Affinity (%)	Parent: 29.8% Spouse: 55.7% Child: 3.1% Sibling: 8.4% Other relatives: 1.5% Professional caregiver: 1.5% Friend: 0.7%
History of personal disease	12.2%
History of other disease in family	9.9%
Duration of care (years, median, IQR)	2 (5)
Main caregiver (%)	89.3%
Number of other caregivers (%)	0: 77.1% 1: 16.0% 2: 6.9%
Psychotherapy (%)	7.6%
Sports (%)	38.2%
Years of care (mean ± SD)	10.0 ± 6.3
EDSS score	3.8 ± 2.1

Data are mean±SD. percentage, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

πτύξουν αισθήματα ανεπάρκειας και κατηγορίας, παρά τη δέσμευσή τους στον ασθενή και την προσαρμογή του τρόπου ζωής τους στις ανάγκες των ασθενών [24].

Συμπέρασμα

Τα μέσα επίπεδα άγχους που εμφανίζουν οι φροντιστές ασθενών με ΠΣ, η συσχέτιση του άγχους με τις επαγγελματικές τους υποχρεώσεις, αλληλά και η πιθανή

επίδραση του άγχους στην εκπλήρωση των καθηκόντων τους ως φροντιστών, αναδεικνύουν τη σημασία διεξαγωγής έρευνας και σχεδιασμού θεραπευτικών παρεμβάσεων για τους φροντιστές ασθενών με χρόνια νοσήματα.

Οι συγγραφείς ευχαριστούν την Optum για το λογισμικό της SF-36. Αρ. αδ. OM 029174

Table 5. Results from the univariable analysis of the association of baseline nonordinal characteristics with KCSS

Profession	Household (n = 16)	Retired (n = 38)	State employee (n = 19)	Private Employee (n = 12)	Freelance (n = 21)	Farmer (n = 9)	Unem- ployed (n = 16)	
KCSS	29.8 ± 10.4	26.1 ± 8.8	26.5 ± 9.4	21.8 ± 8.9	19.9 ± 7.5	19.4 ± 7.1	27.5 ± 11.4	p = 0.010
Affinity	Parent (n = 39)	Spouse (n = 73)	Child (n = 4)	Sibling (n = 11)	Other relative (n = 2)	Professional n = 1)	Friend (n = 1)	
KCSS	28.1 ± 10.0	23.6 ± 9.1	24.7 ± 11.3	25.0 ± 9.9	21.5 ± 7.8	17.0	16.0	p = 0.958

Table 6. Results from the univariable and multivariable logistic regression analyses

Variable	Univariable Linear Regression Analysis		Multivariable Linear Regression Analysis	
	Coefficient (95% CI)	P	Coefficient (95% CI)	P
Age	0.18 (0.06, 0.31)	0.005	0.04 (-0.11, 0.20)	0.579
Male gender	-2.36 (-5.66, 0.95)	0.161	-	-
Education	-1.98 (-3.35, -0.60)	0.005	-1.28 (-2.88, 0.31)	0.114
Income	-1.10 (-2.30, 0.10)	0.072	-0.93 (-2.10, 0.24)	0.119
Chronic disease of caregiver	4.16 (-0.86, 9.19)	0.103	-	-
Other chronic disease in family	5.93 (0.46, 11.39)	0.034	5.51 (0.15, 10.87)	0.044
Years of care	-0.01 (-0.27, 0.27)	0.997	-	-
Main caregiver	3.56 (-1.77, 8.91)	0.189	-	-
Other caregivers	-3.51 (-7.41, 0.40)	0.078	-1.95 (-6.04, 2.13)	0.347
Sports	-4.72 (-8.04, -1.41)	0.006	-3.34 (-6.68, -0.02)	0.049

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khan, F, Pallant, J, Brand, C. Caregiver strain and factors associated with caregiver self-efficacy and quality of life in a community cohort with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2007;29(16):1241-1250.
2. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs* 2004;18:561-574.
3. Campbell JD, Ghushchyan V, Brett McQueen R, Cahoon-Metzger S, Livingston T, Vollmer T, et al. Burden of multiple sclerosis on direct, indirect costs and quality of life National US estimates. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:227-236.
4. McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Mult Scler* 2004;10:219-230.
5. Minden SL, Frankel D, Hadden LS, Srinath KP, Perloff JN. Disability in elderly people with multiple sclerosis, an analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation* 2004;19:55-67.
6. Pozzilli C, Palmisano L, Mainerop C, Tomassini V, Marinelli F, Ristori G, et al. Relationship between emotional distress in caregivers and health status in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:442-446.
7. Buchanan RJ, Radin D, Huang C, Zhu L. Caregiver perceptions associated with risk of nursing home admission for people with multiple sclerosis. *Disabil Health J* 2010;3:117-124.
8. Carton S, Bayard S, Paget V, Jouanne C, Varescon I, Edel Y, et al. Emotional awareness in substance-dependent patients. *Clin Psychol* 2010;66(6):599-610.
9. Gwyther L. Family car and Alzheimer's disease. What do we know? What can we do? *NC Med Journal* 2005;Vol. 66, no 1.
10. McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. Caregivers of people with multiple sclerosis: experiences of support. *Mult Scler* 2004;10:219-230.
11. Benito-Leon J, Rivera-Navarro J, Guerrero AL, De las Heras V, Balseiro J, Rodrigues E, et al. The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *J. Clin. Epidemiol* 2011;64:675-686.

12. Antoine P, Quandalle S, Christophe V. Living with a chronically ill relative: Assessment of positive and negative dimensions of the experience of natural caregiver. *Ann. Med.Psychol* 2010;168:273-282.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
14. Hopkins R, & Kilik (2016). The Kingston Caregiver Stress Scale (KCSS). (KCSS Descriptive Paper) <http://www.kingstonscales.org/caregiver-stress-scale.html>
15. Pitsikali A, Galanakis M, Varvogli L, Darviri Ch. Kingston Caregiver Stress Scale (KCSS) Greek Validation on Dementia Caregiver Sample. *Psychology* 2015;6:1180-1186.
16. Ware JE, Kosinski M, Kellers D. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Boston, MA. The Health Institute. New England Medical Center, 1995.
17. Ware JE. The SF-36 Health Survey A Manual and Interpretation Guide. Boston. The Health Institute. New England Medical Centre, 1992.
18. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF -36. *Quality of Life Research* 2005;14:1433-1438.
19. Kontodimopoulos N, Fragouli D, Pappa E, Niakas D. Statistical tests of the validity and reliability of the Greek SF-36. *Archives of Hellenic Medicine* 2004;21(5):451-462
20. Figved N, Myhr KM, Larsen JP, Aarsland D. Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1097-1102.
21. Penwell-Waines L, Goodworth MC, Casillas RS, Rahn R, Stepleman L. Perceptions of caregiver distress, health behaviors, and provider health-promoting communication and their relationship to stress management in MS caregivers. *Health Commun* 2016;31(4):478-484.
22. Buchanan RJ, Huang C. Health-related quality of life among informal caregivers assisting people with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil* 2011;33(2):113-121.
23. Shapiro J, Winglesworth A, Morrison EH. Views on disclosing mistreatment: A focus group study of differences between people with MS and their caregivers. *Mult Scler Relat. Disord* 2013;2:96-102.
24. Golla H, Mammeas S, Galushko M, Pfaff H, Voltz R. Unmet needs of caregivers of severely affected multiple sclerosis patients: a qualitative study. *Palliat Support Care* 2015;13:1685-1693.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΧΩΡΟΧΡΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΒΑΔΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Βλτσινού Πηνελόπη¹, Αγγελούσης Νικόλαος², Γιαννακού Ερασμία², Τερζούδη Αικατερίνη¹, Πιπερίδου Χαριτωμένη¹,
Ηλιόπουλος Ιωάννης¹, Βαδικόλιας Κωνσταντίνος¹

¹ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Γ.Π.Π. Νοσοκομείου Έβρου

² ΣΕΦΑΑ Κομοτηνή, Εργαστήριο Εμβιομηχανικής

Περίληψη

Εισαγωγή: Στους ασθενείς με άνοια εκτός από την έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες φαίνεται να επηρεάζονται και οι κινητικές δεξιότητες. Η μελέτη της βάδισης αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο άντλησης πληροφοριών. Η βάδιση αξιολογείται μέσω χωρικών, χρονικών και συνδυασμένων χωροχρονικών παραμέτρων. Οι τιμές των παραμέτρων αυτών, διαφοροποιούνται κατά την ταυτόχρονη εκτέλεση δεύτερου στόχου.

Σκοπός: Η αξιολόγηση των μεταβολών στις χωροχρονικές παραμέτρους κατά τη βάδιση υπό τέσσερις συνθήκες, την απλή βάδιση, τη βάδιση με απλό και σύνθετο κινητικό στόχο και τη βάδιση υπό την επίδραση γνωστικού στόχου σε ασθενείς με νόσο Alzheimer.

Μέθοδος: Συμμετείχαν 20 ασθενείς με πιθανή νόσο Alzheimer [1] με μ.ο. ηλικίας 72.9 ± 2 έτη. Οι ασθενείς βαθμολογήθηκαν στην κλίμακα MMSE με σκορ μεταξύ 16-23/30. Η βάδιση των ασθενών αξιολογήθηκε μέσω ενός συστήματος εμβιομηχανικής ανάλυσης και κλήθηκαν να βαδίσουν με την φυσική τους ταχύτητα, εκτελώντας ικανό αριθμό επαναλήψεων (10), υπό όλες τις συνθήκες βάδισης. Οι χρονικές παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η διάρκεια του διασκελισμού (sec), η διάρκεια ενός βήματος (sec), η διάρκεια διπλής στήριξης (sec) και η διάρκεια μονής στήριξης (sec). Οι χωρικές παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν το μήκος διασκελισμού και το μήκος βήματος. Υπολογίστηκαν παράλληλα, οι συνδυασμένες χωροχρονικές παράμετροι, η συχνότητα (βήματα/λεπτό) και η ταχύτητα βάδισης (m/sec). Για τη στατιστική ανάλυση των παραπάνω μεταβλητών εφαρμόστηκε ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με παράγοντες επανάληψης τη συνθήκη βάδισης ενώ για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε το τεστ bonferroni, και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < .05$.

Αποτελέσματα: Η ταχύτητα καθώς και η συχνότητα της βάδισης παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές κατά τη βάδιση με διπλό γνωστικό στόχο σε σχέση με τις άλλες τρεις συνθήκες. Από την άλλη πλευρά, το μήκος διασκελισμού και το μήκος βήματος παρέμειναν ανεπηρέαστα από το είδος της επιδρούσας συνθήκης. Αύξηση εμφάνιζαν οι παράμετροι: διάρκεια βήματος, διάρκεια μονής και διπλής στήριξης κάτω άκρου κατά τη βάδιση με διπλό γνωστικό στόχο.

Συμπέρασμα: Η εφαρμογή ενός δεύτερου στόχου, κατά τη βάδιση ασθενών με άνοια επιδρά σημαντικά στις παραμέτρους βάδισης. Η επιβάρυνση αυτή είναι σημαντικά μεγαλύτερη στο γνωστικό στόχο έναντι του κινητικού. Ο έλεγχος της βάδισης με διπλό γνωστικό στόχο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αναγνώριση και εξέλιξη της δυσχέρειας στη βάδιση σε ασθενείς με άνοια.

Λέξεις ευρετηρίου: Alzheimer, ανάλυση βάδισης, χωροχρονικές παράμετροι, διπλός γνωστικός στόχος

SPATIOTEMPORAL PARAMETER CHANGES IN DIFFERENT WALKING CONDITIONS IN POSSIBLE DEMENTIA IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS

Vlotinou Pinelopi¹, Aggeloussis Nikolaos², Giannakou Erasmia², Terzoudi Aikaterini¹, Piperidou Charitomeni¹, Heliopoulos Ioannis¹, Vadikolias Konstantinos¹

¹ University Department of Neurology, General University Hospital of Evros

² Department of Physical Education & Sport Sciences, Democritus University of Thrace

Abstract

Introduction: Dementia affects not only cognitive domains but motor skills as well. Demented patients experience difficulties in gait as dementia progresses. Gait is evaluated through spatial, temporal and combined spatio-temporal parameters. The values of these parameters vary with the simultaneous execution of a second dual task in demented patients.

Purpose: The evaluation of changes in spatiotemporal parameters during walking under four conditions, simple gait, walking with a simple and complex kinetic task and walking under cognitive task in patients with Alzheimer's disease.

Method: We evaluated 20 patients diagnosed with Possible Dementia in Alzheimer's disease [1], mean aged 72.9 ± 2 years. The participants undertook the MMSE scale (scores between 16-23/30). The gait pattern was evaluated by a biomechanical analysis system. Participants were called to walk at their natural speed, performing a sufficient number of repetitions (10), under all walking conditions. The evaluated temporal parameters were: stride time (sec), step duration (sec), double support time(sec) and single support time (sec). The spatial parameters that were studied were: stride and step length while the combined spatio-temporal parameters computed were frequency (steps / minute) and gait speed (m / sec). A variance analysis for repeated measurements with repeated factors was applied for each walking condition while for the comparison of multiple comparisons, bonferroni test was performed ($p < .05$).

Results: Gait velocity as well as gait frequency, were found significantly lower during dual cognitive task than in the other three conditions. On the other hand, stride length and step length were unaffected by the type of the walking condition. Step duration, single and double support time, were increased only during dual cognitive task.

Conclusion: The implementation of a dual cognitive task in gait, influences considerably the walking parameters. Dual cognitive task could be used to identify gait disturbance in demented patients.

Key words: Alzheimer's, gait analysis, spatiotemporal parameters, dual cognitive task

1. Εισαγωγή

Στους ασθενείς με άνοια εκτός από την έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες φαίνεται να επηρεάζονται και οι κινητικές δεξιότητες. Λειτουργίες όπως η οπτικοχωρική αντίληψη, ο συντονισμός κινήσεων, η ισορροπία και η προσοχή είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με παραμέτρους που επηρεάζουν την βάδιση.

Η αξιολόγηση της βάδισης επιτελείται μέσω της κλινικής παρατήρησης, της αυτοαναφοράς, της κλινικής και νευρολογικής εξέτασης. Μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με την χρήση ειδικών εργαλείων και ιδιαίτερα με την ανάλυση βάδισης που δίνει την δυνατότητα για έγκυρη και αξιόπιστη καταγραφή [2]. Οι παράμετροι της βάδισης που επηρεάζονται στην άνοια,

περιλαμβάνουν χωρικές και χρονικές παραμέτρους όπως η ταχύτητα, η συχνότητα, το μήκος και ο χρόνος εκτέλεσης βήματος, το μήκος διασκελισμού, ο χρόνος μονής και διπλής στήριξης [3]. Ειδικότερα αναφέρεται ότι σε ασθενείς με άνοια, παρουσιάζεται μικρότερο μήκος βήματος και μειωμένη ταχύτητα βάδισης σε σχέση με υγιείς συνομηλικούς τους, ενώ παράλληλα σημειώνει αύξηση η ποικιλομορφία της διαδικασίας βάδισης τους [4], [5]. Σύμφωνα, με τους Gillain, Drame et al. (2016), κατά την απλή βάδιση, σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα, δεν επηρεάζεται μόνο η ταχύτητα αλλά η συμμετρία και η συχνότητα της βάδισης [6]. Κατά συνέπεια ο μηχανισμός της βάδισης φαίνεται να επιβαρύνεται συνολικά κατά την εξέλιξη της νόσου

ιδιαίτερα όταν αυξηθούν οι απαιτήσεις του εξωτερικού περιβάλλοντος με επιπλέον ερεθίσματα (ταυτόχρονη ομιλία, συγκράτηση αντικειμένου κ.ά.).

Η εξέταση των μεταβολών αυτών έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού δίνει την δυνατότητα ποσοτικής παρακολούθησης. Οι πληροφορίες αυτές είναι δυναμικά χρήσιμες στην αξιολόγηση της πορείας της νόσου, στην συνεκτίμηση με την πορεία των γνωστικών λειτουργιών και πιθανόν στον σχεδιασμό προγραμμάτων παρέμβασης.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και σύγκριση των μεταβολών των χωροχρονικών παραμέτρων (συχνότητα βάδισης, διάρκεια διασκελισμού, χρόνος εκτέλεσης βήματος, διάρκεια μονής και διπλής στήριξης, μήκος διασκελισμού και βήματος, ταχύτητα βάδισης) όταν ο ασθενής με άνοια βαδίζει υπό διαφορετικές συνθήκες (απλή βάδιση, βάδιση με απλό κινητικό στόχο, βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, βάδιση με γνωστικό στόχο).

2. Μεθοδολογία

2.1. Συμμετέχοντες στην έρευνα

Στην έρευνα συμμετείχαν 20 άνδρες και γυναίκες με μ.ο. ηλικίας 72.9 ± 2 έτη με διάγνωση άνοια και κριτήρια πιθανής νόσου Alzheimer. Από μία σειρά ασθενών που εκτιμήθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο και παρακολουθούνται στη δομή «Σχολεία Μνήμης» της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής του Περιφερικού Γενικού Νοσοκομείου Έβρου, επιλέχθηκαν όσοι είχαν τη δυνατότητα και αποδέχονταν να μεταβούν στο εργαστήριο Εμβιομηχανικής του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού στην Κομοτηνή. Κύρια κριτήρια συμμετοχής, ορίστηκαν η ικανότητα κατανόησης και εκτέλεσης εντολών και η απουσία οποιασδήποτε άλλης νοσολογικής κατάστασης ή προβλήματος που θα μπορούσε να επιδρά και να περιορίζει τη βάδιση. Ασθενείς με αδυναμία ανεξάρτητης βάδισης (< 100 m) εξαιρέθηκαν της έρευνας. Οι ασθενείς συμμετείχαν κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης των ιδίων ή των φροντιστών που κατείχαν το δικαίωμα δικαιοπραξίας αντί αυτών και μπορούσαν να αποχωρήσουν όποια στιγμή το επιθυμούσαν. Η έρευνα έλαβε έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του οικείου φορέα.

2.2. Ανάλυση βάδισης

Η βάδιση των ασθενών αξιολογήθηκε μέσω ενός συστήματος εμβιομηχανικής ανάλυσης (Vicon), που αποτελούνταν από 6 κάμερες με ταχύτητα λήψης 100 εικόνων/sec, 2 πιεζοηλεκτρικά δυναμοδάπεδα (Kistler), διαστάσεων 60×40 cm, για την καταγραφή των δυνάμεων αντίδρασης του εδάφους σε κάθε κάτω άκρο με συχνότητα λήψης 1000 Hz. Οι κάμερες τοποθετήθηκαν γύρω από έναν διάδρομο βάδισης μήκους 12 μέτρων στο μέσο του οποίου πακτώθηκαν τα δύο δυναμοδάπεδα.

2.3. Διαδικασία εκτέλεσης της ανάλυσης της βάδισης

Κάθε εξεταζόμενος ενδύθηκε με εφαρμοστά ενδύματα ολοσωματικά, διατηρώντας ακάλυπτα τα κάτω άκρα από το ύψος της μεσότητας του μηρού. Αρχικώς εξηγήθηκε η διαδικασία και καταγράφηκαν τα βασικά σωματομετρικά χαρακτηριστικά τους. Οι συμμετέχοντες εκτέλεσαν 5 προσπάθειες βάδισης. Η επιτυχής ολοκλήρωση αυτής της δοκιμασίας επέτρεπε στους συμμετέχοντες να συνεχίσουν στην ανάλυση βάδισης ή να αποκλειστούν από τη μελέτη. Στη συνέχεια, τοποθετήθηκαν αυτοκόλλητοι ανακλαστήρες σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία των κάτω άκρων και της λεκάνης και ειδικότερα στην κεφαλή του 2^{ου} μεταταρσίου, στην πτέρνα, στον έξω σφυρό, στο μέσο της κνήμης, στον έξω μηριαίο επικόνδυλο, στο μέσο του μηρού, στην πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα και στην οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα, σε κάθε πλευρά του σώματος.

Οι συμμετέχοντες, μετά την εκτέλεση πέντε προσπάθειών βάδισης για λόγους εξοικείωσης, κλήθηκαν να βαδίσουν με τη φυσική τους ταχύτητα, που αντανάκλαζε την ταχύτητα βάδισης τους σε έναν περίπατο. Η φυσική ταχύτητα βάδισης για κάθε αξιολογούμενο, καταγράφηκε και χρησιμοποιήθηκε ως η επιθυμητή ταχύτητα κίνησης σε κάθε μια από τις κύριες προσπάθειες βάδισης. Για να επιτευχθεί η διατήρηση της ταχύτητας, οι εξεταζόμενοι βαδίζαν ακολουθώντας μια κινούμενη ράβδο, η ταχύτητα της οποίας ρυθμιζόταν ώστε να συμπίπτει με τη φυσική ταχύτητα βάδισης κάθε εξεταζόμενου.

Η βάδιση αξιολογήθηκε κάτω από 4 συνθήκες (συνθήκες βάδισης), την απλή βάδιση, τη βάδιση με απλό κινητικό στόχο, τη βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο και τη βάδιση με γνωστικό στόχο. Κατά τη διάρκεια του κυρίως πειράματος, οι εξεταζόμενοι εκτέλεσαν ικανό αριθμό προσπαθειών απλής βάδισης, προκειμένου να επιτευχθούν 10 έγκυρες επαναλήψεις. Για να είναι έγκυρη μια επανάληψη, έπρεπε ο εξεταζόμενος να διατηρήσει σταθερή απόσταση από τη ράβδο κίνησης και να πατήσει με διαφορετικό άκρο στην επιφάνεια του κάθε δυναμοδάπεδου. Αξιολογήθηκε η βάδιση με απλό κινητικό στόχο, με τον απλό κινητικό στόχο να αντιστοιχεί στη βάδιση με κάμψη του αγκώνα του επικρατητικού άκρου σε γωνία 90° . Επίσης, αξιολογήθηκε η βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, που αφορούσε τη μεταφορά ενός δίσκου με ένα άδειο ποτήρι στο κέντρο, με χρήση του επικρατητικού άκρου και τον αγκώνα σε κάμψη υπό γωνία 90° . Αξιολογήθηκε με τον ίδιο τρόπο η βάδιση κάθε εξεταζόμενου, με γνωστικό στόχο ο οποίος περιελάμβανε την ανάκληση και εκφώνηση αντικειμένων που ανήκαν σε μια από τις κατηγορίες: χρώματα, ρούχα, φρούτα-λαχανικά, ζώα. Η επιθυμητή κατηγορία ανακοινωνόταν σε κάθε εξεταζόμενο με τυχαία σειρά πριν την έναρξη της προσπάθειας. Η σειρά με την οποία εκτελούνταν η βάδιση σε κάθε συνθήκη (απλή βάδιση, βάδιση με γνωστικό

στόχο, βάδιση με απλό κινητικό στόχο, βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο) ήταν τυχαία και διαφορετική για κάθε εξεταζόμενο.

2.4. Συλλογή και ανάλυση δεδομένων

Για την καταγραφή των κινηματικών δεδομένων μέσω του συστήματος κινηματικής ανάλυσης και των χρονικών στιγμών της προσγείωσης της κάθε πτέρνας και της απογείωσης των δακτύλων κάθε κάτω άκρου μέσω των δυναμοδαπέδων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Nexus (Vicon). Για την ανάλυση των παραπάνω δεδομένων και τον υπολογισμό των χρονικών φάσεων της βάδισης (αρχική επαφή, υποδοχή επιβάρυνσης, μέση στήριξη, τελική στήριξη, προαιώρηση, αρχική αιώρηση, μέση αιώρηση και τελική αιώρηση) καθώς και των χωροχρονικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Polygon (Vicon).

Οι χωροχρονικές παράμετροι που υπολογίστηκαν ήταν: μήκος διασκελισμού (m), μήκος βήματος (m), ταχύτητα βάδισης (m/sec), συχνότητα βάδισης (βήματα/λεπτό), διάρκεια κύκλου βάδισης (sec), διάρκεια βήματος (sec), διάρκεια διπλής στήριξης (sec) και διάρκεια μονής στήριξης (sec).

Για τη στατιστική ανάλυση των παραπάνω μεταβλητών εφαρμόστηκε ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με παράγοντες επανάληψης τη συνθήκη βάδισης (απλή βάδιση, βάδιση με απλό κινητικό στόχο, βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, βάδιση με γνωστικό στόχο) και το κάτω άκρο (δεξί, αριστερό). Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων, χρησιμοποιήθηκε το τεστ bonferroni, και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < .05$.

3. Αποτελέσματα

Από τους 20 εξεταζόμενους δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν για διάφορους λόγους όλη τη διαδικασία 5 εξεταζόμενοι και ως εκ τούτου οι χωροχρονικές παράμετροι της βάδισης υπολογίστηκαν από τα δεδομένα των 15 εξεταζομένων.

– Χρονικές παράμετροι βάδισης

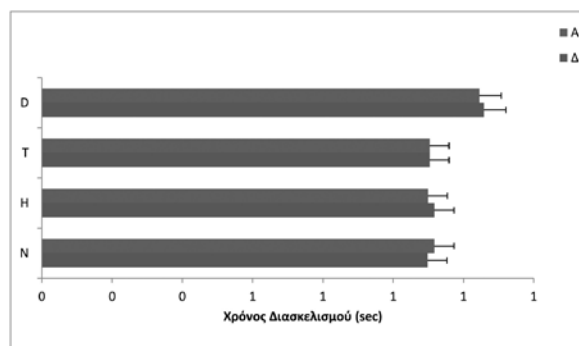
• Διάρκεια διασκελισμού

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 0.634$, $p = .598$, $n^2 = .054$). Υπήρξε ωστόσο, στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα «συνθήκη βάδισης» ($F_{3,33} = 27,017$, $p < .001$, $n^2 = .711$). Από το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια διασκελισμού ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p < .001$) στην βάδιση με γνωστικό στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 2).

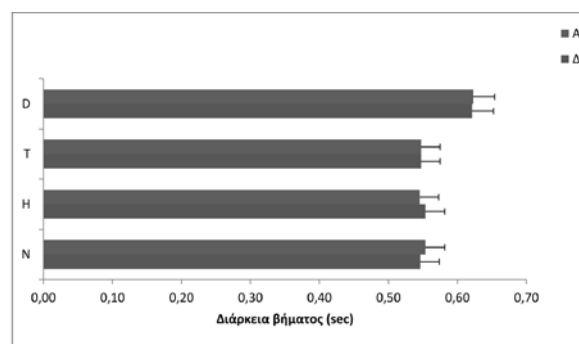
• Διάρκεια βήματος

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης

Σχήμα 2. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) του χρόνου διασκελισμού των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



Σχήμα 3. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) του χρόνου εκτέλεσης βήματος των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)

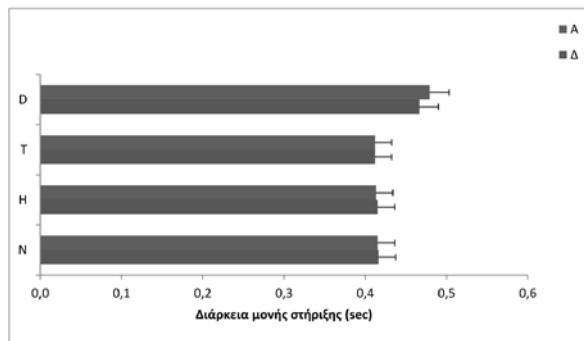


βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 0.760$, $p = .525$, $n^2 = .065$). Αντίθετα υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του «παράγοντα συνθήκη» ($F_{3,33} = 32,087$, $p < .001$, $n^2 = .745$). Από το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος εκτέλεσης του βήματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος ($p < .001$) στην βάδιση με γνωστικό στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 3).

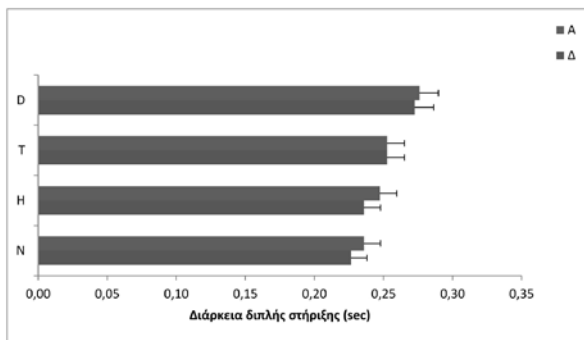
• Διάρκεια μονής στήριξης

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 2,173$, $p = .087$, $n^2 = .284$). Αντίθετα υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του «παράγοντα συνθήκη» ($F_{3,33} = 17,174$, $p < .001$, $n^2 = .682$). Από το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια μονής στήριξης του κάθε κάτω άκρου, ήταν σημαντικά με-

Σχήμα 4. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) της διάρκειας μονής στήριξης της βάδισης των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



Σχήμα 5. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) της διάρκειας διπλής στήριξης της βάδισης των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



γαλύτερη ($p < .001$) στην βάδιση με γνωστικό στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 4).

- Διάρκεια Διπλής στήριξης

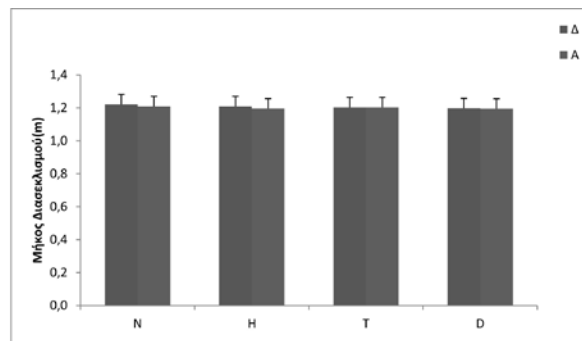
Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 2.001$, $p = .145$, $n^2 = .222$). Αντίθετα υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του «παράγοντα συνθήκη» ($F_{3,33} = 23.845$, $p < .001$, $n^2 = .773$). Από το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια διπλής στήριξης του κάθε κάτω άκρου, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ($p < .001$) στην βάδιση με γνωστικό στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 5).

- Χωρικές παράμετροι

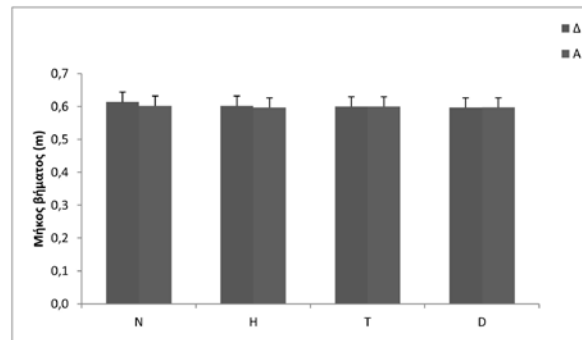
- Μήκος διασκελισμού

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης

Σχήμα 6. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) του μήκους διασκελισμού των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



Σχήμα 7. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) του μήκους βήματος της βάδισης των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)

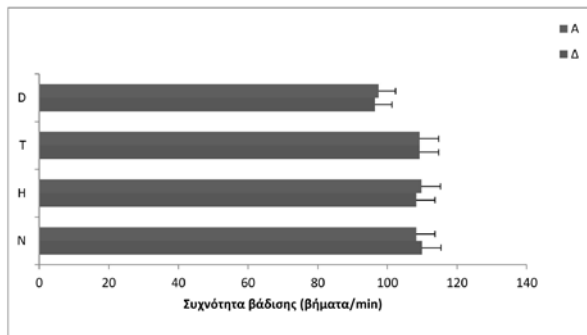


βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 3.112$, $p = .062$, $n^2 = .237$). Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του «παράγοντα συνθήκη» ($F_{3,33} = 0.291$, $p = .831$, $n^2 = .026$). Κατά συνέπεια δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο μήκος διασκελισμού μεταξύ των τεσσάρων διαφορετικών συνθηκών βάδισης (Σχήμα 6).

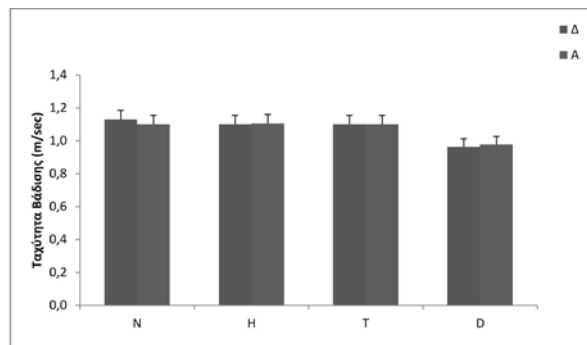
- Μήκος βήματος

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 1.060$, $p = .327$, $n^2 = .096$). Επίσης δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα «συνθήκη» ($F_{3,33} = 0.197$, $p = .898$, $n^2 = .018$). Ως εκ τούτου η συνθήκη της βάδισης δεν επηρέασε σημαντικά το μήκος του βήματος (Σχήμα 7).

Σχήμα 1. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) της συχνότητας βάδισης των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



Σχήμα 8. Μέσοι όροι (τυπικές αποκλίσεις) της ταχύτητας βάδισης των ασθενών στις τέσσερις συνθήκες (N: απλή βάδιση, H: βάδιση με απλό κινητικό στόχο, T: βάδιση με σύνθετο κινητικό στόχο, D: βάδιση με γνωστικό στόχο), στα δύο κάτω άκρα (Δ: δεξί, Α: αριστερό)



– Συνδυασμένες χωροχρονικές παράμετροι

- Συχνότητα βάδισης

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 0.710$, $p = .553$, $n^2 = .061$). Αντίθετα, υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση της «συνθήκης βάδισης» ($F_{3,33} = 28,422$, $p < .001$, $n^2 = .721$). Από τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε στη συνέχεια ότι οι εξεταζόμενοι κατά τη βάδιση με γνωστικό στόχο είχαν σημαντικά μικρότερη συχνότητα βάδισης ($p < .001$) σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 1).

– Ταχύτητα βάδισης

Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση της συνθήκης βάδισης με το κάτω άκρο ($F_{3,33} = 2.595$, $p = .071$, n^2

$= .206$). Αντίθετα υπήρξε στατιστικά σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα «συνθήκη» ($F_{3,33} = 20,570$, $p < .001$, $n^2 = .652$). Από το τεστ πολλαπλών συγκρίσεων Bonferroni διαπιστώθηκε ότι η ταχύτητα βάδισης ήταν σημαντικά μικρότερη ($p < .001$) στη βάδιση με γνωστικό στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες τρεις συνθήκες (Σχήμα 8).

4. Συζήτηση

Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως οι τιμές της διάρκειας διασκελισμού, της διάρκειας βήματος αηλιά και μονής, διπλής στήριξης κατά την βάδιση με διπλό γνωστικό στόχο, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες συγκρινόμενες με τις τιμές των αντίστοιχων τιμών κατά την απλή βάδιση ή τη βάδιση με απλό και σύγχρονο κινητικό στόχο.

Οι χωρικές παράμετροι, το μήκος διασκελισμού και το μήκος βήματος, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συνθηκών βάδισης που ελέγχθηκαν, παραμένοντας σταθερές στην απλή βάδιση, τη βάδιση με απλό κινητικό ή σύνθετο στόχο και τη βάδιση με γνωστικό στόχο.

Αναφορικά με τις συνδυασμένες χωροχρονικές παραμέτρους, η αύξηση των τιμών των χρονικών παραμέτρων, οδήγησε στη μείωση της συχνότητας βάδισης και σε συνδυασμό με τη μη μεταβολή των χωρικών παραμέτρων, σε μείωση της ταχύτητας βάδισης.

Ένας δεύτερος στόχος στη βάδιση ατόμων με άνοια, έχει επιπτώσεις στον τρόπο βάδισης [7] [8] [9]. Η επίδραση ωστόσο ενός γνωστικού στόχου στη βάδιση, έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με χρονικές παραμέτρους όπως ο χρόνος διασκελισμού σε μελέτες άλλων ερευνητών. Οι Montero-Odasso, Muir, Speechley et al. [10] και Choi, Oh, Kang et al [11], βρήκαν αύξηση στο χρόνο διασκελισμού ενώ οι Muir, Speechley, Wells et al. [5] και Nascimbeni, Caruso, Salatino et al. [12], δεν εντόπισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο χρόνο διασκελισμού στην απλή βάδιση και στη βάδιση με διπλό γνωστικό στόχο σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα. Παρόλα αυτά, οι μεγαλύτερες διαφορές στο χρόνο διασκελισμού, παρατηρήθηκαν στον πιο «επιβαρυσμένο» από τους γνωστικούς στόχους που χρησιμοποιήθηκαν, την σταδιακή αφαίρεση 7 αριθμών σε σχέση με την κατονομασία ζώων. Αναφορικά με τη χρονική διάρκεια της διπλής και μονής στήριξης κάτω άκρου, οι Cedervall, Havorsen και Aberg [13], βρήκαν πως είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη κατά τη βάδιση με διπλό γνωστικό στόχο, εύρημα αντίστοιχο της παρούσας έρευνας.

Όσον αφορά στις χωρικές παραμέτρους της βάδισης, και συγκεκριμένα το μήκος της βήματος, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την επίδραση ενός δεύτερου στόχου. Οι Gillain, Warzee, Lekeu et al. [14], Rucco, Agosti, Jacini et al., [15], Wittwer, Webster και Hill [16] και Verghese, Robbins,

Holtzer et al. [17], βρήκαν σημαντική επίδραση του διπλού γνωστικού στόχου κατά την εκτέλεση της βάδισης, καταγράφοντας μείωση του μήκους βήματος, σε αντιδιαστολή με τους Maquet, Lekeu, Warzee et al. [18], οι οποίοι δεν βρήκαν σημαντική επίδραση του διπλού γνωστικού στόχου στο μήκος βάδισης σε ασθενείς με άνοια Alzheimer.

Όσον αφορά τις συνδυασμένες χωροχρονικές παραμέτρους της βάδισης, οι Smith, Cusack et al. [19], σημείωσαν πως η επίδραση ενός δεύτερου γνωστικού στόχου, μειώνει σημαντικά την ταχύτητα βάδισης, ακόμη και σε υγιείς ηλικιωμένους ενώ στην αντίστοιχη διαπίστωση κατέληξαν και οι Petterson, Olsson και Wahlund (2007), σε ασθενείς με άνοια [9]. Ομοίως οι Smith, Cusack και Blake (2016) οι οποίοι διερευνήσαν περαιτέρω την επίδραση του είδους του στόχου στην ταχύτητα βάδισης, χρησιμοποιώντας ως δεύτερο στόχο την λεκτική ευφράδεια, βρήκαν ότι η ταχύτητα των εξεταζόμενων μειώθηκε κατά 0.19 m/sec-1.02 m/sec [19]. Ακόμη, οι Borges, Radanovic et al., αναφέρθηκαν στην επίδραση της «διαμοιρασμένης προσοχής» κατά την εκτέλεση ενός γνωστικού στόχου, επισημαίνοντας την επίδραση των πολυληπλών γνωστικών στόχων εις βάρος της ποιότητας της κίνησης, αναφορικά με την ταχύτητα και τη συχνότητα βάδισης σε ασθενείς με μνημονικές διαταραχές [20]. Επίσης, οι Rucco, Agosti, Jacini et al. [15], βρήκαν πως η ταχύτητα κατά την εκτέλεση ενός διπλού γνωστικού στόχου σε ασθενείς με Alzheimer, είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη άλλων συνθηκών βάδισης (απλή βάδιση, βάδιση με κινητικό στόχο). Από την άλλη πλευρά οι Belgali, Chastan, Cignetti et al., πρόσθεσαν πως και η παράμετρος της συχνότητας της βάδισης είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη κατά την εκτέλεση διπλού γνωστικού στόχου έναντι της απλής βάδισης [21].

Ο διπλός γνωστικός στόχος κατά τη βάδιση, σε ηλικιωμένους οι οποίοι εμφανίζουν μνημονικές δυσκολίες και γνωστικά ελλείμματα, έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία προσαρμογής στις αυξημένες ανάγκες του στόχου, την απώλεια της ισορροπίας και το ρίσκο της πτώσης, υποβαθμίζοντας τη λειτουργικότητα της βάδισης.

Η χρονική διάρκεια της μονής και της διπλής στήριξης οι οποίες επηρεάζουν αντίστοιχα τη διάρκεια του βήματος και του διασκελισμού, σχετίζονται σημαντικά με την ικανότητα της δυναμικής ισορροπίας του βαδιστή, και ιδιαίτερα με το βαθμό στον οποίο διατηρεί την ευστάθεια του κατά τη διάρκεια της μονής στήριξης. Η διατήρηση της ισορροπίας κατά τη βάδιση, είναι μια σύνθετη νευρική λειτουργία η οποία περιλαμβάνει την επεξεργασία των αισθητήριων εξωγενών και ενδογενών πληροφοριών και την παραγωγή των βέλτιστων μυϊκών συνεργιών προκειμένου το κέντρο μάζας του σώματος να διατηρηθεί κοντά στο σημείο εφαρμογής της δύναμης αντίδρασης του εδάφους κατά τη μονή στήριξη. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα, η προσθήκη ενός δεύτερου γνωστικού στόχου,

λειτουργεί ως "υπερφόρτωση", του ήδη υπάρχοντος γνωστικού-κινητικού στόχου της βάδισης με συνέπεια τη μείωση της ικανότητας ισορροπίας του βαδιστή και κατ'επέκταση την αύξηση των τιμών των χωρικών παραμέτρων.

Αντίθετα οι χωρικές παράμετροι της βάδισης επηρεάζονται από τη δύναμη των κάτω άκρων, η παραγωγή της οποίας έχει λιγότερες απαιτήσεις σε νευρικό επίπεδο, σε σχέση με τη διατήρηση της ισορροπίας. Επομένως η "υπερφόρτωση", του ήδη υπάρχοντος γνωστικού-κινητικού στόχου της βάδισης με την ταυτόχρονη προσθήκη ενός ακόμη γνωστικού στόχου, δεν επηρεάζει σημαντικά την παραγωγή δύναμης και δεν μεταβάλλει σημαντικά το μήκος του βήματος και του διασκελισμού κατά τη βάδιση. Επιπλέον, η μείωση της συχνότητας βάδισης με την προσθήκη ενός δεύτερου γνωστικού στόχου σχετίζεται με την αύξηση της χρονικής διάρκειας του κάθε βήματος, ενώ η μείωση της ταχύτητας βάδισης, είναι το αποτέλεσμα της μη μεταβολής του μήκους διασκελισμού και της αύξησης της διάρκειας του διασκελισμού.

Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται η σημαντική επιβάρυνση του διπλού στόχου κατά τη βάδιση ασθενών με πιθανή άνοια Alzheimer καθώς και ότι ο γνωστικός διπλός στόχος υπερτερεί έναντι του κινητικού αναφορικά με το φορτίο που προσθέτει στη βάδιση των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν για την αξιολόγηση της εξέλιξης των διαταραχών σε ασθενείς με άνοια αληθιά και για τον σχεδιασμό παρεμβατικών προγραμμάτων. Σύμφωνα μάλιστα με τους Montero-Odasso et al. [22], ο έλεγχος της απλής βάδισης μέσω της ταχύτητας, σε ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή, δεν αποτελεί ασφαλές μέσο αξιολόγησης της πορείας αυτών, προτείνοντας την αξιολόγηση της βάδισης με διπλό στόχο.

Η δημιουργία παρεμβατικών προγραμμάτων και αντίστοιχων ερευνητικών πρωτοκόλλων θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στο να βοηθήσει ασθενείς με άνοια να διατηρήσουν τις δεξιότητες βάδισης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, συμβάλλοντας θετικά στη λειτουργικότητα και ανεξαρτησία τους.

Βιβλιογραφία

1. *Διαγνωστικά κριτήρια των Επικρατέστερων ανοϊκών συνδρόμων*, Ελληνική νευρολογική Εταιρεία, Νευρολογία, 2018:27(1); 10-13.
2. Cullen S., Montero-Odasso M., Bherer L., Ameida Q., Fraser S., Muir-Hunter S., Li K., Liu-Ambrose T., McGibbon C., Mc Fadyen B, Morais J., Camicioli R., Bauchet O. Guidelines for Gait Assessments in the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA) 2018. *Canadian Geriatrics Journal*, 21(2):157-165.
3. Kenny R.A., Richardson D.A., Steen I.N., McKeith I.G., Shaw F.E. Predictors of further falls in pa-

- tients with cognitive impairment and dementia attending the casualty department. *Age Ageing* 2000;29(1):A23.
4. Merory JR, Wittwer JE, Rowe CC, Webster KE. Quantitative gait analysis in patients with dementia with Gilwey bodies and Alzheimer's disease. *Gait Posture*. 2007; 26(3):414-9.
 5. Gillain S., Drame M., Lekeu F., Wojtasik V., Ricour C., Salmon E., Petermans J.. Gait speed or gait variability, which one to use as a marker of risk to develop Alzheimer disease? A pilot study. *Aging Clin Exp Res* 2016;28(2):249-55.
 6. Hausdorff J.,M, Schweiger A., Herman T., Yogev-Seligmann G., Giladi N. Dual-task decrements in gait: contributing factors among healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1335-1343.
 7. van Ierssen M.B., Hoefsloot W., Munneke M., Bloem B. R., Olde Rikkert M. G. Systematic review of quantitative clinical gait analysis in patients with dementia, *Z Gerontol Geriatr* 2004;37 (1):27-32.
 8. Hollman J.H., Kovash F., Kubik J.J., Rachel A.L. Age- related differences in spatiotemporal markers of gait stability during dual task walking. *Gait and Posture* 2007;26:113-11.
 9. Petterson AF, Ollson E., Wahlund L.O. Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(1):68-62.
 10. Montero-Odasso MM, Sarquis-Adamson Y, Speechley M, Borrie MJ, Hachinski VC, Wells J, Riccio PM, Schapira M, Sejdic E, Camicioli RM, Bartha R, McIlroy WE, Muir-Hunter S. Association of Dual-Task Gait With Incident Dementia in Mild Cognitive Impairment: Results From the Gait and Brain Study. *JAMA Neurol*. 2017 Jul 1;74(7):857-865
 11. Choi JS, Oh HS, Kang DW, Mun KR, Choi MH, Lee SJ, Yang JW, Chung SC, Mun SW, Tack GR: Comparison of gait and cognitive function among the elderly with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy. *Int J Precis Eng Manuf* 2011; 12:169-173.
 12. Naskimbeni Al., Caruso S., Salatino A., Carenza M., Rigano M., Raviolo A., Ricci R. Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment. *Funct Neurol* 2015;30(1): 59-65.
 13. Cedervall Y., Halvorsen K., Aberg AC. A longitudinal study of gait function and characteristics of gait disturbance in individuals with Alzheimer's disease. *Gait Posture* 2014; 39 (4):1022-7.
 14. Gillain S, Warzee E, Lekeu F, Wojtasik V, Maquet D, Croisier JL, Salmon E, Petermans J: The value of instrumental gait analysis in elderly healthy, MCI or Alzheimer's disease subjects and a comparison with other clinical tests used in single and dual-task conditions. *Ann Phys REhabil Med* 2009;52:453-474.
 15. Rucco V., Agosti V. Jacini F., Sorrentino P., Varriale P., Stefano M, Milan G., Montella P., Sorrentino G. Spatio-temporal and kinematic gait analysis in patients with Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease through 3D motion capture. *Gait and Posture* 2017;52: 312-317.
 16. Wittwer JE., Webster KE., Hill K. The effects of a concurrent motor task on walking in Alzheimer's disease. *Gait and Posture* 2014;39(1):291-96.
 17. Verghese J1, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, Lipton RB. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1244-51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01758.x. Epub 2008 May 14.
 18. Maquet D, Lekeu F, Warzee E, Gillain S, Wojtasik V, Salmon E, Petermans J, Croisier JL: Gait analysis in elderly adult patients with mild cognitive impairment and patients with mild Alzheimer's disease: simple versus dual task: a preliminary report. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:51-56.
 19. Smith E., Cusack T., Blake C. The effect of a dual task on gait speed in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Gait and Posture*, 2016; 44:250-258.
 20. Borges S., Radanovic M., Forlenza O.V. Functional mobility in a divided attention task in older adults with cognitive impairment. *J Mot Behav* 2015;47(5):378-85.
 21. Belghali M., Chastan N., Cignetti F., Davenne D., and Decker L. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases. *GeroScience* 2017; 39(3): 305-329.
 22. Montero-Odasso M, Muir SW, Speechley M: Dual-task complexity affects gait in people with mild cognitive impairment: the interplay between gait variability, dual tasking, and risk of falls. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93:293-299.

δραστηριότητες συνεδριακή βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

2019

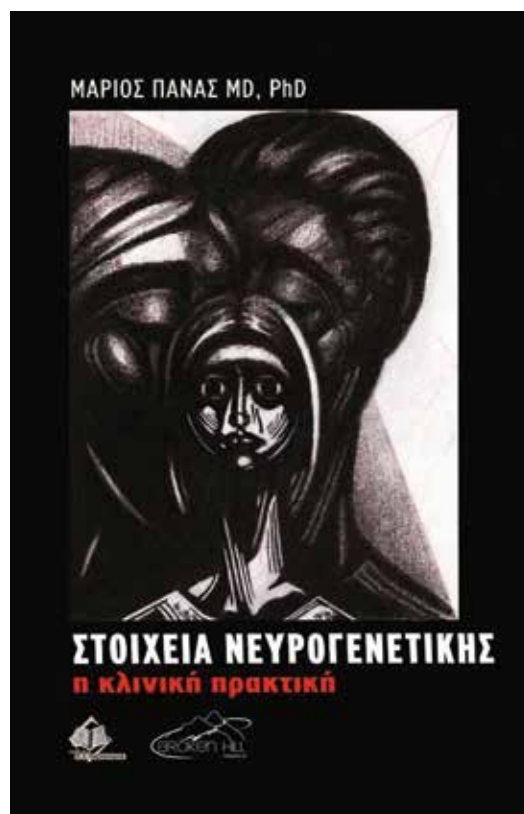
- ❖ **7 Ιουνίου 2019: Διαχείριση Χρόνιου Σπονδυλικού Πόνου**, Αθήνα
- ❖ **7-8 Ιουνίου 2019: Επιστημονική Διημερίδα Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας**, Αθήνα
- ❖ **22-23 Ιουνίου 2019: Επιστημονική Διημερίδα Ιατρική της Ακριβείας: Αυτοανοσία και εκφύλιση του Νευρικού Συστήματος**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **22-26 Ιουνίου 2019: The 33rd International Epilepsy Congress**, Bangkok, Thailand
- ❖ **24 Ιουνίου 2019: Ημερίδα Νευρολογικής Κλινικής NNA: Λοιμώξεις ΚΝΣ**, Αθήνα
- ❖ **29 Ιουνίου - 2 Ιουλίου 2019: The 5th Congress of the European Academy of Neurology**, Oslo, Norway
- ❖ **11-14 Σεπτεμβρίου 2019: Ectrims 2019**, Stockholm, Sweden
- ❖ **27-28 Σεπτεμβρίου 2019: Ημερίδες Νευρολογίας: Από την παθογένεια στη θεραπεία**, ΑΙΝΕ, Συνεργασία της Α΄ και Β΄ Νευρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Αθήνα
- ❖ **27-31 Οκτωβρίου 2019: XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019)**, Dubai, United Arab Emirates
- ❖ **1-3 Νοεμβρίου 2019: Πανελλήνιο Σχολείο της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**, Αθήνα
- ❖ **7-9 Δεκεμβρίου 2019: ENEA Workshop 2019**, Αθήνα

Βιβλιοπαρουσιάσεις

κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε

Το βιβλίο «ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΥΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ – η κλινική πρακτική», αποτελεί μία πρώτη οριοθέτηση του δύσβατου χώρου της νευρογενετικής στη χώρα μας. Μοναδικό στην ελληνική βιβλιογραφία, απόσταγμα πολυετούς εμπειρίας από τη λειτουργία της Μονάδας Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών «Αιγινήτειο Νοσοκομείο», αναφέρεται με διδακτικό τρόπο στο χώρο της κλινικής νευρογενετικής, χωρίς εξαντλητικές και λεπτομερείς αναλύσεις, αλλά συγχρόνως αποφεύγοντας τις υπεραπλουστεύσεις. Απευθύνεται στον κλινικό ιατρό, ανεξαρτήτως ειδικότητας, πολύ περισσότερο βέβαια στον νευρολόγο, προσφέροντάς του ένα λεξιλόγιο που θα τον βοηθήσει να κατανοεί καθημερινές έννοιες γενετικής, προμηθεύοντάς του τη μεθοδολογία που θα του επιτρέψει να αντιληφθεί την παρουσία ενός κληρονομικού νοσήματος του νευρικού συστήματος και εισάγοντάς τον στις αρχές της γενετικής συμβουλευτικής.

Ο συγγραφέας, κος Μάριος Πάνας, Νευρολόγος – Νευρογενετιστής, Αναπληρωτής Καθηγητής στην Α΄ Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ, συμπυκνώνει στο ευσύνητο αυτό βιβλίο τη δουλειά της Μονάδας Νευρογενετικής της ως άνω Κλινικής. Η Μονάδα λειτουργεί τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό και εκπαιδευτικό επίπεδο με σημαντικά και διεθνώς αναγνωρισμένα αποτελέσματα. Το ανά χείρας βιβλίο αποτυπώνει τα χαρακτηριστικά του συγγραφέως όπως η μετριοπάθεια στην έκφραση προσωπικών απόψεων, η εξονυχιστική αλλά όχι φλύαρη τεκμηρίωση των όσων αναφέρονται, η επίγνωση του αναγκαίου και η αποφυγή του περιττού για την εκπλήρωση, του δηλωμένου, εκπαιδευτικού χαρακτήρα του βιβλίου.



<http://www.brokenhill.com.cy/product/panas-stoixeia-nevrogenetikis-h-klinikh-praktikh/>