

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΧΡΟΥΣΟΣ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ
ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ DOPPLER ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ.**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΚΑΝΑΒΑΚΗ

ΠΑΙΔΟΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ	6
1.1. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	6
1.1.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	7
1.1.2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	8
1.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ-ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	10
1.2.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ	11
1.2.2. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ	12
1.2.2.1. α -ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	12
1.2.2.2. β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	13
1.2.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΤΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	14
1.2.4. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	16
1.2.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ β ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ	17
2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	22
2.1. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	22
2.1.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ ΣΤΗ ΔΑ	24
Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ	27
2.1.2. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ DOPPLER ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΙΑΕ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΔΑ	30
2.1.2.1. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ STOP ΚΑΙ ΟΙ ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	31
2.1.2.2. ΤΟ TCD ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ SCREENING ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΑ	35
2.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ	36
3. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ S100 και NSE	38
3.1. ΠΡΩΤΕΪΝΗ S100	38
3.1.1. S100B ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ	40
3.1.1.1. S100B ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟ-ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ	40
3.1.1.1.1. Ήπιες αλλοιώσεις	40
3.1.1.1.2. Σοβαρού βαθμού ΚΕΚ	41
3.1.1.2. S100B ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ	41
3.1.1.3. ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ	43
3.2. ΠΡΩΤΕΪΝΗ NSE	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	46
2. ΥΛΙΚΟ	48
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	51
3.1. Διακρανιακό Doppler (Transcranial Doppler- TCD)	51
3.2. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	55
3.3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ NSE ΚΑΙ S100B	57
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
4.1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	58
4.1.1. Αιμοσφαιρίνη	60
4.1.2. Αιματοκρίτης	60
4.1.3. Αιμοπετάλια	61
4.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER (TCD)	62
4.2.1. ΜΕΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (TIME AVERAGED MEAN VELOCITY-TAMV)	62

4.2.1.1.	Ανάλυση τιμών μέσης ταχύτητας	69
4.2.2.	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (Peak velocity)	70
4.2.2.1.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΙΜΩΝ ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ.....	76
4.2.3.	ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ (Pulsatility Index-PI).....	76
4.2.3.1.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΚΤΗ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	83
4.2.4.	ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ (Resistive Index-RI)	83
4.2.4.1.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΚΤΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ	90
4.2.4.2.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ TCD ΜΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ	91
4.3.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗΘΕΝΤΩΝ – ΜΗ ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΑ.....	94
4.3.1.	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	94
4.3.2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ TCD.....	96
4.3.2.1.	ΜΕΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (TIME AVERAGED MEAN VELOCITY).....	96
4.3.2.2.	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (Peak Velocity)	103
4.3.2.3.	ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ (Resistive index-RI)	110
4.3.2.4.	ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ (Pulsatility Index-PI).....	117
4.4.	ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ.....	125
4.5.	ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ NSE, S100B και ENZΥΜΟΥ LDH.....	126
4.5.1.	ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ NSE, S100B ΚΑΙ ENZΥΜΟΥ LDH	126
4.5.2.	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΙΜΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ NSE, S100 ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ TCD	128
4.5.3.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ LDH ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ TCD	131
4.5.4.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ LDH ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ, ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ 131	
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	132
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....		139
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....		144

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο: Καναβάκη

Όνομα: Αικατερίνη

Εθνικότητα: Ελληνική

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Can early MRI distinguish between *Kingella kingae* and Gram-positive cocci in osteoarticular infections in young children?

Kanavaki A, Ceroni D, Tchernin D, Hanquinet S, Merlini L.

Pediatr Radiol. 2012 Jan;42(1):57-62. doi: 10.1007/s00247-011-2220-2.

2. Sinus pericranii: a scalp mass in a 6-month-old boy.

Kanavaki A, Dhouib A, Zand T, Anooshiravani M, Hanquinet S.

Pediatr Neurosurg. 2012;48(2):126-8. doi: 10.1159/000342682.

3. Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children.

Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M.

Pediatr Radiol. 2013 Mar;43(5):539-44. doi: 10.1007/s00247-012-2553-5.

4. Chiari I malformation associated with premature unilateral closure of the posterior intraoccipital synchondrosis in a preterm infant

Kanavaki A, Jenny B, Hanquinet S

J Neurosurg Pediatr. 2013 Jun;11(6):658-60. doi: 10.3171/2013.3.PEDS12549.

5. Possible Association of *Kingella kingae* With Infantile Spondylodiscitis

Ceroni D, Belaieff W, Kanavaki A, Llana RA, Lascombes P, Dubois-Ferriere V, Dayer R.

Pediatr Infect Dis J. 2013 Nov;32(11):1296-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a6df50.

6. Bronchial rupture following sled trauma in a 13 year-old boy

Kanavaki A, Vidal I, Korchi MA, Siebert J, Vutskits L, Robert JH, Hanquinet S

Ann Thorac Surg. 2014 Jan;97(1):345. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.087

7. Microstructural changes in thickened corpus callosum in children: contribution of magnetic resonance diffusion tensor imaging.

Merlini L, Anooshiravani M, Kanavaki A, Hanquinet S.

Pediatr Radiol. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print],PMID: 25467432

8. Evaluation of Intracranial Cerebral Blood Flow Velocities in Splenectomised and Non-Splenectomised Patients with β -Thalassemia Intermedia Using Transcranial Doppler Sonography.

Kanavaki A, Kattamis A, Delaporta P, Papassotiriou I, Spengos K.

In Vivo. 2015 Jul-Aug;29(4):501-4

9. Congenital Seminal Vesicle Cyst and Ipsilateral Renal Agenesis (Zinner Syndrome): A Rare Association and Its Evolution from Early Childhood to Adolescence.

Kanavaki A, Vidal I, Merlini L, Hanquinet S.

European J Pediatr Surg Rep. 2015 Dec;3(2):98-102.

10. Short MRI Protocol for Excluding Traumatic Lesions of the Scaphoid Bone in Children

Kanavaki A, Draenert C, Ceroni D, Hanquinet S.

In Vivo. 2016 Jul-Aug;30(4):495-9.

11. Inflammatory myofibroblastic tumor of the small intestine mimicking acute appendicitis: a case report and review of the literature

Oeconomopoulou A, deVerney Y, Kanavaki A, Stefanaki K, Pavlakis K, Salakos C

Journal of Medical Case Reports 10(1) · December 2016

12. Should Empyema with or without Necrotizing Pneumonia in Children Be Managed Differently?

Anastaze Stelle K, Mornand A, Bajwa N, Vidal I, Anooshiravani M, Kanavaki A,
Barazzone Argiroffo C, Blanchon S
Health 2017;09 (02):209-222

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν κληρονομικές παθήσεις που σχετίζονται με ποιοτικές (Δρεπανοκυτταρική αναιμία) ή ποσοτικές (Μεσογειακή αναιμία) διαταραχές στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία αποτελεί κλινικό φαινότυπο της μεσογειακής αναιμίας που χαρακτηρίζεται από ηπιότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Παρ'όλα αυτά, οι επιπλοκές σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλουν καθιστώντας την ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία λιγότερο αθώα μορφή της νόσου απο ότι αρχικά θεωρήθηκε.

Οι επιπλοκές από το ΚΝΣ αποτελούν βασικές επιπλοκές της νόσου, ιδιαίτερα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια τόσο τα κλινικώς εκδηλούμενα αγγειακά ισχαιμικά επεισόδια αλλά κυρίως τα σιωπηρά έμφρακτα. Σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία διαδραμάτισε η χρήση του διακρανιακού Doppler σε προγράμματα screening προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η πιθανότητα εφαρμογής αντίστοιχων προγραμμάτων screening για τους ασθενείς με EMA απετέλεσε την ιδέα για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Γ.Χρούσο, διευθυντή της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να ξεκινήσω και να ολοκληρώσω την παρούσα διδακτορική διατριβή.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον εποπτεύοντα τη διδακτορική διατριβή Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αντώνη Καττάμη για τον σχεδιασμό της μελέτης και την επιλογή των ασθενών καθώς και την καθοδήγησή του καθ'όλη τη διάρκεια διεξαγωγής και συγγραφής αυτής. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής Επ. Καθηγήτρια κα Maria Rose Pons και Επ. Καθηγήτρια κα Λυδία Κόσσυβα για τις παρατηρήσεις και υποδείξεις τους

Η συμβολή του Αν. Καθηγητή κου Κωνσταντίνου Σπέγγου υπήρξε καθοριστική στο σχεδιασμό της μελέτης και την εκτέλεση των μετρήσεων με διακρανιακό Doppler και για το λόγο αυτό του είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στο Διευθυντή του Βιοχημικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία», κ.Ιωάννη Παπασωτηρίου, για την πολύτιμη βοήθειά και καθοδήγηση.

Πολλά οφείλω στην Prof. Sylviane Hanquinet, καθηγήτρια Παιδοακτινολογίας του Πανεπιστημίου Γενεύης, για την βοήθεια, υποστήριξη και καθοδήγησή της σε όλα τα χρόνια της εκπαίδευσης και επαγγελματικής μου πορείας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου, τους γονείς μου, για όλα όσα μου προσέφεραν, την αγάπη, υποστήριξη και καθοδήγησή τους σε όλα μου τα βήματα και τα αδέρφια μου Ινώ και Περικλή για όλη τη βοήθεια που ακούραστα μου προσφέρουν. Τέλος, πολλά οφείλω στο σύζυγό μου Δημήτρη Σύρμο για την υπομονή, υποστήριξη και ενθάρρυνση στις προσπάθειές μου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

1.1. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η δρεπανοκυτταρική νόσος προκύπτει από μετάλλαξη στο γονίδιο της β σφαιρίνης και η οποία οδηγεί στο σχηματισμό της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S. Η τελευταία είναι λιγότερο διαλυτή από τη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ή την εμβρυική αιμοσφαιρίνη F. Ο όρος *δρεπανοκυτταρική νόσος* αναφέρεται σε οποιαδήποτε κατάσταση στην οποία η μετάλλαξη του παθολογικού γονιδίου S συνυπάρχει με μετάλλαξη στο έτερο αλληλίο της β σφαιρίνης που οδηγεί σε μείωση ή αναστολή παραγωγής της φυσιολογικής β σφαιρίνης [1]. Ο όρος *δρεπανοκυτταρική αναιμία* αναφέρεται κυρίως στις ομόζυγες καταστάσεις. Η νόσος περιγράφηκε πρώτη φορά από τον James Herrick ο οποίος ανέφερε την παρουσία δρεπανοειδών ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα φοιτητή που υπέφερε από επώδυνες κρίσεις σε συνδυασμό με αναιμία [2].

Ο προσδιορισμός της μοριακής διαταραχής της νόσου έγινε το 1957 από τον Ingram ο οποίος πρώτος παρατήρησε την αντικατάσταση του γλουταμινικού από τη βαλίνη στα μόρια της αιμοσφαιρίνης S[3]. Η υποκείμενη γενετική διαταραχή αφορά την αντικαταστροφή ενός νουκλεοτιδίου στην έκτη θέση του γονιδίου της β -σφαιρίνης (A→T) , με αποτέλεσμα την προαναφερθείσα αντικατάσταση του αμινοξέος γλουταμινικού, από τη βαλίνη.

Οι γονότυποι που σχετίζονται με το φαινότυπο της δρεπανοκυτταρικής νόσου περιλαμβάνουν :

- α) Ομοζυγώτες για το γονίδιο βs (HbSS), με βαριά κλινική εικόνα
- β) Διπλοί ετεροζυγώτες για δρεπανοκυτταρική (βs) και μεσογειακή αναιμία (β^0) (HbS/ β^0) με εξίσου βαριά κλινική εικόνα με τους ομοζυγώτες HbSS
- γ) Διπλοί ετεροζυγώτες για δρεπανοκυτταρική (βs) και μεσογειακή αναιμία (β^+), (HbS/ β^+) με κλινική εικόνα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας
- δ) Διπλοί ετεροζυγώτες για δρεπανοκυτταρική αναιμία και αιμοσφαιρίνη HbC (HbSC), με κλινική εικόνα ενδιάμεσης βαρύτητας
- ε) Συνδυασμός HbS με κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF , (S/HPFH) κατάσταση ασυμπτωματική ή με πολύ ήπιο φαινότυπο

στ) Συνδυασμός HbS με HbE, πολύ σπάνια κατάσταση με ηπιότερο φαινότυπο
ζ) Σπάνιοι συνδυασμοί της HbS με άλλες αιμοσφαιρίνες [4]

1.1.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από τη βαλίνη στην επιφάνεια της παθολογικής αλυσίδας αιμόσφαιρινης β^S δίνει στο μόριο της παθολογικής αιμοσφαιρίνης HbS την ιδιότητα του πολυμερισμού όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια βρεθούν σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου. Η διαλυτότητα της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης S είναι πολύ μικρότερη από αυτήν της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Ο πολυμερισμός οφείλεται στη δυνατότητα της βαλίνης να συνδέεται με συμπληρωματικές θέσεις γειτονικών αλυσίδων σφαιρίνης. Τα πολυμερή έχουν σχήμα ινιδίου, ευθυγραμμίζονται μεταξύ τους σχηματίζοντας δεμάτια τα οποία οδηγούν στο σχηματισμό ερυθροκυττάρων ημισεληνοειδούς σχήματος ή δρεπανοκύτταρα. Ο πολυμερισμός της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης S αποτελεί βασικό στάδιο στην παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου [4] [5].

Ο χρόνος διέλευσης των ερυθρών αιμόσφαιριών από τη μικροκυκλοφορία είναι μικρός με αποτέλεσμα ο μετασχηματισμός αξιόλογου ποσοστού των ερυθροκυττάρων σε δρεπανοκύτταρα απαιτεί την επίδραση τοπικών παραγόντων που επιβραδύνουν την κίνηση των ερυθρών. Η αρχική υπόθεση ότι τα δρεπανοκύτταρα προκαλούν απόφραξη στη μικροκυκλοφορία εξαιτίας των μορφολογικών τους χαρακτηριστικών έχει αναθεωρηθεί και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αγγειακής απόφραξης αποδεικνύεται πολύ πιο σύνθετος [4] [5].

Τα κύρια στάδια που οδηγούν στην αγγειακή απόφραξη περιλαμβάνουν την αυξημένη προσκόλληση των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο. Η περαιτέρω προσκόλληση λευκοκυττάρων στην ενδοθηλιακή στοιβάδα οδηγεί στο σχηματισμό ετεροκυτταρικών συμπλεγμάτων τα οποία προκαλούν μικροαποφράξεις και ευνοούν την τοπική υποξία και τον πολυμερισμό της HbS. Επιπλέον, η μετακίνηση ουδετεροφίλων μέσω κενών στην ενδοθηλιακή στοιβάδα αυξάνει τα τοπικά φλεγμονώδη φαινόμενα στην μικροκυκλοφορία. Στα φαινόμενα αυτά που προκαλούν επιβράδυνση στη διέλευση των ερυθροκυττάρων προστίθεται η διαταραχή του τόνου των αγγείων, λόγω διαταραχής του επιπέδου των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως το NO, αυξάνοντας έτσι την αγγειοσύσπασση. Στους παραπάνω μηχανισμούς προστίθεται η συμμετοχή του ενδοθηλίου και των μορίων προσκόλλησης [4].

Στο σχηματισμός μη αντιστρέψιμων δρεπανοκυττάρων εκτός από τον πολυμερισμό της αιμόσφαιρίνης Hb S, συμμετέχει και η ενεργοποίηση διαύλων

διακίνησης κατιόντων στην επιφάνεια των ερυθρών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία αφυδατωμένων, αυξημένης πυκνότητας παραμορφωμένων ερυθροκυττάρων. Αυτά δε συμμετέχουν μόνο στην αγγειακή απόφραξη, αλλά επιπλέον διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναιμία και την αιμόλυση που χαρακτηρίζουν τη νόσο [4] [5].

Στην παθοφυσιολογία της αγγειακής απόφραξης εμπλέκονται όπως προαναφέρθηκε και τα λευκοκύτταρα. Έρευνες έχουν δείξει ότι η λευκοκυττάρωση λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας για τη βαρύτητα της νόσου και για τη θνητότητα των ασθενών. Παράλληλα παρατηρήθηκαν θάνατοι ή σοβαρά αγγειακά αποφρακτικά επεισόδια σε ασθενείς με εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση λόγω χορήγησης παράγοντα G-CSF[6].

Στη δρεπανοκυτταρική νόσο παρατηρείται κατάσταση υπερπηκτικότητας που συνδέεται με την αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τόσο η ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης όσο και των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αγγειακή απόφραξη στους ασθενείς αυτούς. Ο σχηματισμός θρόμβου, η ύπαρξη πρωτεϊνών που διευκολύνουν την προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο, η μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης C και S και οι παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία της ενδοθηλιακής στοιβάδας έχουν όλοι ενοχοποιηθεί για την κατάσταση υπερπηκτικότητας που παρατηρείται στην δρεπανοκυτταρική νόσο. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στο μηχανισμό της αγγειακής απόφραξης είναι υπο αμφισβήτηση. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και το NO που απελευθερώνεται κατά την αιμόλυση [6]

Η αιμόλυση στη δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ως επί το πλείστον εξωαγγειακή και οφείλεται στην επανειλημμένη δρεπάνωση και την επακόλουθη βλάβη στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη, η οποία οδηγεί σε αναγνώριση των ερυθρών από τα μακροφάγα. Επιπλέον, τα μη αντιστρέψιμα δρεπανοκύτταρα παγιδεύονται εξωαγγειακά με αποτέλεσμα τη βράχυνση της επιβίωσής τους. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση οφείλεται στη δράση του συμπληρώματος στα ερυθρά και στην ευθραυστότητά τους [5].

1.1.2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η κλινική εκδήλωση της νόσου ποικίλει ανάλογα με τον γονότυπο αυτής και μπορεί να διαφέρει ακόμα και μεταξύ ασθενών με τον ίδιο γονότυπο. Ομόζυγοι ασθενείς ή ασθενείς με Sβ θαλασσαιμία παρουσιάζουν τις σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις.

Οι βασικές επιπλοκές της νόσου αφορούν:

1. Λοιμώξεις

Οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν βασική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι λοιμώξεις οφείλονται κυρίως στη διαταραχή της λειτουργίας του σπληνός, στη διαταραχή της λειτουργίας του συμπληρώματος, στην ιστική ισχαιμία και σε ποικίλους άλλους παράγοντες. Οι κυριότεροι παθογόνοι παράγοντες είναι ο *S. pneumoniae*, ο *H influenza* και στελέχη *Salmonella*[7].

2. Σοβαρή αναιμία (λόγω παγίδευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων στο σπλήνα, απλαστικών κρίσεων ή αιμόλυσης)

3. Η χρόνια αιμολυτική αναιμία των ασθενών επιδεινώνεται στις απλαστικές κρίσεις, στις οποίες τα ποσά της αιμοσφαιρίνης, ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων και των πρόδρομων κυττάρων του μυελού ελαττώνονται απότομα. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν με την πάροδο λίγων ημερών, οι κρίσεις όμως είναι δυνατό να είναι πολύ βαριές. Στα παιδιά, η πιο συχνή αιτία τέτοιων κρίσεων είναι η λοίμωξη από παρβοϊό B19 [5] [4]

4. Εκτός από τις απλαστικές κρίσεις, η αναιμία επιδεινώνεται και λόγω της παγίδευσης ερυθρών στο σπλήνα, με συνέπεια διόγκωση αυτού, πτώση της αιμοσφαιρίνης και συνοδό δικτυοερυθροκυττάρωση. Η κλινική βαρύτητα των κρίσεων αυτών ποικίλει ,τα επεισόδια όμως υποτροπιάζουν και δυνατό να αποβούν μοιραία, καταλήγοντας σε θάνατο λόγω υποογκαιμικής καταπληξίας. Μετά από ένα πρώτο τέτοιο επεισόδιο συνιστάται σπληνεκτομή, σε ηλικία 2-3 ετών. [5] [4]

5. Αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα

i. Οξείες επώδυνες κρίσεις

Αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισόδου στο νοσοκομείο σε παιδιά και ενήλικες. Είναι συχνότερες σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Συχνά επεισόδια σχετίζονται με υψηλό αιματοκρίτη, χαμηλή συγκέντρωση εμβρυικής αιμοσφαιρίνης, νυχτερινή υποξαιμία ενώ οι κρίσεις είναι συχνότερες σε ασθενείς με την ομόζυγη μορφή της νόσου[7].

ii. Οξύ θωρακικό σύνδρομο

Είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Προκαλείται από συνδυασμό λοίμωξης, λιπώδους εμβολής και αγγειοαποφρακτικών φαινομένων σε κλάδους της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αποτελεί μορφή οξείας πνευμονικής βλάβης και μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου στους νεαρούς ενήλικες ασθενείς.. Εκδηλώνεται με δύσπνοια, ταχύπνοια , θωρακικό άλγος, πυρετό , λευκοκυττάρωση και εμφάνιση πνευμονικού διηθήματος σε τουλάχιστον ένα πνευμονικό τμήμα [5,4].

iii. Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια

Αναλύονται εκτενέστερα παρακάτω

iv. Επιπλοκές από τους νεφρούς

Η αιμοσφαιρίνη HbS παρουσιάζει αυξημένο πολυμερισμό στο νεφρικό μυελό με συνέπεια εμφάνιση αγγειο-αποφρακτικών φαινομένων που προκαλούν θηλαία νέκρωση, ίνωση του νεφρικού μυελού και σπειραματονέκρωση. Το αποτέλεσμα είναι η νεφρική δυσλειτουργία και η σπειραματική υπερδιήθηση. Άλλες επιπλοκές από τους νεφρούς αποτελούν η αιματουρία, η νυχτερινή ενούρηση και η εμφάνιση καρκινώματος [7].

v. Οστικά έμφρακτα

vi. Ισχαιμία μυοκαρδίου

vii. Πριαπισμός

viii. Φλεβοθρόμβωση

ix. Αμφιβληστροειδοπάθεια

x. Χολολιθίαση[1]

1.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ-ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Τα Μεσογειακά Σύνδρομα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα κληρονομιών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από διαταραχή στη σύνθεση μίας ή περισσότερων αλυσίδων της σφαιρίνης με αποτέλεσμα μειωμένη ή πλήρη ανεπάρκεια παράγωγής της αντίστοιχης αιμοσφαιρίνης. Με βάση την πάσχουσα αλυσίδα έχουν περιγραφεί διάφοροι τύποι μεσογειακής αναιμίας: η α , β , $\delta\beta$, $\gamma\delta\beta$ και η δ μεσογειακή αναιμία. Κάθε μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται ως (+) ή (0) ανάλογα αν υπάρχει πλήρης (0) ή μερική σύνθεση της αντίστοιχης αλυσίδας.

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) αποτελεί μια από τις περισσότερες μελετημένες πρωτεΐνες του ανθρώπινου οργανισμού και αποτελείται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων (σφαιρίνες) η καθεμία από τις οποίες συνδέεται με ένα μόριο αίμης. Το ένα ζεύγος αποτελεί το σύμπλεγμα των α και το άλλο το σύμπλεγμα των β αλυσίδων. Σε επίπεδο DNA οι δύο ομάδες πολυπεπτιδικών αλυσίδων κωδικοποιούνται από δύο ομάδες γονιδίων αντίστοιχα που βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Το σύμπλεγμα των α γονιδίων βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 με τη σειρά της οντογονικής τους εξέλιξης ζ2-ψζ1-ψα1-α2-α1 ενώ το σύμπλεγμα των β

γονιδίων βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 με τη σειρά ε-Gγ-Aγ-ψβ1-δ-β.

1.2.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός στα Μεσογειακά σύνδρομα βασίζεται στην ανισορροπία στη σύνθεση των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης που οδηγεί στο σχηματισμό τετραμερών εκείνης της αλυσίδας που βρίσκεται σε περίσσεια εντός του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Τα τετραμερή αυτά (ιδιαίτερα της α αλυσίδας) είναι ασταθή και κατακρημνίζονται επηρεάζοντας τόσο την ωρίμανση όσο και την επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω των σημαντικών βλαβών που προκαλείται στην κυτταρική μεμβράνη. Σε αντίθεση με τα τετραμερή της α αλυσίδας που προκύπτουν στις διάφορες μορφές της β Μεσογειακής αναιμίας, τα τετραμερή των β αλυσίδων στην α Μεσογειακή αναιμία είναι περισσότερο σταθερά και εμφανίζονται στα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια του περιφερικού αίματος υπό την μορφή εγκλείστων.

Η ενδομυελική καταστροφή των πρόδρομων μορφών των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί προοδευτικά στη μη αποδοτική ερυθροποίηση που χαρακτηρίζει τη β Μεσογειακή αναιμία [8]. Ταυτόχρονα ένας αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων καταστρέφεται στο δικτυοερυθροκυτταρικό σύστημα του σπλήνα ο οποίος προοδευτικά υπερπλάσεται και διογκώνεται. Η μη αποδοτική ερυθροποίηση και η συνυπάρχουσα αιμόλυση καταλήγουν σε αναιμία που λόγω της ιστικής υποξίας διεγείρει μέσω της αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης το μυελό των οστών και οδηγεί σε σημαντικού βαθμού αύξηση της ερυθροποίησης. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται την προοδευτική υπερπλασία του μυελού με παραμόρφωση των οστών και δημιουργία εξωμυελικών παρασπονδυλικών εξεργασιών στο θώρακα.

Η μυελική υπερπλασία και η αναιμία οδηγούν σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου (Fe) από το γαστρεντερικό σύστημα και προοδευτική εναπόθεση του στους ιστούς με επακόλουθη βλάβη των ζωτικών οργάνων του ασθενούς. Το φαινόμενο αυτό επιβαρύνεται από τις μεγάλες ποσότητες του Fe που απελευθερώνονται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους μεταγγιζόμενους ασθενείς. Παράλληλα η αυξημένη αιμόλυση οδηγεί σε επιδείνωση του ικτέρου και σχηματισμό χολολίθων.

1.2.2. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

1.2.2.1. α -ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η α Μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή της α αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης και εκδηλώνεται με μεγάλη ετερογένεια στο κλινικό και μοριακό επίπεδο. Μελέτες στο μοριακό επίπεδο απέδειξαν την παρουσία δύο διαφορετικών τύπων μοριακών διαταραχών που σχετίζονται με την κλινική έκφραση της νόσου, εκείνων με έλλειμμα DNA και των μη ελλειμματικών διαταραχών. Οι ελλειμματικές διαταραχές (deletion types) είναι συχνότερες και οφείλονται σε απώλεια μικρού ή μεγάλου τμήματος DNA στο σύμπλεγμα των α γονιδίων. Η έλλειψη αυτή μπορεί να περιλαμβάνει μόνο το ένα α γονίδιο από το ένα χρωμόσωμα (α+ μεσογειακή αναιμία) ή και τα δύο α γονίδια (α0 μεσογειακή αναιμία). Οι διαταραχές χωρίς έλλειμμα (non deletion types) είναι σπανιότερες, κατά κανόνα αφορούν σημειακές μεταλλάξεις και εντοπίζονται συνήθως στο α2 γονίδιο. Φαινοτυπικά χαρακτηρίζονται από ενδιάμεση των α0 και α+ ελλειμμάτων βαρύτητα.

Η σοβαρότερη μορφή α μεσογειακής αναιμίας που είναι συμβατή με τη ζωή είναι η αιμοσφαιρινοπάθεια Η. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία της ανώμαλης αιμοσφαιρίνης Η, που αποτελεί τετραμερές των β αλυσίδων και ανιχνεύεται ηλεκτροφορητικά στο περιφερικό αίμα ασθενών με την νόσο. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η εκδηλώνεται όταν οι μοριακές διαταραχές της α Μεσογειακής αναιμίας που συνδυάζονται σε έναν ασθενή μειώνουν τη σύνθεση των α αλυσίδων σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που αποδίδει ένα μόνο α γονίδιο. Η πλήρης απουσία λειτουργικών α γονιδίων χαρακτηρίζει την αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's που είναι ασυμβίβαστη με τη ζωή λόγω βαριάς ενδομήτριας ανοξίας και εμβρυϊκό ύδρωπα [9].

Η κλινική έκφραση της αιμοσφαιρινοπάθειας Η είναι κατά κανόνα ηπιότερη της ομόζυγης β Μεσογειακής αναιμίας και οι ασθενείς σπανίως χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος. Παρ' όλα αυτά η νόσος παρουσιάζει σημαντικού βαθμού φαινοτυπική ετερογένεια που σχετίζεται με το βαθμό της ανεπάρκειας των α αλυσίδων που εξαρτάται άμεσα από την υποκείμενη γενετική διαταραχή. Κύριο παθογενετικό μηχανισμό σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HbH (<15%) αποτελεί η μη αποδοτική ερυθροποίηση ενώ σε ασθενείς με υψηλά ποσοστά HbH (>15%) συνυπάρχει και περιφερική αιμόλυση.

1.2.2.2. β -ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε η β Μεσογειακή αναιμία αποτελεί κληρονομική διαταραχή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης που οφείλεται σε μείωση (β^+) ή έλλειψη (β^0) των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης και εκδηλώνεται με ιδιαίτερη ετερογένεια τόσο στο μοριακό όσο και στο κλινικό επίπεδο. Οι υπεύθυνες γενετικές διαταραχές στη β Μεσογειακή αναιμία είναι σημειακές μεταλλάξεις και μόνο σε μικρό ποσοστό μικρά ελλείμματα ή μικρές προσθήκες βάσεων του DNA που εντοπίζονται μέσα ή κοντά στο β γονίδιο.

Με βάση το μηχανισμό που κάθε μετάλλαξη επηρεάζει την έκφραση του β γονιδίου οι μεταλλάξεις της β Μεσογειακής αναιμίας διακρίνονται ως εξής:

1. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν το επίπεδο μεταγραφής. Οι περισσότερες εντοπίζονται στον υποκινητή του β γονιδίου, μειώνουν την παραγωγή της β αλυσίδας στο 70-80% του φυσιολογικού και προκαλούν ήπια β^+ Μεσογειακή αναιμία.

2. Μεταλλάξεις στη θέση έναρξης της μεταγραφής που επίσης προκαλούν ήπια β^+ μεσογειακή αναιμία.

3. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την αποκοπή του 3' άκρου του mRNA και την προσθήκη της poly-A αλληλουχίας. Οι μεταλλάξεις στο επίπεδο αυτό του β γονιδίου προκαλούν φαινότυπο β^+ μεσογειακής αναιμίας.

4. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την αποκοπή και επανασυγκόλληση του mRNA. Πρόκειται για μεταλλάξεις που βρίσκονται στις προτιμώμενες αλληλουχίες συνήθως στη θέση δότη (5' άκρο) και στη θέση δέκτη (3' άκρο) στους κόμβους αποκοπής των εξωνίων και προκαλούν β^+ μεσογειακή αναιμία.

5. Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη μετάφραση. Στην ομάδα αυτή ανήκουν μεταλλάξεις που εντοπίζονται στην περιοχή των εξωνίων και οδηγούν κυρίως σε πλήρη κατάργηση της σύνθεσης της β αλυσίδας (β^0 μεσογειακή αναιμία).

6. Μεταλλάξεις τύπου ελλείμματος. Σε αντίθεση με την α μεσογειακή αναιμία, η β Μεσογειακή αναιμία σε σπάνιες περιπτώσεις οφείλεται στην παρουσία ελλειμμάτων που αφορούν αποκλειστικά το β γονίδιο της αιμοσφαιρίνης [9].

Η ομόζυγη β Μεσογειακή αναιμία εκτός από την αιματολογική και γενετική ετερογένεια εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και στο επίπεδο του κλινικού φαινοτύπου. Η κλινική αυτή ετερογένεια έχει περιγραφεί πολλά χρόνια πριν αναγνωρισθούν οι αιματολογικοί φαινότυποι και η ποικιλομορφία των γενετικών παραλλαγών της νόσου. Με βάση την κλινική βαρύτητα διακρίνονται δύο βασικές κλινικές μορφές της νόσου η ομόζυγη «μείζων» και η «ενδιάμεση» β Μεσογειακή αναιμία. Έχει γίνει πλέον σαφές ότι

κάθε μία από τις βασικές αυτές κλινικές μορφές παρουσιάζει ετερογένεια ως προς τη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων και ότι η ετερογένεια αυτή σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τη γενετική ετερογένεια της νόσου.

Για κλινικούς και θεραπευτικούς σκοπούς έχουν καθορισθεί ειδικά κριτήρια για πληρέστερη κλινική ταξινόμηση και παρακολούθηση της κλινικής πορείας και των επιπλοκών της νόσου στους ασθενείς[10]. Τα κριτήρια αυτά είναι:

- τα επίπεδα και το είδος της αιμοσφαιρίνης, ιδιαίτερα η τιμή της HbF
- η σωματική ανάπτυξη των ασθενών,
- η ηλικία διάγνωσης και έναρξης των μεταγγίσεων,
- ο βαθμός και η βαρύτητα της υπερπλασίας του μυελού,
- η γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς και
- η προσβολή των διαφόρων συστημάτων όπως αυτή απεικονίζεται με ειδικές αιματολογικές, βιοχημικές και απεικονιστικές μεθόδους.

Η κλασική μορφή της μείζονος β Μεσογειακής αναιμίας γίνεται εμφανής συνήθως από τους πρώτους 6 μήνες της ζωής και αν δεν αντιμετωπισθεί με συστηματικές μεταγγίσεις αίματος οι ασθενείς καταλήγουν σε μικρή ηλικία. Οι ασθενείς είναι συνήθως ομοζυγώτες β0 ή διπλοί ετεροζυγώτες β0 και β+ μεταλλάξεων. Η ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία αποτελεί μια άκρως ενδιαφέρουσα μορφή της νόσου με ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές και γενετικό υπόστρωμα.

1.2.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΤΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Είναι πλέον σαφές με τη χρήση προηγμένων μεθόδων ανάλυσης του DNA ότι η μεγάλη ποικιλομορφία των κλινικών εκδηλώσεων της β Μεσογειακής αναιμίας οφείλεται στην αντίστοιχη ετερογένεια που παρουσιάζει η νόσος στο μοριακό επίπεδο. Η βαριά ομόζυγη β Μεσογειακή αναιμία οφείλεται κυρίως σε συνδυασμό μεταλλάξεων που σχετίζονται με τον συχνότερο αιματολογικό φαινότυπο στην ετερόζυγη μορφή που εκδηλώνεται με υψηλά επίπεδα HbA2. Οι ηπιότερες ενδιάμεσης βαρύτητας μορφές προέρχονται από συνδυασμό ήπιων μεταλλάξεων ή το συνδυασμό ήπιων με τυπικές μεταλλάξεις. Στις περιπτώσεις αυτές η ηπιότητα των κλινικών εκδηλώσεων είναι ανάλογη με το ποσοστό της HbA και αντιστρόφως ανάλογη με το ποσοστό της HbF [10]. Οι συχνότεροι γενετικοί συνδυασμοί που καθορίζουν τον κλινικό φαινότυπο της ενδιάμεσης β Μεσογειακής αναιμίας φαίνονται στον Πίνακα 1 [8]

1. Ομοζυγώτες ή σύνθετοι ετεροζυγώτες β-Μεσογειακής αναιμίας

α) Μεταβίβαση ήπιων μεταλλάξεων β MA , σιωπηρών β και β++ σε ομόζυγη ή σύνθετη ετερόζυγη κατάσταση

Ο φαινότυπος εξαρτάται από το συνολικό ποσό β αλυσίδας που παράγεται

β) Συνύπαρξη α-MA

Ο φαινότυπος εξαρτάται από το βαθμό της ανισορροπίας μεταξύ α/μη-α αλυσίδας η οποία εξαρτάται από τον αριθμό των α γονιδίων που απουσιάζουν ή υπολειτουργούν

γ) Αυξημένη παραγωγή HbF

- Πολυμορφισμός Xmn1-^Gγ
- Ελλείμματα ή σημειακές μεταλλάξεις στον υποκινητή του γονιδίου της γ αλυσίδας
- trans-acting παράγοντες (QTLs) που αυξάνουν την παραγωγή HbF και εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 6q, Xp, 8q

2.Ετεροζυγώτες β MA

α) Συνύπαρξη επιπλέον γονιδίων α-αλυσίδας

(ααα/αα, ααα/ααα,αααα/αα, αααα/αααα)

β) επικρατής τρόπος μεταβίβασης της β MA

(υπερασταθείς β-αλυσίδες)

γ)Σωματική μετάλλαξη για άλλες θέσεις της β αλυσίδας-μωσαικισμός

3.Σύνθετοι ετεροζυγώτες για β MA και παραλλαγές της β αλυσίδας

(πχ HbE/βMA)

4.Σύνθετοι ετεροζυγώτες για β MA και HPFH ή δβ MA

Πίνακας 1- Γενετικές αλληλεπιδράσεις που προσδιορίζουν το φαινότυπο της βMA

Προσαρμοσμένο από : *Thein SL (2005) Pathophysiology of beta thalassemia--a guide to molecular therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program:31-37.*

Στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία η κλινική εικόνα είναι αποτέλεσμα παρουσίας ενός ή δύο ήπιων γονιδίων που επιτρέπουν την παραγωγή σημαντικού ποσού β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Ασθενείς με β Μεσογειακή αναιμία και συνύπαρξη α μεσογειακής αναιμίας με έλλειμμα δύο α γονιδίων παρουσιάζουν επίσης ήπια, ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία. Ακραία έκφραση της επίδρασης της α Μεσογειακής αναιμίας στην ομόζυγη β Μεσογειακή αναιμία παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από αιμοσφαιρινοπάθεια Η ενώ παράλληλα είναι ομοζυγώτες β Μεσογειακής αναιμίας όπου η κλινική εικόνα που παρουσιάζουν είναι αυτή της ενδιάμεσης β Μεσογειακής αναιμίας[11]. Η παρουσία αυξημένων επιπέδων HbF λόγω διαφόρων γενετικών παραγόντων που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή της HbF βελτιώνουν σημαντικά την κλινική εικόνα της ομόζυγης β Μεσογειακής αναιμίας [12]. Η συν-κληρονόμηση τριπλασιασμένων α γονιδίων και ετεροζυγωτίας β Μεσογειακής αναιμίας μπορεί επίσης να εκδηλώνεται με κλινική εικόνα ενδιάμεσης β Μεσογειακής αναιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο εμφανές σε περιπτώσεις συνδυασμού ετερόζυγης β Μεσογειακής αναιμίας και ομόζυγου τριπλασιασμένου α γονιδίου (γονότυπος α, ααα/ααα), λόγω της μεγάλης ανισορροπίας των αλυσίδων της σφαιρίνης που συγκρίνεται με αυτήν που παρατηρείται σε πάσχοντες από β Μεσογειακή αναιμία [13], [14], [15-17].

1.2.4. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για την κλινική μορφή της νόσου που εκτείνεται μεταξύ της τυπικής μεταγγισοεξαρτώμενης μορφής και της πολύ ήπιας μορφής της ετερόζυγης β Μεσογειακής αναιμίας. Με βάση τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν η ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία διακρίνεται σε δύο τύπους.

Ο τύπος I1 (βαρύς) περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι διατηρούν επίπεδα Hb άνω των 8gr/dl σε ηλικία μέχρι 6 ετών και 7-8gr/dl σε ηλικία 6-12 ετών και παρουσιάζουν μέτρια διόγκωση του σπλήνα, μικρού βαθμού καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη και ενδεχομένως χρειάζονται περιοδικές μεταγγίσεις αίματος ή σπληνεκτομή. Στον τύπο I2 (ήπιος) ανήκουν ασθενείς που στην ηλικία 6-12 ετών διατηρούν επίπεδα Hb 8-10gr/dl και παρουσιάζουν ήπια διόγκωση του σπλήνα, ελάχιστες οστικές αλλοιώσεις, ενώ εμφανίζουν φυσιολογική σωματική ανάπτυξη [10,18].

1.2.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ β ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Παραδοσιακά η β-ενδιάμεση ΜΑ (EMA) θεωρούνταν καλύτερης πρόγνωσης συγκριτικά με την μείζονα βΜΑ. Παρ'όλα αυτά, η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου καθώς και του μοριακού υποβάθρου, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η EMA σχετίζεται με μεγαλύτερη από την ως τώρα δεδομένη νοσηρότητα, ιδίως στους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς όπου οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου είναι λιγότερο ελεγχόμενοι [19]. Καθώς το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με βΜΑ έχει αυξηθεί, εκδηλώνονται νέες επιπλοκές της πάθησης. Οι επιπλοκές από τα διάφορα συστήματα σχετίζονται τόσο με τη χρόνια αναιμία αλλά και από την υπερφόρτωση με σίδηρο και τις αγγειακές επιπλοκές που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί. Οι κυριότερες από τις επιπλοκές αυτές αναπτύσσονται στη συνέχεια.

1. Υπερφόρτωση με σίδηρο

Παρατηρείται συχνά ακόμη και σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία και αποδίδεται στη μη αποδοτική ερυθροποίηση, την περιφερική αιμόλυση και την αύξηση της εσωτερικής απορρόφησης του σιδήρου. Σε μελέτη που έγινε σε Έλληνες ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία [20], απεδείχθη ότι μεγάλος αριθμός ασθενών με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία στη χώρα μας παρουσιάζει προοδευτικά σημαντικό βαθμό αιμοσιδήρωσης. Το φορτίο σιδήρου σχετίζεται με τον κλινικό φαινότυπο των ασθενών και επιβαρύνεται από την ηλικία, την σπληνεκτομή και την παρουσία μεταλλάξεων της πρωτεΐνης HFE. Η αποσιδήρωση με νεότερους από του στόματος χηλικούς παράγοντες φαίνεται ότι δίνει καλά αποτελέσματα στη μείωση του φορτίου του σιδήρου στον οργανισμό.

2. Υπερσπληνισμός

Αποτελεί συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία και σχετίζεται με τον αιματολογικό και κλινικό φαινότυπο της νόσου. Χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους του σπλήνα λόγω του εγκλωβισμού στο σπλήνα μεγάλων ποσοτήτων αίματος, αυξημένης καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και συνύπαρξης εξωμυελικής αιμοποίησης. Συνοδεύεται κατά κανόνα από μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με ταυτόχρονη λευκοπενία και θρομβοπενία. Παράλληλα με τη χρόνια αναιμία η διόγκωση του σπλήνα

αποτελεί σταθερό σχεδόν εύρημα στους ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία όπως έχει διαπιστωθεί σε διάφορες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς [21,22] .

Η σπληνεκτομή παρά τις επιπλοκές που μπορεί να δημιουργήσει στους ασθενείς βελτιώνει την κλινική εικόνα, επιτρέπει την διακοπή των μεταγγίσεων και αναστέλλει πολλές από τις επιπλοκές της νόσου [23]. Ενδείξεις σπληνεκτομής αποτελούν η επιδείνωση της αναιμίας, η θρομβοπενία, η λευκοπενία, η καθυστέρηση της ανάπτυξης.

3. Επιπλοκές από το ήπαρ

Οι ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν συχνά αυξημένα ηπατικά ένζυμα λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο και το ήμισυ περίπου των ασθενών παρουσιάζουν υπερηχογραφικά ευρήματα ηπατομεγαλίας[22] .

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται συχνά μόνο στους ασθενείς με κίρρωση λόγω αιμοχρωμάτωσης ή χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας.

Η χολολιθίαση αποτελεί συχνότερη επιπλοκή στους ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία σε σχέση με την μεταγγιζοεξαρτώμενη β Μεσογειακή αναιμία και αποδίδεται στη μη αποδοτική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση που εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό οι ασθενείς με ενδιάμεσης βαρύτητας κλινική εικόνα [24-28].

4. Επιπλοκές από την καρδιά

Οι ασθενείς με β Μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν βαρύτατες καρδιακές επιπλοκές λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο. Στους ασθενείς με ενδιάμεση μορφή της νόσου οι επιπλοκές αυτές είναι ηπιότερες λόγω μικρότερης επιβάρυνσης από αιμοσιδήρωση. Την εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο συνοδεύουν η εμφάνιση αρρυθμιών, η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία με τελική κατάληξη τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κυρίως της αριστερής κοιλίας. Στην κλινική εικόνα της ενδιάμεσης β Μεσογειακής αναιμίας κυριαρχεί η συμμετοχή των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και η πνευμονική υπέρταση που οδηγούν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. [29]. Οι μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν την καρδιακή νόσο στην ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία είναι αυξημένη καρδιακή παροχή λόγω της χρόνιας ιστικής υποξίας και η αγγειακή συμμετοχή που οδηγεί σε συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις [30]

5. Πνευμονική υπέρταση

Η πνευμονική υπέρταση (συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία >25mmHg σε ηρεμία και >30mmHg σε άσκηση) αποτελεί σταθερή επιπλοκή της ενδιάμεσης β Μεσογειακής αναιμίας [31],[32] και συνδέεται με τις αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και την αυξημένη καρδιακή παροχή λόγω της ιστικής υποξίας [23], [30].

6. Άτονα έλκη

Άτονα έλκη εμφανίζονται συχνά σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία Η παθογένεια τους σχετίζεται με την ιστική υποξία, ρεολογικές ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, φλεβική στάση και υψηλή συγκέντρωση HbF[33]

7. Εξωμυελική αιμοποίηση

Η χρόνια αναιμία των ασθενών με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία οδηγεί σε αντισταθμιστική υπερπλασία του μυελού των οστών και τη δημιουργία εξωμυελικών εστιών στο σπλήνα, το ήπαρ και τους λεμφαδένες. Μάζες από ιστό εξωμυελικής αιμοποίησης έχουν περιγραφεί κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, συχνότερα ενδοθωρακικά και πολλές φορές δημιουργούν νευρολογική συμπτωματολογία από συμπίεση παρακείμενου νευρολογικού ιστού [34-37].

8. Οστικές επιπλοκές

Η οστεοπόρωση και η οστεοπενία αποτελούν συχνές επιπλοκές σε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία [38] με πολυπαραγοντική παθογένεια. Φαίνεται ότι για την εμφάνιση της συμβάλλουν τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Από διάφορες μελέτες προκύπτουν στοιχεία που αφορούν ανεπάρκεια της 25-OH Vit D [39]. Επίσης η μυελική υπερπλασία και η τοξικότητα της δεσφεριοξαμίνης στους ινοβλάστες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική αποσιδήρωση αποτελούν επιβοηθητικούς παράγοντες [40]. Σημαντικό παράγοντα φαίνεται ότι αποτελεί και ο υπογοναδισμός που οδηγεί σε οστεοπόρωση σε ασθενείς με υπερφόρτωση σε σίδηρο [41,42]. Οι ασθενείς με οστική νόσο εμφανίζουν διάχυτα οστικά άλγη, αυτόματα κατάγματα και νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού [40] .

9. Επιπλοκές από τους ενδοκρινείς αδένες

Η αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελούν τα κύρια αίτια των ενδοκρινολογικών διαταραχών που εμφανίζονται στους ασθενείς με β Μεσογειακή

αναιμία [43] . Οι επιπλοκές από τους ενδοκρινείς είναι σπανιότερες στους ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία αλλά η συχνότητα τους παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και εξαρτάται από τη βαρύτητα της αναιμίας και την υπερφόρτωση με σίδηρο. Η συχνότερη διαταραχή που συνήθως αναφέρεται στη βιβλιογραφία είναι ο υπογοναδισμός [44].

10. Υπερπηκτικότητα και θρομβοεμβολικά επεισόδια

Η βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης των πασχόντων από μεσογειακό σύνδρομο τα τελευταία χρόνια συνέβαλε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης τους. Παρ' όλα αυτά οι διαταραχές στο σύστημα της αιμόστασης που οδηγούν στην εμφάνιση ενός υπερπηκτικού φαινοτύπου εξακολουθούν να αποτελούν ένα από τα μείζονα προβλήματα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν εξίσου μεγάλο κίνδυνο θρομβώσεων με εκείνους που πάσχουν από μείζονα νόσο. Περιγράφονται στη βιβλιογραφία θρομβώσεις των εγκεφαλικών αγγείων, σπασμοί, αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης ή ασυμπτωματικές ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες απεικονιζόμενες στη μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον αναφέρονται περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και υποτροπιάζουσας αρτηριακής απόφραξης [45,46] . Η επιδημιολογία και η συχνότητα του επεισοδίου αυτών διαφέρει σε διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές.

Σε μεγάλη έρευνα σε 7 χώρες της Μεσογείου και το Ιράν στην οποία συμμετείχε και η χώρα μας και αφορούσε 8.860 ασθενείς έδειξε ότι 4% των ασθενών με EMA και 0,9% των ασθενών με μείζονα Μεσογειακή αναιμία παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τους μη σπληνεκτομηθέντες ασθενείς [47]. Η συνολική θνησιμότητα οφειλόμενη σε θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν 14%. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα επεισόδια αυτά ήταν φλεβικής (57%) αιτιολογίας, αρτηριακής προέλευσης ήταν σε 40% των περιπτώσεων, ενώ μεικτής στο 3%. Οι περισσότεροι ασθενείς με EMA εμφάνιζαν φλεβική θρόμβωση ενώ οι ασθενείς με μείζονα MA εμφάνιζαν κυρίως θρομβοεμβολικά επεισόδια αρτηριακής αιτιολογίας. Στο συνολικό πληθυσμό, τα πιο συχνά θρομβωτικά επεισόδια ήταν με φθίνουσα σειρά εμφάνισης: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (32%), ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια (IAE) (18%), θρόμβωση πυλαίας φλέβας (16%), πνευμονική εμβολή (13%) και επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα (4.7%). Ασθενείς με μείζονα MA είχαν στατιστικά σημαντικότερο κίνδυνο για εκδήλωση IAE ενώ εκείνοι με EMA για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα παρατηρήθηκε μόνο σε ασθενείς με EMA. Οι πλειοψηφία (94%) των ασθενών με EMA που παρουσίασαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο είχαν υποστεί σπληνεκτομή, είχαν μέσο όρο τιμής αιμοσφαιρίνης <9 g/dl και μόνο το 1/3 εξ αυτών λάμβαναν συστηματικά μεταγγίσεις. Στους ασθενείς αυτούς, τα πιο συχνά θρομβωτικά επεισόδια αφορούσαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (33.3%), ΙΑΕ (17.4%), θρόμβωση πυλαίας φλέβας (16%) και πνευμονική εμβολή (11.6%). Υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης αναφέρθηκαν σε 25% των ασθενών με μείζονα και 36% των ασθενών με ενδιάμεση MA. Στην τελευταία κατηγορία, η υποτροπή φλεβοθρόμβωσης ήταν συχνότερη στους ασθενείς με τιμή $Hb < 9$ g/dl. Το 52% των ασθενών με EMA που ελάμβαναν ασπιρίνη μετά από τη σπληνεκτομή είχαν χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής της φλεβοθρόμβωσης. Από τη μελέτη αυτή διαφαίνεται ότι ο επιπολασμός της φλεβικής θρόμβωσης είναι αυξημένος σε ασθενείς με MA και ότι οι ασθενείς με TI έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων συγκριτικά με ασθενείς με TM (3.9 vs 0.9%, $p < 0.001$). Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με EMA ήταν η ηλικία (>20 έτη), τα προηγηθέντα επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η σπληνεκτομή, ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ($>600.000/\mu L$) και τα χαμηλά επίπεδα πλασμινογόνου ($<60\%$)[47].

Ενδείξεις για τις διαταραχές της πήξης στους ασθενείς με EMA αποτελούν η βράχυνση του χρόνου ζωής των αιμοπεταλίων ως αποτέλεσμα της αυξημένης κατανάλωσης τους καθώς και τα αυξημένα επίπεδα D-dimers, αντιθρομβίνης III και ινωδοπεπτιδίου A στο πλάσμα. Επιπλέον χαμηλά ανευρίσκονται τα επίπεδα των πρωτεϊνών C και S καθώς και του συνπαράγοντα της ηπαρίνης II [48,49,46,50].

Στα πλαίσια της διερεύνησης της παθογένειας των θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχουν γίνει σημαντικές μελέτες που αφορούν προσδιορισμό του ρόλου του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου στους ασθενείς με μείζονα ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία. Σε πλάσμα πασχόντων ατόμων έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου όπως α ICAM-1, VCAM-1, θρομβομοντουλίνη, η E-σελεντίνη και ο παράγοντας Von Willebrand. Ανιχνεύονται επίσης κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία φέρουν επιφανειακούς δείκτες ενεργοποίησης. Η ενεργοποίηση αυτή του ενδοθηλίου πραγματοποιούνται μέσω της επίδρασης κυτοκινών [48,46,50,51].

Σε μελέτη σε ασθενείς με Δρεπανοκυτταρική αναιμία και ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία στην Ελλάδα διαπιστώθηκε ότι και στις δύο ομάδες ασθενών υπάρχει αύξηση των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου στον ορό σε

σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον τόσο η CRP όσο και το SAA (αμυλοειδές του ορού) βρέθηκαν αυξημένα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής η οποία παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα όπως και στην μείζονα β Μεσογειακή αναιμία τα επίπεδα ICAM-1, SVCAM-1, P και E σελεστίνης βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των πασχόντων από ενδιάμεση β Μεσογειακή αναιμία σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες[52]. Αντίστοιχα με τη Δρεπανοκυτταρική νόσο σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της αυξημένης προσκόλλησης των ερυθροκυττάρων στο ενδοθήλιο και στην παθολογία των Μεσογειακών συνδρόμων. Η αυξημένη αυτή προσκόλληση έχει αποδειχθεί και με *in vitro* μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια τόσο στη μείζονα όσο και στην ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία σε αντίθεση με τα φυσιολογικά φαίνεται να εμφανίζουν διαταραγμένη κατανομή φωσφολιπιδίων στη μεμβράνη τους με αποτέλεσμα να προσκολλώνται στην ενδοθηλιακή στιβάδα. Πιο συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί ότι τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια παρουσιάζουν στην εξωτερική του μεμβράνη αρνητικά φορτισμένη φωσφατιδυλοσερίνη (PS) και συνεπώς πυροδοτούν τη διαδικασία της θρόμβωσης [46]. Άλλα κυτταρικά στοιχεία του αίματος όπως τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα κοκκιοκύτταρα ενεργοποιούν τη διαδικασία της πήξης μέσω βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου

2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

2.1. ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι επιπλοκές της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας από το ΚΝΣ κατά φθίνουσα σειρά εμφάνισης είναι τα σιωπηρά έμφρακτα, η κεφαλαλγία (οξεία ή χρόνια), τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια [53]. Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν γνωστή από παλιά επιπλοκή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Διαχωρίζονται σε κλινικά εκδηλούμενα ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια (ΙΑΕ) τα οποία εκδηλώνονται με αιφνίδια εγκατάσταση νευρολογικών συμπτωμάτων ή σε σιωπηρά έμφρακτα (ΣΕ) τα οποία σχετίζονται με έκπτωση των νοητικών δεξιοτήτων [54].

Σε αντίθεση με τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια που στο ¼ των περιπτώσεων αποβαίνουν μοιραία για τους ασθενείς, τα ΙΑΕ σπανίως είναι θανατηφόρα. Μελέτες νεκροψίας σε ασθενείς με ΔΑ έχουν δείξει ότι μόνο σε 10% των

περιπτώσεων ο θάνατος οφειλόταν σε ΙΕΑ. Ο επιπολασμός (prevalence) των ΙΑΕ στους ασθενείς με ΔΑ ποικίλει από 17 % έως 35%.[54]. Σε μία μελέτη σχετικά με τα ΙΑΕ σε παιδιατρικό πληθυσμό στην περιοχή της Βαλτιμόρης/Ουάσινγκτον η συνολική επίπτωση των ΙΑΕ στα παιδιά υπολογίστηκε σε 1.29 /10.000/έτος ενώ ειδικά για τα παιδιά με ΔΑ σε 285/10.000/έτος. Συνεπώς τα παιδιά με ΔΑ παρουσίαζαν κατά 221 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕ [55]. Ο κίνδυνος για ΙΑΕ είναι υψηλότερος την 1η δεκαετία ζωής με επίπτωση 1.02% ανά έτος σε ηλικίες μεταξύ 2-5 ετών. Ο κίνδυνος μειώνεται τη 2η δεκαετία ζωής και στη συνέχεια αυξάνεται πάλι με ένα 2ο μικρότερο peak μετά τα 29 έτη. 11% των ασθενών με ΔΑ θα εμφανίσουν κλινικό ΙΑΕ μέχρι την ηλικία των 20 ετών και 24% μέχρι την ηλικία των 45 ετών [56] Σε ότι αφορά τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, αυτά είναι συχνότερα την 3^η δεκαετία ζωής.[54]

Υποτροπή ενός ΙΑΕ αναφέρεται στα 2/3 των ασθενών και συμβαίνει συνήθως σε διάστημα 2-3 ετών μετά το πρώτο επεισόδιο. Μετά τα δύο έτη, ο κίνδυνος υποτροπής ενός ΙΕΑ είναι μικρότερος στα παιδιά εκείνα όπου το πρώτο ΙΕΑ παρουσιάστηκε σε περίοδο ασθένειας. Ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου ΙΕΑ είναι περισσότερο αυξημένος σε ασθενείς με αγγειίτιδα moyo-moya.

Αναφορικά με τα σιωπηρά έμφρακτα, αυτά αποτελούν τη συχνότερη μόνιμη νευρολογική βλάβη σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία [53]. Παιδιά με ΔΑ και σιωπηρά έμφρακτα έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕ συγκριτικά με παιδιά με ΔΑ χωρίς εμφανείς ανωμαλίες στη μαγνητική τομογραφία (MT) [54]. Τα σιωπηρά έμφρακτα (ΣΕ) εντοπίζονται με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας, ο αξιόπιστος ορισμός τους όμως λαμβάνει υπόψιν πληροφορίες που προκύπτουν και από τη νευρολογική εξέταση.

Ο απεικονιστικός χαρακτηρισμός του ΣΕ, περιλαμβάνει την παρουσία αλλοίωσης της έντασης σήματος στην ακολουθία FLAIR μεγέθους ≥ 3 χιλ σε μία διάσταση και η οποία είναι ορατή σε δύο διαφορετικά επίπεδα του χώρου [53]. Τυπικά, τα ΣΕ εμφανίζονται ως μικρές αλλοιώσεις (το 85% μετράται έως 1.5 εκ) στη λευκή ουσία του μετωπιαίου ή βρεγματικού λοβού. Λιγότερο συχνά εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια ενώ δεν έχει ως τώρα αναφερθεί εντόπιση ΣΕ στην παρεγκεφαλίδα ή το στέλεχος [54].

Από κλινικής άποψης, τα ΣΕ χαρακτηρίζονται από φυσιολογική νευρολογική εξέταση. Σε περίπτωση ύπαρξης παθολογικού ευρήματος κατά την κλινική εξέταση, αυτό δεν θα πρέπει να σχετίζεται με την εντόπιση/θέση της ανιχνεύσιμης αλλοίωσης στην MT. Η νευρολογική εκτίμηση είναι απαραίτητη, καθώς ασθενείς που έχουν χαρακτηριστεί ως φέροντες ΣΕ μπορεί στην πραγματικότητα να έχουν ένα μη διεγνημένο ΙΑΕ και συνεπώς να ανήκουν σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου [53].

Τα ΣΕ είναι συχνότερα σε βρέφη και παιδιά προσχολικής ηλικίας. Περίπου 25% των παιδιών με ΔΑ θα παρουσιάσουν ένα ΣΕ πριν από την ηλικία των 6 ετών και το 39% πριν από την ηλικία των 18 ετών, χωρίς ως τώρα να υπάρχουν στοιχεία ότι ο αριθμός των ΣΕ στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζει plateau μετά την ηλικία των 20 ετών [53]. Παιδιά με ΔΑ και ΣΕ έχουν χαμηλότερες επιδόσεις σε νευρο-ψυχολογικές δοκιμασίες από ασθενείς ίδιας σχολικής ηλικίας που δεν εμφανίζουν αλλοιώσεις στην MT αλλά αντίστοιχες με εκείνες ασθενών με κλινικά εκδηλούμενα ΙΑΕ. Η αύξηση του αριθμού των ΣΕ δρα επιβαρυντικά στην έκπτωση των νοητικών δεξιοτήτων[54].

2.1.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΚΝΣ ΣΤΗ ΔΑ

Η παθοφυσιολογία των ισχαιμικών εμφράκτων στους ασθενείς με ΔΑ δεν έχει πλήρως ακόμα προσδιοριστεί. Τουλάχιστον 6 παράγοντες σχετίζονται με εμφάνιση ισχαιμικού εμφράκτου στους ασθενείς αυτούς:

1) χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου η οποία σχετίζεται είτε με χαμηλό κορεσμό σε οξυγόνο είτε με οξεία πτώση της αιμοσφαιρίνης.

2) αλλοιώσεις των εγκεφαλικών αγγείων που επηρεάζουν την ήδη επηρεασμένη εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow, CBF) λόγω αναιμίας και αυξημένης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης S (HbS)

3) οξεία λοίμωξη με πυρετό

4) καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που αφορούν στο γενικό πληθυσμό (αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, νεφρική νόσος) . Από αυτούς, οι τελευταίοι 4 παράγοντες αφορούν μόνο ενήλικες ασθενείς. Στα πάσχοντα παιδιά ο σημαντικότερος από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου είναι η υπέρταση

5) προηγηθέν ΙΑΕ (με υψηλότερο ρίσκο εάν αυτό έχει συμβεί τα πρώτα 2-3 χρόνια ζωής, ανεξαρτήτως της χορηγούμενης θεραπείας)

6) ταχεία αύξηση των επιπέδων HbS >12 g/dl είτε λόγω μετάγγισης είτε λόγω αυτομετάγγισης από σπληνικό ή ηπατικό εγκλωβισμό [53]

Προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κλινικού ΙΑΕ αποτελούν το ιστορικό παροδικών ΙΑΕ , προηγηθέν επεισόδιο οξέος θωρακικού συνδρόμου σε διάστημα 2 εβδομάδων καθώς και η ετήσια συχνότητα επεισοδίων οξέος θωρακικού συνδρόμου, ο βαθμός της αναιμίας και η αυξημένη συστολική πίεση. Παρότι το ιστορικό παροδικών ΙΑΕ αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα, οι περισσότεροι

ασθενείς με ΙΑΕ δεν έχουν ιστορικό παροδικού ΙΑΕ. Ασθενείς με νυχτερινή υποξαιμία και κορεσμό <96% επίσης έχουν αυξημένο κίνδυνο ΙΑΕ. Η λευκοκυττάρωση έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης ΙΑΕ και σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Τέλος, διπλοί ετεροζυγώτες για ΔΑ και αιμοσφαιρίνη HbC (HbSC), έχουν χαμηλότερα ποσοστά ΙΑΕ συγκριτικά με τους ομόζυγους ΔΑ ασθενείς. Ο συνδυασμός α-μεσογειακής αναιμίας με ΔΑ φαίνεται να δρα προστατευτικά ως προς τα ΙΑΕ (πιθανότατα λόγω αύξησης των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης της μειωμένης αιμόλυσης και της βελτιωμένης αγγειακής ροής).[54]

Οι παράγοντες κινδύνου για τα ΣΕ διαφέρουν από εκείνους που προαναφέρθηκαν σχετικά με τα κλινικά ΙΑΕ. Οι μοναδικοί ως τώρα εργαστηριακά αποδεδειγμένοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η λευκοκυττάρωση και η παρουσία του απλοτύπου SEN (Senegal) της β-σφαιρίνης [54]. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου αποτελούν η χαμηλή αιμοσφαιρίνη (ιδίως σε ηλικία μικρότερη από τα 3 έτη), η υπέρταση, τα επεισόδια οξείας αναιμίας και η παρουσία αλλοιώσεων στα αγγεία του εγκεφάλου στην μαγνητική αγγειογραφία [53] [57].

Δεν υπάρχει ένας μοναδικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να χαρακτηρίζει τα ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ. Στην προσπάθεια κατανόησης του μηχανισμού δημιουργίας ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ συνεισέφεραν σημαντικά οι ακτινολογικές και παθολογοανατομικές μελέτες. Η βλάβη των μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΔΑ και ΙΑΕ είχε ήδη παρατηρηθεί από το 1939 σε μελέτες νεκροψίας [58]. Παρ' αυτά επιβεβαιώθηκε τη δεκαετία του 1970 με την εφαρμογή τεχνικών κλασσικής αγγειογραφίας εγκεφάλου. Οι Stockman et al το 1972 πραγματοποίησαν αγγειογραφία σε 7 παιδιά με ΔΑ και ΙΑΕ και παρατήρησαν στένωση ή απόφραξη μεγάλων αρτηριακών κλάδων του εγκεφάλου σε 6 από αυτά. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε προσβολή του υπερκλινοειδικού τμήματος της έσω καρωτίδας, οι περισσότεροι παρουσίαζαν ανωμαλίες στη μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία ενώ η οπίσθια κυκλοφορία ήταν σχετικά μη προσβεβλημένη. Δύο εκ των ασθενών παρουσίαζαν εικόνα αγγειίτιδας moya-moya [59] Παρόμοια αγγειογραφική εικόνα αναφέρεται και από άλλους ερευνητές.

Οι παρατηρήσεις που προέκυψαν από τις πρώτες απεικονιστικές μελέτες με μεθόδους κλασσικής αγγειογραφίας συμπίπτουν με αυτά των μεταγενέστερων ερευνητών που βασίστηκαν σε μη επεμβατικές μεθόδους απεικόνισης όπως η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία [60,61]. Ενδεικτικά είναι τα ευρήματα των Adams et al,

που πραγματοποίησαν αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία σε 25 ασθενείς με ιστορικό ΙΑΕ. Παρατηρήθηκε απόφραξη μεγάλων κλάδων της πρόσθιας κυκλοφορίας στο 41% των ασθενών ενώ το 31% αυτών παρουσίαζε μεθοριακά έμφρακτα. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την ύπαρξη προσβολής των μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με ΔΑ και ΙΑΕ. Απόφραξη των φλοιωδών αρτηριακών κλάδων και εμφανή υποφλοιώδη έμφρακτα παρατηρήθηκαν σε λιγότερες περιπτώσεις [60]. Σε άλλη μελέτη από τους Pavlakis et al βασισμένη αποκλειστικά σε απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, από τους 18 ασθενείς με ΙΑΕ οι 16 παρουσίαζαν μεθοριακά έμφρακτα, 5 παρουσίαζαν απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και 4 παρουσίαζαν έμφρακτα στα βασικά γάγγλια[62].

Η κατανομή των εμφράκτων στην αξονική και μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με τα ευρήματα της παθολογοανατομικής μελέτης ενίσχυσαν την θεωρία της νόσου των μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου όπως της έσω καρωτίδας, της μέσης και της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας σε δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς με κλινικά εκδηλούμενο ΙΑΕ[54].

Παρολ'αυτά, η αποφρακτική αρτηριοπάθεια των μεγάλων αγγείων δεν ερμηνεύει όλους τους τύπους εμφράκτων σε ασθενείς με ΔΑ. Ένα μικρό ποσοστό από τους ασθενείς αυτούς έχουν φυσιολογική αγγειογραφία παρά την κλινική εικόνα οξέος ΙΑΕ [63,59], ενώ παθολογοανατομικές μελέτες έχουν αναδείξει παρουσία μικροεμφράκτων στη λευκή ουσία και διάχυτη πάχυνση αρτηριολίων. Η απουσία βλάβης των μεγάλων αγγείων είναι ιδιαίτερα εμφανής στην περίπτωση των σιωπηρών εμφράκτων θέτοντας την υποψία ότι αυτά οφείλονται σε απόφραξη μικρών διαπιτρωσών αρτηριών [54].

Όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, οι αιμορραγικές βλάβες δεν είναι σπάνιες σε ενήλικες ασθενείς με ΔΑ. Αυτές είναι τυπικά υπαραχνοειδείς, εμφανίζονται συνήθως σε νεαρούς ασθενείς αλλά δεν απαντώνται συχνά στα παιδιά. Οφείλονται συνήθως σε ρήξη ανευρύσματος [53,54]. Σε μία μελέτη 709 ασθενών με ΔΑ, ο επιπολασμός των ανευρυσμάτων σε παιδιά και ενήλικες ήταν 1.2% και 10.8% [64]. Συχνά παρατηρούνται πολλαπλά ανευρύσματα. Εκείνα που ρήγνυνται είναι συνήθως μικρά και εντοπίζονται στο διχασμό μεγαλύτερων κλάδων.[64,65] Ως γνωστόν, τα ανευρύσματα εμφανίζονται συχνότερα σε σημεία αυξημένης εγκεφαλικής ροής. Η υπεραιμία σε συνδυασμό με την αναιμία και την παθολογική μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων προδιαθέτουν στη δημιουργία ανευρύσματος σε ασθενείς με ΔΑ.

Η συνύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας τύπου moya-moya μπορεί να αποτελέσει επίσης άλλη αιτία εγκεφαλικής αιμορραγίας στους ασθενείς αυτούς λόγω ρήξης των εύθραστων παράπλευρων αγγείων.[54]

Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ

Ο πιο συχνός τύπος ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ είναι τα μεθοριακά έμφρακτα μεταξύ της περιοχής κατανομής της πρόσθιας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Ο τύπος αυτός ΙΑΕ είναι πιθανώς αποτέλεσμα της αυξημένης αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο που προκύπτει από της διάταση των αγγείων του εγκεφάλου για την αντιρρόπηση της αναιμίας και της παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων. Σε περιόδους συστηματικού stress υπάρχει μειωμένη δυνατότητα αυτορρύθμισης των εγκεφαλικών αγγείων με αποτέλεσμα να παρατηρείται πτώση της αιματικής ροής περιφερικότερα των περιοχών της αγγειακής στένωσης.

Σε άλλες περιπτώσεις, τα ΙΑΕ οφείλονται σε απόφραξη των μεσαίων και μεγάλων αγγείων, εμβολή λίπους ή εμβολή αρτηρίας/αρτηρίας.

Όπως προαναφέρθηκε, ένας μικρότερος αριθμός εμφράκτων και κυρίως τα σιωπηρά έμφρακτα προκύπτουν χωρίς εμφανείς αλλοιώσεις των μεγάλων αγγείων. Η στένωση των αρτηριολίων, η θρόμβωση ή η συγκέντρωση των δρεπανοκυττάρων μπορεί να παίζει ρολο στις περιπτώσεις αυτές.

Η δημιουργία ανευρυσμάτων ή η ευθραστότητα των αγγείων στα πλαίσια αρτηρίτιδας μογα-μογα συμβάλουν στην εγκεφαλική αιμορραγία σε ενήλικες ασθενείς με ΔΑ.

Πιο αναλυτικά, μελέτες παθολογοανατομίας των μεσαίων και μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΔΑ έδειξαν πάχυνση του έσω χιτώνα των αγγείων λόγω υπερπλασίας των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών κυττάρων, διακοπή της συνέχειας της έσω ελαστικής στιβάδας και εναπόθεση θρόμβου. Ο Koshy και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η υπερπλασία της έσω ελαστικής στιβάδας είναι αποτέλεσμα του υποτροπιάζοντος τραυματισμού του αγγειακού ενδοθηλίου από τα δρεπανοκύτταρα. Το αν ο σχηματισμός θρόμβου είναι συνέπεια ή δρo επιβαρυντικά στη στένωση των αγγείων αποτελεί θέμα συζήτησης. Η υπερπλασία του έσω χιτώνα του υπερκλινοειδικού τμήματος της έσω καρωτίδας θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα και αιμοδυναμικών παραγόντων. Η πορεία του άπω τμήματος της έσω καρωτίδας είναι μοναδική : Πορεύεται προς τα εμπρός εντός του καρωτιδικού καναλιού υποστηριζόμενη από το λιθοειδές οστό προτού ακολουθήσει ανιούσα πορεία σχήματος S. Καθώς διέρχεται από το σηραγγώδη κόλπο του εγκεφάλου περιβάλλεται από φλεβικό αίμα. Εξέρχόμενη από τον τελευταίο, διαπερνά τη σκληρά μήνιγγα προτού διχαστεί σε μέση και πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία. Κατά συνέπεια, το υπερκλινοειδικό τμήμα της έσω καρωτίδας λόγω της ιδιαίτερης θέσης και πορείας του είναι ευάλωτο σε ανάπτυξη

αθηρωματικών πλακών και πιθανότατα και σε υπερπλασία του έσω χιτώνα. Οι υψηλές, λόγω αναιμίας, ταχύτητες ροής στη ΔΑ δρουν επιβαρυντικά. Η μείωση της αρτηριακής διαμέτρου λόγω υπερπλασίας του έσω χιτώνα οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση της ταχύτητας αιματικής ροής.

Σημειώνεται ότι σε μελέτη από τους Abboud et al. μία κατηγορία παιδιών με ΔΑ που παρουσίαζαν αυξημένες ταχύτητες ροής στο διακρανικό Doppler δεν εμφάνιζαν συνοδές αλλοιώσεις στη μαγνητική αγγειογραφία [66]. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η αύξηση της αιματικής ροής στα αγγεία του εγκεφάλου μπορεί να προηγείται της αγγειακής στένωσης στην ΔΑ και αποτελεί επιχείρημα υπέρ της θεωρίας συμμετοχής της εγκεφαλικής υπεραιμίας στην παθογένεση του ΙΑΕ στους ασθενείς με ΔΑ. Επιπλέον, παρότι η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο ενδοθήλιο έχει αποδειχθεί μόνο σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας, ο συνδυασμός της διαταραχής της αιματικής ροής στο υπερκλινοειδικό τμήμα της έσω καρωτίδας και ο διχασμός της σε πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία πιθανόν να επιτρέπουν αλληλεπιδράσεις ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου και να προωθούν τοιχωματικές αλλαγές με αποτέλεσμα την εμφάνιση αγγειίτιδας τύπου αγγειίτιδας των μεγάλων αγγείων. Αυτό το παθοφυσιολογικό μοντέλο περιορίζεται από την αδυναμία να ερμηνεύσει την έλλειψη αντίστοιχων αλλαγών στους κλάδους της οπίσθιας κυκλοφορίας, που παρόλ'αυτά συχνά αποτελεί θέση ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών στο γενικό πληθυσμό. Τέλος, η ανατομία του άνω τμήματος της έσω καρωτίδας είναι μοναδική και η γειννιάσή της με τη φλεβική κυκλοφορία στο σηραγγώδη κόλπο θα μπορούσε να την εκθέσει σε εξωκυττάρια αιμοσφαιρίνη ή σε άλλους παράγοντες που να δρουν επιβαρυντικά στην εμφάνιση αλλοιώσεων στο τοίχωμα αυτής. [54]

Προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο

Τα δρεπανοκύτταρα παρουσιάζουν ανώμαλη προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων. Μπορούν να παραμείνουν προσκολλημένα στο αγγειακό ενδοθήλιο με δυνάμεις 2 φορές μεγαλύτερες από εκείνες των φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο έχει αποδειχθεί με in vivo μελέτες στη μικροκυκλοφορία. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ερυθρά αιμοσφαίρια προσκολλώνται στο αγγειακό τοίχωμα, είτε μέσω κάποιας πρωτεΐνης είτε απευθείας μέσω των μορίων προσκόλλησης VCAM και P-selectin. Πιθανότατα υπάρχει αλληλεπίδραση των διαφορετικών μηχανισμών μεταξύ τους. Η προσκόλληση στη μικροκυκλοφορία οδηγεί σε παγίδευση λιγότερο παραμορφωμένων

κυττάρων γεγονός που επιμηκύνει το χρόνο ροής του αίματος και επιτρέπει τον πολυμερισμό της πρωτεΐνης S οδηγώντας σε απόφραξη των αγγείων. Καθώς η αλληλεπίδραση των ερυθροκυττάρων είναι εντονότερη στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας, αυτός ο μηχανισμός ερμηνεύει την απόφραξη μικρών διατιρωσών αγγειακών κλάδων και ερμηνεύει καλύτερα την δημιουργία σιωπηρών εμφράκτων (ΣΕ). Επιπλέον, η προσκόλληση των δρεπανοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία ενεργοποιεί το ενδοθήλιο προωθώντας την δραστηριότητα των παραγόντων μεταγραφής και αγγειοσύσπασης. Κατά τον τρόπο αυτό επιβραδύνεται η αγγειοδιαστολή και αυξάνεται η επιφάνεια έκφρασης των μορίων προσκόλλησης. Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε αναπροσαρμογή της αρχιτεκτονικής του αγγειακού τοιχώματος και κατά συνέπεια σε εμφάνιση αγγειοπάθειας.

Βλάβη ιστών από επαναιμάτωση

Η βλάβη των ιστών που προκύπτει μετά από την εξάλειψη της αγγειακής απόφραξης και την επαναιμάτωση είναι ήδη γνωστή στους ασθενείς με ΙΑΕ. Στη ΔΑ όπου παρατηρούνται πολλαπλά επεισόδια αγγειακής απόφραξης- επαναιμάτωσης, η βλάβη των ιστών μετά την υποξία θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αγγειακής προσβολής.

Προθρομβωτική κατάσταση

Η δημιουργία θρόμβου συνδέεται άμεσα με τις στενώσεις που παρατηρούνται στα μεγάλα αγγεία του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΔΑ και ΙΑΕ, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των ΙΑΕ σε αυτούς τους ασθενείς.

Παράγοντες που σχετίζονται με την πήξη και την ινωδολυση είναι αυξημένοι στην ηρεμία σε ασθενείς με ΔΑ και αυξάνονται ακόμη περισσότερο κατά τη διάρκεια κρίσεων. Οι πρωτεΐνες C και S μπορεί να είναι μειωμένες στην ηρεμία σε ασθενείς με ΔΑ ενώ ακόμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις αυτών έχουν συσχετιστεί με ιστορικό ΙΑΕ. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των επώδυνων κρίσεων. Ανώμαλη έκφραση του ιστικού παράγοντα που ενεργοποιεί το μηχανισμό πήξης *in vivo* σε κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα του αίματος έχει ήδη αναφερθεί σε ασθενείς με ΔΑ. Το ίδιο το δρεπανοκυτταρο, τέλος, συνεισφέρει σε προθρομβωτικές καταστάσεις μέσω της έκφρασης της φωσφατιδυλσερίνης στην επιφάνειά του, που αποτελεί βασικό παράγοντα στην ενεργοποίηση της προθρομβίνης.

Αιμόλυση

Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αιμόλυσης απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη η οποία επηρεάζει τη συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση και συγκόλληση αιμοπεταλίων. Λόγω των πολλαπλών επεισοδίων αιμόλυσης (οξείας και χρόνιας) στους ασθενείς με ΔΑ η επίδραση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στην παθογένεση των ΙΑΕ είναι σημαντική [54]

2.1.2. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ DOPPLER ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΙΑΕ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΔΑ

Τα τελευταία 40 χρόνια έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για την πρόληψη των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών ΙΑΕ σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Στους ασθενείς αυτούς, τις δεκαετίες 1970-2010 περίπου το 75% των εγκεφαλικών εμφράκτων ήταν ισχαιμικά ενώ το υπόλοιπο 25% ήταν αιμορραγικά. Τη δεκαετία του 1990 ο επιπολασμός του πρώτου παροδικού ΙΑΕ (ισχαιμικού ή αιμορραγικού) σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία κάτω των 19 ετών ήταν 11% ενώ σε ενήλικες έως 45 ετών ήταν 24%.

Από τη δεκαετία του 1990, τέσσερις διαφορετικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που στόχευαν στην πρόληψη των βλαβών του ΚΝΣ στους ασθενείς αυτούς προσέφεραν σημαντικές πληροφορίες και κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών ΙΑΕ στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Δυστυχώς, αυτό δεν ισχύει και για την υποσαχάρια Αφρική όπου γεννιούνται περισσότερα από το 90% των παιδιών με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το 50% των παιδιών αυτών μέχρι την ηλικία των 18 ετών θα εμφανίσουν σιωπηρό ή κλινικά εκδηλούμενο εγκεφαλικό έμφρακτο [53].

Το ποσοστό των υποτροπής ενός ΙΑΕ σε ασθενή με ΔΑ που δεν μεταγγίζεται είναι υψηλό (46-90%). Παρότι τα παιδιά με ΔΑ έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΙΑΕ συγκριτικά με τα παιδιά με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, η συνολική επίπτωση του ΙΑΕ σε αυτά είναι μόλις 0.5-1% ετησίως. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να μεταγγιστούν 100 παιδιά με ΔΑ για την πρόληψη ενός ΙΑΕ. Δεδομένων των επιπλοκών που προκύπτουν από τις συχνές μεταγγίσεις αναζητήθηκαν τρόποι προσδιορισμού των ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΕ.

Το σημαντικότερο βήμα στην πρόληψη των νευρολογικών βλαβών σε παιδιά με

δρεπανοκυτταρική αναιμία έγινε με την εφαρμογή προγράμματος screening βασιζόμενου στη χρήση του διακρανιακού Doppler (transcranial Doppler-TCD).

2.1.2.1. Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ STOP ΚΑΙ ΟΙ ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η πρόληψη ενός πρώτου ΙΑΕ βασιζόμενη στα αποτελέσματα του διακρανιακού Doppler επιβεβαιώθηκε από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη χρονίων μεταγγίσεων (**STOP** : Stroke Prevention Trial for Sickle Cell Anemia) [67] . Η μελέτη STOP διήρκησε από τον Ιανουάριο του 1995 έως το Νοέμβριο του 1996. Πραγματοποιήθηκαν 3929 TCD σε 1934 παιδιά από 14 διαφορετικά κέντρα. Στη μελέτη αυτή, παιδιά με ΔΑ ηλικίας 2-16 ετών χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΙΑΕ υπεβλήθησαν σε εξέταση TCD όπου μετρήθηκε η μέση ταχύτητα (time averaged mean of the maximum velocity- TAMMX ή TAMV) των εγκεφαλικών αγγείων.

Από τα 1934 παιδιά που εξετάστηκαν σε 14 διαφορετικά κέντρα, 130 παιδιά ηλικίας 8.3+/- 3.3 έτη παρουσίασαν αυξημένη ταχύτητα TAMMX >200 cm/sec στην μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) ή στην έσω καρωτίδα (ICA). Αυτά κατανεμήθηκαν τυχαιοποιημένα σε 2 ομάδες: μία ομάδα ασθενών (n =63) που έλαβαν τακτική θεραπεία με μεταγγίσεις (κάθε 3-6 εβδομάδες με σκοπό να διατηρηθούν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης S σε ποσοστό <30% της συνολικής Hb) και σε μία δεύτερη ομάδα μη μεταγγιζόμενων ασθενών (n =67) που έλαβαν την κλασσική θεραπεία. Η ύπαρξη (ή η απουσία) ΙΑΕ ή εγκεφαλικής αιμορραγίας αξιολογήθηκε τυφλά και η επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών εκτιμήθηκε με ανάλυση επιβίωσης.

Η θεραπεία με μεταγγίσεις σχετίστηκε με πιθανότητα μείωσης των ΙΕΑ κατά 92%. Συστηματικές μεταγγίσεις σε ασθενείς υψηλού ρίσκου βάσει το TCD σχετίστηκαν με σημαντική μείωση πρώτου ΙΑΕ σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία [68,67].

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων του TCD βασίστηκε στη μέτρηση των τιμών της μέγιστης συστολικής, διαστολικής και TAMV ταχύτητας της εγγύς μέσης εγκεφαλικής (MCA), της έσω καρωτίδας(στον διχασμό (BIF) και το τελικό τμήμα της (dICA)), της πρόσθιας εγκεφαλικής (ACA), οπίσθιας εγκεφαλική (PCA) και βασικής αρτηρία (BA) .

Τα αποτελέσματα της εξέτασης με TCD χαρακτηρίστηκαν ως:

1. φυσιολογικά
2. ενδιάμεσου ρίσκου (conditional) A, B, C
3. παθολογικά

4. μη διαγνωστικά

Η εξέταση θεωρήθηκε φυσιολογική όταν η ταχύτητα TAMV δεν ξεπερνούσε τα 170 cm/sec σε καμία από τις αρτηρίες που μελετήθηκαν και παθολογική όταν η ταχύτητα TAMV ξεπερνούσε τα 200 cm/sec στο επίπεδο της MCA, BIF, dICA.

Ενδιάμεσου ρίσκου θεωρήθηκε η εξέταση για τιμές TAMV μεταξύ 170-199cm/sec, διακρίνοντας περαιτέρω τις παρακάτω κατηγορίες

- conditional 2A για τιμές TAMV μεταξύ 170-199cm/sec σε ένα ή περισσότερα τμήματα των M1, MCA, BIF, dICA.
- conditional 2B για τιμές TAMV ≥ 170 cm/sec στις PCA, BA
- conditional 2C για τιμές TAMV ≥ 170 cm/sec στην ACA

Ως τιμή-όριο (cutoff value) θεωρήθηκε η τιμή TAMV = 200cm/sec, η οποία για τους σκοπούς της μελέτης επιβεβαιώθηκε από μία δεύτερη επαναληπτική εξέταση TCD.

Τα αρχικά αποτελέσματα έδειξαν παθολογικό αποτέλεσμα TCD στο 9.4% των περιπτώσεων, conditional στο 17.3%, φυσιολογικό στο 67.9% και μη διαγνωστικό στο 5.4% των ασθενών. Η κατανομή των παθολογικών αποτελεσμάτων διέφερε με βάση την ηλικία: το 10.9% των παθολογικών αποτελεσμάτων εμφανιζόταν στους ασθενείς μεταξύ 2-8 ετών, το 9.7% στους ασθενείς μεταξύ 9-12 ετών και το 6.5% στους ασθενείς μεταξύ 13-16 ετών.

Από τις 4000 εξετάσεις TCD που περιλάμβανε η μελέτη περισσότερες από 250 ήταν παθολογικές. Στο 85% των παθολογικών περιπτώσεων η υψηλότερη ταχύτητα μετρήθηκε στην MCA, στο 12% στην dICA και στο υπόλοιπο είτε στην BIF είτε στους άπω κλάδους της MCA.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης προέκυψε ότι παθολογική τιμή TAMV της ACA δεν συνεισφέρει στον υπολογισμό του κινδύνου που προκύπτει από την ανάλυση των τιμών TAMV της MCA/ICA.

Ένα δεύτερο, επαναληπτικό TCD χρησιμοποιήθηκε για να επιβεβαιώσει το αρχικό αποτέλεσμα, και αυτό γιατί η ταχύτητα ροής αίματος εντός των εγκεφαλικών αρτηριών παρουσιάζει διακυμάνσεις 10-15% σε διάστημα λεπτών-ώρας, λόγω φυσιολογικών ή παθολογικών παραγόντων. Ένα ποσοστό 15% των παθολογικών αποτελεσμάτων δεν επιβεβαιώθηκε στο 2^ο έλεγχο. Γενικά όμως παρατηρήθηκε ότι αν ένα παιδί είχε TAMV ≥ 220 cm/sec υπήρχε μεγάλη πιθανότητα να επαναληφθεί το εύρημα και στο 2^ο έλεγχο. Για το λόγο αυτό η ύπαρξη TAMV >220 cm/sec θεωρείται από μόνη της κριτήριο υψηλού κινδύνου για εμφάνιση IAE.

Το διακρανιακό Doppler έχει πλέον καθιερωθεί ως ένας καλός προγνωστικός δείκτης εμφάνισης ΙΑΕ στα παιδιά με ΔΑ. Καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΑΕ είναι υψηλός σε παιδιά έως την ηλικία των 10 ετών, ο έλεγχος με TCD πρέπει να ξεκινά νωρίς, ιδανικά σε ηλικία 2 ετών. Σε ασθενείς υψηλού ρίσκου, ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6 -12 μήνες στην νεαρή παιδική ηλικία όπου ο κίνδυνος εμφάνισης ΙΑΕ είναι υψηλός. Κανείς μπορεί να θεωρήσει ότι αποτελεί απλοποιημένη θεώρηση το να βασίζεται η απόφαση της μετάγγισης ή μη ενός ασθενούς με ΔΑ σε μία μόνο τιμή. Με την προσθήκη όμως άλλων κριτηρίων/παραμέτρων ενώ αυξάνεται η ευαισθησία της μεθόδου, μειώνεται ή ειδικότητα.[68,67]

Δεν υπάρχει ως τώρα ένδειξη ότι η εφαρμογή του TCD σε ασθενείς άνω των 16 ετών έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Σε μελέτη 110 ενηλίκων ασθενών με ΔΑ δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ταχυτήτων ροής στο TCD συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες[65].

Εάν για τον έλεγχο χρησιμοποιηθεί συσκευή TCDI (Transcranial Doppler Imaging) αντί απλού TCD, τότε μία διαφορά 10% στην TAMV είναι αναμενόμενη και η τιμή cutoff μεταβάλλεται από 200cm/sec σε 185 cm/sec [68,67].

Σε έρευνα από τους Buchanan et al αναφέρεται ότι στο 10 % των παιδιών με ΔΑ παρατηρούνται χαμηλές ή ανύπαρκτες ταχύτητες ροής στο TCD. Το εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται σε ύπαρξη αγγειόπαθειας μογα-μογα ή αγγειοπάθεια εξωκράνιων αγγείων. Για τον λόγο αυτό, TAMV <70 cm/sec θα πρέπει επίσης να θεωρούνται ως παθολογικές. [69]

Τη μελέτη STOP ακολούθησε δεύτερη κλινική μελέτη (**STOP II**). Σε αυτήν μελετήθηκαν παιδιά με ΔΑ και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΙΑΕ με βάση τα αποτελέσματα του TCD, τα οποία είχαν λάβει θεραπεία με μεταγγίσεις για ≥ 30 μήνες και στα οποία οι τιμές TAMV είχαν επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα. Η μελέτη σχεδιάστηκε να περιλαμβάνει 100 ασθενείς που θα κατανέμονταν κατά τυχαίο τρόπο σε μία ομάδα που θα συνέχιζε τη θεραπεία με μεταγγίσεις και σε μία δεύτερη που δεν θα ελάμβανε μετάγγιση. Η μελέτη διεκόπη μετά από έλεγχο 79 ασθενών καθώς από τους 41 ασθενείς στους οποίους διεκόπη το πρόγραμμα μεταγγίσεων, οι 14 εμφάνισαν υψηλές ταχύτητες στο TCD (υψηλό ρίσκο για ΙΑΕ), ενώ 2 εμφάνισαν ΙΑΕ σε διάστημα 4.5+/- 2.6 μήνες από την τελευταία μετάγγιση. Αντιθέτως, κανένα από τα 38 παιδιά που συνέχισαν μεταγγίσεις δεν παρουσίασε αύξηση των ταχυτήτων στο TCD ή ΙΑΕ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η διακοπή των μεταγγίσεων για την πρόληψη ΙΑΕ σε παιδιά με ΔΑ οδηγεί σε επανεμφάνιση υψηλών ταχυτήτων στο TCD (υψηλό ρίσκο) και σε εμφάνιση ΙΑΕ. Για το λόγο αυτό σε περίπτωση διακοπής των μεταγγίσεων στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει

να υπάρχει συχνή παρακολούθηση με TCD και επανέναρξη των μεταγγίσεων όποτε αυτό κριθεί αναγκαίο [70].

Η κλινική μελέτη **SWITCH** (Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea), αφορούσε στην δευτερογενή πρόληψη των ΙΑΕ σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υδροξουρία/αφαίμαξη συγκριτικά με μετάγγιση/αποσιδήρωση σε 134 παιδιά με ιστορικό ΙΑΕ που είχαν ήδη υποβληθεί σε 18μηνη θεραπεία με μεταγγίσεις. Ο βασικός σκοπός της μελέτης ήταν τόσο η πρόληψη της υποτροπής των ΙΑΕ όσο και η μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ (LIC) όπως υπολογίζεται με τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκαν ΙΑΕ στους 66 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεταγγίσεις/αποσιδήρωση. Αντιθέτως, παρατηρήθηκαν ΙΑΕ σε 7 (10%) από τους 67 ασθενείς που έλαβαν υδροξουρία/αφαίμαξη. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) μεταξύ των δύο ομάδων. Λόγω των αποτελεσμάτων αυτών η μελέτη διεκόπη πρώιμα.

Η μελέτη **TWITCH** (Transcranial Doppler With Transfusions Changing to Hydroxyurea) βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η θεραπεία με υδροξουρία συνδέεται με μείωση των ταχυτήτων TAMV στο TCD. Ο βασικός στόχος της μελέτης ήταν η πρόληψη των ΙΑΕ σε παιδιά με ΔΑ που είχαν υποβληθεί επι τουλάχιστον 12 μήνες σε θεραπεία με μεταγγίσεις λόγω υψηλών ταχυτήτων TAMV $>200\text{cm/sec}$. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα ασθενών έλαβε ως θεραπεία μετάγγιση/αποσιδήρωση και η δεύτερη υδροξουρία/αφαίμαξη. Οι ασθενείς που έλαβαν τη 2^η θεραπεία υπεβλήθησαν επίσης σε μεταγγίσεις μέχρι τα επίπεδα της υδροξουρίας να προσεγγίσουν τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η μελέτη διεκόπη νωρίτερα καθώς δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (διαφορά TAMV μεταξύ των δύο ομάδων έως 15 cm/sec). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε παιδιά με αυξημένες ταχύτητες TCD η πιθανότητα εμφάνισης ΙΑΕ είναι χαμηλή εφόσον μεταγγίζονται, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της αγγειοπάθειας. Επίσης, σε 20% των παιδιών αυτών οι ταχύτητες θα παραμείνουν αυξημένες παρά το γεγονός ότι μεταγγίζονται, χωρίς ένδειξη ότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΙΑΕ συγκριτικά με εκείνα που παρουσίασαν μείωση της TAMV μετά από μετάγγιση.[53]

Η κλινική μελέτη **SIT** (Silent Cerebral Infarct Transfusion) ήταν η μόνη μελέτη η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει το αν οι μεταγγίσεις αίματος μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της υποτροπής των εμφράκτων (ΙΑΕ ή σιωπηρού εμφράκτου) σε παιδιά με ΔΑ και προϋπάρχουν σιωπηρό έμφρακτο. Η έρευνα περιλάμβανε 196 παιδιά με ΔΑ και σιωπηρά έμφρακτα, ηλικίας 5-15 ετών τα οποία

κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες που είτε τέθηκαν υπό απλή παρακολούθηση είτε υπεβλήθησαν σε τακτικές μεταγγίσεις επί 36 μήνες. Οι ασθενείς που έλαβαν τακτικές μεταγγίσεις εμφάνισαν μείωση κατά 58% του σχετικού κινδύνου υποτροπής της εγκεφαλικής ισχαιμίας. Συγκριτικά με τους ασθενείς που τέθηκαν υπό απλή παρακολούθηση οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε τακτικές μεταγγίσεις παρουσίασαν βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής. Ο αριθμός των παιδιών που θα έπρεπε να μεταγγιστούν ώστε να προληφθεί μία υποτροπή εγκεφαλικής ισχαιμίας ήταν 13 [53].

2.1.2.2. ΤΟ TCD ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ SCREENING ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΑ

Έχουν μεσολαβήσει περισσότερα από 15 χρόνια από τη μελέτη STOP και τα οφέλη από το screening με τη βοήθεια του TCD έχουν αρχίσει να διαφαίνονται. Τρεις μεγάλες κλινικές, δύο από τις ΗΠΑ και μία από τη Γαλλία αναφέρουν δραματική μείωση των πρώτων επεισοδίων ΙΑΕ μετά την εφαρμογή του TCD screening και της συνεπακόλουθης λήψης προληπτικών μέσων. Υπάρχουν επίσης άλλες αναφορές σύμφωνα με τις οποίες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού των παιδιών με ΔΑ που νοσηλεύονταν για ΙΑΕ μετά την εφαρμογή των κριτηρίων STOP συγκριτικά με την προηγούμενη αυτής περιόδου. Μελέτη των Onbiagele και Adams σε παιδιατρικούς ασθενείς που νοσηλεύονταν για ΙΑΕ ανέδειξε ότι τα περιστατικά με ΙΑΕ και συνοδό ΔΑ αντιστοιχούσαν στο 8.7% του δείγματος το 1997 (περίοδος πριν την εφαρμογή των κριτηρίων της μελέτης STOP) και μόνο στο 4.8% του δείγματος το 2006 (μετά την εφαρμογή των κριτηρίων της μελέτης STOP). Αντιθέτως, οι ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονταν με ΙΑΕ και ΔΑ αυξήθηκαν από 0.3% του συνολικού αριθμού νοσηλευόμενων για ΙΑΕ το 1997 σε 0.5% αυτών το 2006. Βασικό πλεονέκτημα του TCD screening είναι η ανίχνευση των ασθενών υψηλού κινδύνου για ΙΑΕ διευκολύνοντας την πρόληψη λήψη προληπτικών μέσων [71-73].

Το TCD δεν μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης όλων των πιθανών ΙΑΕ στους ασθενείς με ΔΑ. Πολλά από τα επεισόδια αυτά οφείλονται σε βλάβες των μικρών αγγείων χωρίς συμμετοχή των μεγάλων αρτηριακών κλάδων. Δεν μπορεί επίσης να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίων υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στους ασθενείς με ΔΑ [68,67].

Ενώ το TCD συνέβαλε στην πρόληψη των κλινικά εκδηλούμενων ΙΑΕ, δεν ισχύει το ίδιο για τα σιωπηρά έμφρακτα. Μελέτη από τους Bernaudin et al. έδειξε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΙΑΕ σε ασθενείς με υψηλές ταχύτητες στο TCD εφόσον περιλήφθηκαν στο πρόγραμμα προληπτικών μεταγγίσεων, από 11% σε προηγούμενες

μελέτες στο 1.96%, έως την ηλικία των 18 ετών. Παρ'όλα αυτά, στην ίδια έρευνα, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΕ σε ασθενείς ηλικίας έως 14 έτη παρά την υποβολή τους σε screening με TCD, υποδηλώνοντας ότι το TCD δεν ανιχνεύει όλους τους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης ΣΕ και υπαγορεύοντας την ανάγκη προσδιορισμού επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου [72].

Τέλος, σύμφωνα με δημοσιεύσεις των τελευταίων ετών, ασθενείς με ΔΑ παρουσιάζουν στενώσεις στην εξωκράνια μοίρα της έσω καρωτίδας. Ο έλεγχος με Doppler της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας είναι εφικτός μέσω υπογνάθιου παραθύρου. Ταχύτητες μεγαλύτερες ή ίσες από 160 cm/sec σε ένα ή περισσότερα τμήματα αυτής είναι ενδεικτικές παρουσίας στένωσης. Τα αποτελέσματα του ελέγχου Doppler επιβεβαιώθηκαν με μαγνητική αγγειογραφία. Παρουσία στενώσεων της εξωκράνιας μοίρας της έσω καρωτίδας στους ασθενείς αυτούς έχουν συσχετιστεί τόσο με κλινικώς εκδηλούμενα ΙΑΕ όσο και με σιωπηρά έμφρακτα[57,74,75].

2.2. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων (ΙΑΕ) σε ασθενείς με ΜΑ, αναφέρονται συνολικά 11971 ασθενείς με ΜΑ τα έτη 1972 – 2010, εκ των οποίων οι 152 εμφάνισαν εγκεφαλικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι περιγραφείσες αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ΙΑΕ (0.5%) , παροδικά ΙΑΕ (0.23%) και σιωπηλά έμφρακτα (ΣΕ) (0.4%) . Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η συνολική συχνότητα των εγκεφαλικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΜΑ ήταν 1.13%. Τα ΙΑΕ ήταν συχνότερα σε ασθενείς που είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Αντίστοιχα, τα ΣΕ αφορούν ιδιαίτερα ασθενείς με ΕΜΑ που έχουν υποστεί σπληνεκτομή [76]. Επιβαρυντικοί παράγοντες για εμφάνιση εγκεφαλικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν η θρομβοκυττάρωση είτε μετά από σπληνεκτομή είτε οφειλόμενη σε άλλους παράγοντες, η απουσία μεταγγίσεων, η απότομη αύξηση του αιματοκρίτη μετά από μετάγγιση, η μυοκαρδιοπάθεια ή αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι μεταβολές της πήκτικότητας.

Μελέτη από τους Taher et al. σε 30 σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με ΕΜΑ που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) εγκεφάλου, ανέδειξε παρουσία αλλοιώσεων στο 60% αυτών[77]. Σε αντίστοιχη μελέτη, από τους Manfré et al, το 37.5% των ασθενών με ΕΜΑ εμφάνισαν ασυμπτωματικές αλλοιώσεις στη ΜΤ εγκεφάλου [78]. Οι Karimi et al, μελέτησαν ομάδα 30 ασθενών με ΤΙ οι οποίοι είχαν Hb< 7 gr/dl,

αιμοπετάλια > 500.000 /ml και είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Παρατήρησαν ασυμπτωματικές αλλοιώσεις στην ΜΤ εγκεφάλου 8 ασθενών (27%). Έξι εξ αυτών παρουσίασαν αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και 2 ασθενείς μικροεμφρακτα [79]. Ασυμπτωματικές αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου καθώς και ατροφία έχουν παρατηρηθεί και στο γενικό πληθυσμό με αναφερόμενη συχνότητα 0-11% σε υγιή άτομα ηλικίας <50 ετών και υψηλότερη σε άτομα >70 ετών. Η αναφερόμενη υψηλότερη συχνότητα των αλλοιώσεων αυτών σε άτομα με ΜΑ, μεταξύ 24-60%, συγκριτικά με τη συχνότητα εμφάνισης αντίστοιχων αλλοιώσεων σε νέα υγιή άτομα, υποδηλώνουν ότι οι αλλοιώσεις αυτές στους ασθενείς με ΜΑ πιθανότατα να οφείλονται σε παθολογικά αίτια παρά σε φυσιολογικές μεταβολές του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Παρότι οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου θεωρούνται ασυμπτωματικές, μπορούν να επηρεάσουν τις νοητικές δεξιότητες αυτών των ατόμων [76].

Η κατανομή και μορφολογία των αλλοιώσεων στην ΜΤ οδηγεί σε επιπλέον υποθέσεις σχετικά με την προέλευση τους. Μελέτη σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με ΕΜΑ που υπεβλήθησαν σε διακρανιακό Doppler ανέδειξε αυξημένες ταχύτητες ροής στα αγγεία του πολυγώνου του Willis, ιδιαίτερα στην έσω καρωτίδα [80]. Λαμβάνοντας υπόψιν τα όσο είναι ήδη γνωστά για τους ασθενείς με ΔΑ, θα μπορούσε να κανείς να υποθέσει ότι στα άτομα αυτά υπάρχει προσβολή των μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου. Αντίστοιχη μελέτη από τους Musallam et al, ανέδειξε συνύπαρξη των ΣΕ με στενώσεις ή ανευρυσματικές διατάσεις των αγγείων του πολυγώνου του Willis, υποστηρίζοντας έτσι τη θεωρία της μακροαγγειοπάθειας των εγκεφαλικών αρτηριών ως αιτιολογικό παράγοντα για τη δημιουργία των ΣΕ. Παρόλ'αυτά, σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η εντόπιση των ΣΕ διέφερε από την περιοχή κατανομής των προσβεβλημένων εγκεφαλικών αρτηριών [81]. Σύμφωνα με μία άλλη υπόθεση, τα ΣΕ πιθανόν να οφείλονται σε θρόμβωση φλεβικών κλάδων του εγκεφάλου, όπως υποστηρίζουν οι Incorpora et al. σε μελέτη τους [82] [79]. Τέλος, σε μελέτη των Vassilopoulou et al, σε 4 ασθενείς με μείζονα ΜΑ και ΙΑΕ, ως πιθανότερη αιτία αυτών θεωρήθηκε η καρδιοεμβολική νόσος[83].

Σε αντίθεση με την περίπτωση της ΔΑ όπου ο ρόλος του TCD στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, λίγα είναι γνωστά ως προς τον ρόλο αυτού σε ασθενείς με ΕΜΑ. Οι έως τώρα μελέτες στο θέμα αυτό είναι περιορισμένες και οι σημαντικότερες προέρχονται από τους:

1.Ashjzadeh et al, οι οποίοι εφάρμοσαν το TCD σε ασθενείς με ΕΜΑ και συνέκριναν τις τιμές μέσης ταχύτητας με εκείνες υγιών μαρτύρων[80]

2.Karimi et al, που συνέκριναν τις τιμές μέσης ταχύτητας στο TCD μεταξύ ασθενών με β EMA, μείζονα β MA και φυσιολογικούς μάρτυρες[72].

3. Teli et al, που επικεντρώθηκαν σε νεαρούς ασθενείς με EMA με υποκλινικές επιπλοκές από το ΚΝΣ.

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών και η σύγκριση με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης αναφέρονται αναλυτικά στη ΣΥΖΗΤΗΣΗ.

3. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ S100 και NSE

3.1. ΠΡΩΤΕΪΝΗ S100

Η πρωτεΐνη S100B αποτελεί μέρος μίας οικογένειας διμερών ασβεστιο-δεσμευτικών πρωτεϊνών του κυτοσολίου που συμμετέχουν στη ρύθμιση λειτουργιών του τελευταίου, στη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών και στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου μέσω αλληλεπίδρασης με παράγοντες μεταγραφής και με άλλα ένζυμα [84]. Οι πρωτεΐνες αυτές σχηματίζονται από ένα άλφα και ένα βήτα ισομερές. Τα άλφα και βήτα ισομερή ονομάζονται S100A1 και S100B αντίστοιχα. Υπάρχουν 3 τύποι διμερών που απαντώνται συχνότερα: Το S100A1A1, το S100 BB και το S100A1B [85]. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την έκφραση της πρωτεΐνης S100B εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21q22.3 με συνέπεια να παρατηρείται αυξημένη έκφραση του στα άτομα με σύνδρομο Down.

Στον εγκέφαλο, η μεγαλύτερη συγκέντρωση της S100 B βρίσκεται στα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα. Η S100B σε χαμηλές συγκεντρώσεις προκαλεί πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων, ενώ σε αυξημένες συγκεντρώσεις προκαλεί θάνατο αυτών με μηχανισμούς κυτταρικής απόπτωσης. Αναλυτικότερα, η πρωτεΐνη S100B προωθεί την ανάπτυξη των νευριτικών κυττάρων και των αστροκυττάρων σε συγκεντρώσεις της τάξης των nM ενώ αντίθετα, σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (μM) προκαλεί θάνατο των αστροκυττάρων και των νευρικών κυττάρων. Η τροφική επίδραση της S100 B στα αστροκύτταρα θεωρείται ότι σχετίζεται με την απελευθέρωση του παράγοντα NF κB. Η τοξική της επίδραση πιθανόν να σχετίζεται με την εισροή Ca εντός του κυττάρου ή την απελευθέρωση NO από τα αστροκύτταρα προκαλώντας και στις δύο περιπτώσεις κυτταρικό θάνατο με μηχανισμούς απόπτωσης.

Πρωτεΐνες της οικογένειας των S100 πρωτεϊνών βρίσκονται και εκτός του νευρικού συστήματος όπως στα μελανοκύτταρα, τα χονδροκύτταρα, τα αδιποκύτταρα και τα κύτταρα του Langerhans. Τα β ισομερή αυτής έχουν βρεθεί στους μυς, στο δέρμα και στο λιπώδη ιστό.[85]

Η S100B βρίσκεται σε χαμηλές τιμές και στα φυσιολογικά άτομα. Οι τιμές της κυμαίνονται ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Το αναφερόμενο εύρος των φυσιολογικών τιμών αυτής στο γενικό πληθυσμό ποικίλει. Σε μελέτη από τους Nygaard et al αναφέρεται ότι σε ασθενείς χωρίς ιστορικό εγκεφαλικής κάκωσης, τα επίπεδα της S100B είναι χαμηλότερα από 0.12 μg/l. Οι Anderson et al αναφέρουν ότι σε μία σειρά 495 υγιών μαρτύρων η μέση τιμή της S100B ήταν 0.01 μg/l με το 97.5% των ασθενών να έχουν τιμές χαμηλότερες από 0.13 μg/l. Για άλλους ερευνητές οι φυσιολογικές τιμές της S100B κυμαίνονται σε υψηλότερα επίπεδα, μεταξύ 0.12-0.5 μg/l. Οι Vox et al αναφέρουν τις υψηλότερες φυσιολογικές τιμές για την S100B, καθώς σε μελέτη τους το 95% των ατόμων χωρίς εμφανή κρανιοεγκεφαλική κάκωση εμφάνισε τιμές χαμηλότερες από 1.12 μg/l[85]

Οι μηχανισμοί που μπορούν προκαλέσουν να απελευθέρωση της S100B από τα κύτταρα της γλοίας στον εξωκυτταρικό χώρο είναι ποικίλοι. Η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων ακολουθεί άμεσα τη βλάβη του εγκεφαλικού ιστού και η πρωτεΐνη S100B εμπλέκεται στην ανταπόκριση των αστροκυττάρων στη βλάβη αυτή ρυθμίζοντας την εισροή ασβεστίου και ενεργοποιώντας τον πολλαπλασιασμό των αστροκυττάρων μέσω της αλληλεπίδρασης με παράγοντες μεταγραφής.[85]

Με βάση τα ως τώρα δεδομένα φαίνεται ότι η S100B συμμετέχει στην παθοφυσιολογία των ανωμαλιών του ΚΝΣ με διαδικασίες ενεργοποίησης των αστροκυττάρων ή κυτταρικού θανάτου. Πιθανόν όμως να εμπλέκεται σε παθήσεις του ΚΝΣ επηρεάζοντας τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία αντιπροσωπεύουν τα μακροφάγα κύτταρα του εγκεφάλου και συμμετέχουν σε πληθώρα παθήσεων του ΚΝΣ μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων όπως κυττοκίνες ή NO που παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στην απάντηση σε μικροβιακούς παράγοντες. Υπάρχουν in vitro ενδείξεις ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα αστροκύτταρα με διαδικασίες cross-talk. Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι οι ίδιοι μηχανισμοί ισχύουν και in vivo [84].

Πηγές της S100B εκτός του ΚΝΣ έχουν αναφερθεί στους μυς και στα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Αυξημένες τιμές S100B έχουν βρεθεί σε αθλητές. Σε μία μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της S100B στον ορό 18 μαραθωνοδρόμων πριν και μετά από 1, 3 και 20 ώρες από την ολοκλήρωση του αγώνα καθώς και τα επίπεδα των CK

(creatine kinase) και GFAP (glial fibrillary acidic protein) πρωτεϊνών. Παρατηρήθηκε αύξηση της S100B μετά την ολοκλήρωση του αγώνα και ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της πρωτεΐνης αυτής με τα επίπεδα της CK. Τα επίπεδα των CK και της S100B επέστρεψαν στα προ της έναρξης του αγώνα επίπεδα στις μετρήσεις που έγιναν στις 20 ώρες μετά. Αντιθέτως, δεν συνυπήρχε αύξηση των επιπέδων της GFAP. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε το συμπέρασμα ότι η αύξηση των επιπέδων της S100B οφειλόταν στην καταπόνηση των σκελετικών μυών.

3.1.1. S100B ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Αυξημένα επίπεδα S100B έχουν βρεθεί σε άτομα με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (εγκεφαλικό οίδημα, θλάση ή αξονότμηση). Αύξηση των τιμών της πρωτεΐνης αυτής στον ορό αντανakλά βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό και διαταραχή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Εκτός από τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η S100B αυξάνεται και σε περιπτώσεις μη τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, όπως σε εγκεφαλική ισχαιμία, υδροκέφαλο, υπαραχνοειδή αιμορραγία και λοίμωξη του ΚΝΣ. Η αξιοπιστία της S100B ως δείκτη εγκεφαλικής βλάβης έγκειται στην ειδικότητα της ως προς τον εγκεφαλικό ιστό.

3.1.1.1. S100B ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟ-ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ

3.1.1.1.1. Ήπιες αλλοιώσεις

Τα επίπεδα της S100B σχετίζονται με τη βαρύτητα της εγκεφαλικής βλάβης μετά από κρανιο-εγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ). Σε ένα ποσοστό ασθενών με ΚΕΚ που δεν εμφάνιζαν αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία(ΑΤ) εγκεφάλου αλλά παρουσίαζαν υψηλές τιμές S100B παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις τύπου αξονότμησης ή θλάσης στη μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) εγκεφάλου. Αντιθέτως, σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκαν φυσιολογικές τιμές S100B σε ασθενείς με ΚΕΚ και εμφανείς τραυματικές αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία. Σε άλλη έρευνα 278 ασθενών με ΚΕΚ, οι χαμηλές τιμές S100B σχετίζονταν με φυσιολογική ΑΤ εγκεφάλου με αρνητική προγνωστική αξία 99%.

Ο χρόνος ημιζωής της S100B στον ορό είναι μόνο μερικές ώρες. Έτσι, οι τιμές της S100B μετά από μικρού βαθμού εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν αύξηση τις πρώτες μετά τον τραυματισμό. Οποιαδήποτε αύξηση των τιμών αυτής μετά της πρώτες ώρες απο τον τραυματισμό σχετίζεται με συνεχιζόμενη βλάβη του εγκεφαλικού ιστού.

Καμία έρευνα ως τώρα δεν έχει αξιολογήσει την αύξηση των επιπέδων της S100B με τον κίνδυνο νευρολογικής επιδείνωσης σε ασθενείς με χαμηλής βαρύτητας ΚΕΚ. Κατά συνέπεια παραμένει να αποδειχθεί πόσο αξιόπιστη είναι η συναξιολόγηση των τιμών της S100B στη διαχείριση ασθενών με ήπιου βαθμού ΚΕΚ.[85]

3.1.1.1.2. Σοβαρού βαθμού ΚΕΚ

Η αύξηση των επιπέδων της S100B στον ορό σχετίζεται με σοβαρού βαθμού βλάβη του εγκεφαλικού παρεγχύματος και ο βαθμός αύξησης μπορεί να προβλέψει την κλινική έκβαση, την πρόγνωση και πιθανώς την θνησιμότητα των ασθενών με σοβαρού βαθμού ΚΕΚ. Από διαφορετικές έρευνες προέκυψε ότι οι τιμές της S100B στον ορό είναι αντιστρόφως ανάλογες της τιμής της κλίμακας Γλασκώβης και ανάλογες του βαθμού σοβαρότητας της βλάβης.

Δυσκολία αξιολόγησης των υψηλών τιμών της S100B σε ασθενείς με ΚΕΚ προκύπτει όταν συνυπάρχει κάκωση των σκελετικών μυών, καθώς όπως προαναφέρθηκε, οι μυς και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού αποτελούν επίσης πηγές της S100B. Τα επίπεδα της S100B που απελευθερώνονται από τους σκελετικούς μύς επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 20 ωρών. Αύξηση των επιπέδων της S100B μετά το 1ο 24ωρο αντανakλά βλάβη του εγκεφαλικού ιστού, εφόσον δεν συνυπάρχει συνεχιζόμενη μυϊκή βλάβη όπως πχ σε περίπτωση συνδρόμου διαμερίσματος. Η ταυτόχρονη μέτρηση των επιπέδων της CK μπορεί να έχει βοηθητικό ρόλο. Στις περιπτώσεις αυτές, οι τιμές της S100B μετά το πρώτο 24ωρο μπορεί να αποτελέσουν πιο αξιόπιστους δείκτες πρόβλεψης της κλινικής πορείας του ασθενούς, συγκριτικά με τις μετρήσεις εντός του πρώτου 24ώρου οι οποίες πιθανόν να μην είναι τόσο αξιόπιστες λόγω συνύπαρξης εκτεταμένης βλάβης του μυϊκού ιστού. Σε μελέτη από τους Savola et al. παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα S100B σε ασθενείς με πολλαπλές κακώσεις εκτός του ΚΝΣ, τα οποία όμως ήταν χαμηλότερα συγκριτικά με ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΚΕΚ.

3.1.1.2. S100B ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Η S100B εμπλέκεται στην κυτταρική ανταπόκριση στην εγκεφαλική ισχαιμία. Τα εξωκυτταρικά επίπεδα της αδενοσίνης φαίνεται να ανεβαίνουν σύντομα μετά από επεισόδια ισχαιμίας ή εγκεφαλικής κάκωσης, λόγω κατανάλωσης του ενδοκυτταρικού ATP. Η S100B απελευθερώνεται από τα πολλαπλασιαζόμενα αστροκύτταρα μέσα σε

μία ώρα μετά την αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων αδενοσίνης στον εξωκυττάριο χώρο κοντά στους κατεστραμμένους ιστούς και εισέρχεται στον ορό λόγω της διαταραχής του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού ή στο ENY μέσω του υπαραχνοειδούς χώρου. Απομακρύνεται από τον ορό μέσω της νεφρικής κάθαρσης (χρόνος ημίσειας ζωής 20-25 λεπτά) [85].

Υπάρχουν πολλές έρευνες στη βιβλιογραφία που αναφέρουν αύξηση της S100B σε ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία με τα επίπεδα της να είναι ανάλογα της έκτασης της εγκεφαλικής ισχαιμίας και να σχετίζονται με την πρόγνωση. Αύξηση των τιμών της μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και σε περιπτώσεις υποκλινικής ισχαιμικής αλλοίωσης. Αντίθετα, σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και φυσιολογική AT η αύξηση των τιμών της S100B που παρατηρήθηκε, ήταν πολύ μικρότερη συγκριτικά με ασθενείς με εγκατεστημένη ισχαιμική βλάβη και εμφανείς αλλοιώσεις στις απεικονιστικές εξετάσεις. Σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα υψηλότερα επίπεδα της S100B παρατηρήθηκαν 3 μέρες μετά το επεισόδιο. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην παραγωγή αντιδραστικών αστροκυττάρων περί την ισχαιμική περιοχή περίπου την 3^η ημέρα μετά την εμφάνιση της ισχαιμίας.

Τα επίπεδα της S100B στον ορό παρουσιάζουν συσχέτιση με την κλινική έκβαση σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο γεγονός που θα μπορούσε να έχει βοηθητικό ρόλο στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Έτσι σε ασθενείς όπου οι τιμές της S100B βρίσκονται στο όριο που σχετίζεται με κακή κλινική έκβαση η παρεχόμενη θεραπεία να είναι λιγότερο επιθετική και περισσότερο παρηγορητική. Υπάρχει, όμως, ακόμα ανάγκη από περισσότερες μελέτες για τον ασφαλή καθορισμό της οριακής τιμής (cutoff value) που σχετίζεται με κακή κλινική έκβαση καθώς και ανάγκη ομοιομορφίας στις διαφορετικές τεχνικές μέτρησης των επιπέδων της S100B.

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση των τιμών της S100B στο χρόνο μπορεί να σχετίζεται με το βαθμό επαναιμάτωσης μετά από χορήγηση ενδοαρτηριακής ή ενδοφλέβιας θρομβολυτικής θεραπείας. Πρώιμη επαναιμάτωση σχετίζεται με υψηλές τιμές S100B στον ορό,, παρατήρηση η οποία όμως αμφισβητείται από άλλους ερευνητές.

Σε ασθενείς με εγκεφαλική υποξία λόγω καρδιακής ανακοπής/ καρδιαγγειακού επεισοδίου παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών της S100B με την κλινική έκβαση μετά από επιτυχή καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Σύμφωνα με τους Martens et al, τιμή S100b >0.7 μg/l στον ορό, αποτελεί τον πιο ισχυρό δείκτη δυσμενούς κλινικής έκβασης σε αυτούς τους ασθενείς, με ειδικότητα 96% και θετική προγνωστική αξία 95%. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση της εγκεφαλικής υποξίας σε ασθενείς με καρδιακή

ανακοπή που υπεβλήθησαν σε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, η χρήση βιοχημικών δεικτών όπως της S100B ως δείκτη εγκεφαλικής ισχαιμίας περιορίζεται από την ταυτόχρονη απελευθέρωση της πρωτεΐνης αυτής και από άλλους ιστούς (πχ από τους σκελετικούς μυς κατά την συμπίεση του θώρακα). Παρ'όλα αυτά, η προερχόμενη εκτός ΚΝΣ S100B παραμένει μικρότερο χρονικό διάστημα στον ορό με αποτέλεσμα η συνεχής αύξηση των τιμών της S100B στον ορό να αντικατοπτρίζει καλύτερα το βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης. Σε μία έρευνα, αναφέρεται ότι η παραμονή υψηλών ποσοστών S100B στον ορό ($> 0.2 \mu\text{g/l}$) και το 2^ο 24ωρο μετά από το καρδιακό επεισόδιο είχε θετική προγνωστική αξία θνησιμότητας 100%. Σε άλλη έρευνα, η παρέμβαση με νεότερες θεραπευτικές τεχνικές, όπως η υποθερμία σε ασθενείς με εγκεφαλική υποξία, σχετιζόταν με χαμηλότερες τιμές S100B στον ορό και καλύτερη κλινική έκβαση. Κατ' επέκταση, η μέτρηση της S100B μπορεί να συμβάλει στην αξιολόγηση νεότερων θεραπευτικών πρωτοκόλλων [85].

3.1.1.3. ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΝΣ

Αύξηση των επιπέδων της S100B έχουν παρατηρηθεί στο σύνδρομο Down και στη νόσο Alzheimer καθώς και σε ασθενείς με κροταφική επιληψία [84]. Διαταραχή των επιπέδων της S100B έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [86-88]. Σύμφωνα με τους Lara και συνεργάτες, ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν ελέμβαναν θεραπεία παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα S100B, ιδιαίτερα στα πρώτα έτη μετά τη διάγνωση. Το εύρημα αυτό πιθανόν να σχετίζεται με εκφυλιστικές αλλοιώσεις που πιθανόν να συμβαίνουν στη νόσο..[87] Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρονται και σε έρευνα από τους Weismann et al [88]. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με μελέτη των Gattaz et al. σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα της S100B ήταν μειωμένα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, εύρημα που πιθανώς να σχετίζεται με τη γενικότερη διαταραχή της δομής του εγκεφάλου στην πάθηση αυτή.[86]

3.2. ΠΡΩΤΕΙΝΗ NSE

Η NSE (neuron-specific enolase) είναι μία διμερής πρωτεΐνη 78 kDA που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων και των κυττάρων νευροενδοκρινούς

προέλευσης. Αποτελεί το γ ισομερές του γλυκολυτικού ενζύμου ενολάση, με ανάλογη λειτουργία στο νευρικό ιστό [89]. Σε περίπτωση νευρωνικής βλάβης, αλλαγές στην σταθεροτητα της κυτταρικής μεμβράνης οδηγούν σε διαφυγή πρωτεϊνών, όπως της NSE, από το κυτταρόπλασμα στον εξωκυτταρικό χώρο. Αύξηση των επιπέδων της NSE στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στον ορό αποτελεί δείκτη νευρωνικής καταστροφής.

Αυξημένες συγκεντρώσεις NSE στον ορό και στο ENY έχουν αναφερθεί σε άτομα με παθήσεις του ΚΝΣ όπως πολλαπλή σκλήρυνση, όγκους του ΚΝΣ, status epilepticus, κρανιοεγκεφαλική κάκωση και νόσου Creutzfeldt- Jacob [90,89]. Σε ασθενείς με ΚΕΚ, τα επίπεδα της NSE και της S100B στον ορό σχετίζονται καλά μεταξύ τους καθώς και με την κλινική έκβαση και τα ακτινολογικά ευρήματα [85]. Αυξημένα επίπεδα NSE στον ορό έχουν βρεθεί επίσης σε άτομα με ισχαιμία ή υποξία του ΚΝΣ όπως σε περιπτώσεις εγκεφαλικής υποξίας λόγω καρδιακού επεισοδίου, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και σε ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια που δεν παρουσιάζουν εμφανείς αλλοιώσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [89]. Ειδικότερα στους ασθενείς με ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, αύξηση των τιμών αυτής στον ορό ασθενών με IEA έχει παρατηρηθεί στις 4 ώρες, 7 ώρες και εντός του 1^{ου} 24 ωρο μετά από το επεισόδιο, σύμφωνα με διαφορετικούς μελετητές. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τα επίπεδα της NSE στο ENY είναι ανάλογα με το βαθμό (σοβαρότητα) και την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης. Η σύγκριση των επιπέδων της NSE μεταξύ ασθενών με IEA και υγιείς μάρτυρες ανέδειξε διαφορά στο επίπεδα της πρωτεΐνης , με τιμές υψηλότερες στους ασθενείς με IEA, τις πρώτες ώρες μετά το συμβάν.[91]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς με ενδιάμεση MA (EMA) παρουσιάζουν ηπιότερη κλινική εικόνα από τους ασθενείς με μείζονα MA με αποτέλεσμα, στην πλειονότητα τους να μην υπόκεινται σε μεταγγίσεις ή να υπόκεινται σε περιστασιακές μόνο μεταγγίσεις. Παρ'όλα αυτά, όπως προαναφέρθηκε στο Γενικό Μέρος, οι επιπλοκές σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών ποικίλουν, καθιστώντας την EMA λιγότερο αθώα μορφή της νόσου από ότι αρχικά θεωρήθηκε. Σύγχρονες μελέτες που ήδη αναφέρθηκαν αναδεικνύουν τις επιπλοκές από το ΚΝΣ ως μείζονες επιπλοκές στους ασθενείς με EMA, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση όχι μόνο στα ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια αλλά και στα σιωπηρά έμφρακτα.

Όπως αναφέρθηκε ήδη στο Γενικό Μέρος της διδακτορικής διατριβής, η εφαρμογή του διακρανιακού Doppler ως μέθοδος screening στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (ΔΑ) οδήγησε στην πρώιμη εντόπιση ΔΑ ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου. Συνέβαλε έτσι στην πρώιμη παρέμβαση και πρόληψη των ΙΑΕ στους ασθενείς αυτούς.

Βασισμένοι στο παράδειγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας όπου η εφαρμογή του διακρανιακού Doppler οδήγησε στον εντοπισμό των ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου θελήσαμε να διερευνήσουμε την πιθανή συμβολή της μεθόδου TCD στη μελέτη της αρτηριακής κυκλοφορίας σε ασθενείς με EMA. Θεωρήσαμε ότι, όπως και στην περίπτωση των ασθενών με ΔΑ, η μέθοδος θα συμβάλει στην εντόπιση EMA ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού συμβάματος. Όπως προαναφέρθηκε, οι έως τώρα βιβλιογραφικές αναφορές σε αυτό το ζήτημα είναι περιορισμένες.

Παράλληλα, στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών S100 και NSE στον ορό. Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν βιοδείκτες καταστροφής των γλοιακών κυττάρων και των νευρώνων του εγκεφάλου. Όπως προαναφέρθηκε, στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά για τη συσχέτισή τους με το βαθμό της βλάβης του εγκεφαλικού παρεγχύματος σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ισχαιμίας. Θεωρήσαμε ενδιαφέρουσα την εκτίμηση των επιπέδων των πρωτεϊνών αυτών σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή ή δρεπανοκυτταρική αναιμία οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων καθώς και σε περιβάλλον χρόνιας υποξίας. Θεωρήσαμε επίσης ενδιαφέρουσα την αναζήτηση συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων αυτών των πρωτεϊνών, που αποτελούν βιοδείκτες καταστροφής του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των παραμέτρων του διακρανιακού

Doppler, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής ισχαιμίας. Δεν έχουν έως τώρα υπάρξει αντίστοιχες βιβλιογραφικές αναφορές στο ζήτημα αυτό.

2. ΥΛΙΚΟ

Στη μελέτη συμπεριλάβαμε 53 ασθενείς ηλικίας 4 έως 67 ετών (Μέση τιμή: 30.9 έτη, διάμεση τιμή: 33 έτη), 23 γυναίκες και 30 άνδρες. Οι ασθενείς αυτοί παρακολουθούνταν τακτικά στη μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με διεγνωσμένη ενδιάμεση μεσογειακή ή δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι ασθενείς αυτοί μετά από λεπτομερή ενημέρωση για το αντικείμενο και τη μεθοδολογία της μελέτης συναίνεσαν να υποβληθούν σε εξέταση με διακρανιακό Doppler. Κανείς εκ των ασθενών αυτών δεν είχε ιστορικό εγκεφαλικού ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου. Εξ αυτών, οι 9 (5 γυναίκες και 4 άνδρες) εξαιρέθηκαν λόγω μη ικανοποιητικού ακουστικού παραθύρου κατά την εξέταση με διακρανιακό Doppler. Την τελική ομάδα μελέτης αποτέλεσαν 44 ασθενείς, 18 γυναίκες και 26 άνδρες, ηλικίας 13 έως 63 ετών (μέση τιμή: 31,8 έτη, διάμεση τιμή: 34 έτη) .

Οι 9 (5 γυναίκες και 4 άνδρες) έπασχαν από δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα : οι 5 από δρεπανοκυτταρική και οι 4 από μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία . Η ηλικία αυτών κυμαινόταν μεταξύ 14 και 40 έτη (μέση τιμή 24.5 έτη , διάμεση τιμή 20 έτη). Εξ αυτών ένας μεταγγιζόταν συστηματικά.

Από τους υπόλοιπους 35 ασθενείς (13 γυναίκες και 22 άνδρες) με MA οι 12 έπασχαν από αιμοσφαιρινοπάθεια H, και οι υπόλοιποι 23 από ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίαζαν κλινικό φαινότυπο ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας (EMA) και για το λόγο αυτό κατηγοριοποιήθηκαν στην ίδια ομάδα. Η ηλικία τους κυμαινόταν μεταξύ 13 και 63 έτη (μέση τιμή 34.3 έτη , διάμεση τιμή 34 έτη). Εξ αυτών οι 4 μεταγγιζόνταν συστηματικά

Τα δεδομένα αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα 2

Από την ομάδα των ασθενών με EMA οι 16 (10 άνδρες και 6 γυναίκες) είχαν υποστεί σπληνεκτομή και ελάμβαναν ασπιρίνη. Η ηλικία τους κυμαινόταν μεταξύ 17 και 47 έτη (μέση τιμή 33.1 έτη , διάμεση τιμή 34.5 έτη)

Από την ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι 4 είχαν υποστεί σπληνεκτομή και ένας εμφάνιζε ρικνό σπλήνα. Η ηλικία τους κυμαινόταν μεταξύ 14 και 40 έτη (μέση τιμή 24.6 έτη , διάμεση τιμή 20 έτη).

Ασθενής	Γονότυπος	Φαινότυπος	Μεταγγίσεις
M1	IVSI-6/-87	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M2	IVSI-1/ IVSI-6	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M3	IVSI-6/δβ ^{Corfu}	EMA β	Ναι
M4	CD ³⁹ /δβ ^{maced}	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M5	IVSI-110/δβ	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M6	-- ^{med} /α ^{Hph} α	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M7	IVSII-1/δβ ^{Corfu}	EMA β	Ναι
M8	FSC-6/ IVSI-1	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M9	IVSI-110/β ^N aaa/aa	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M10	a ^(poly A) α/ a ^(poly A) α	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M11	IVSII-1/δβ ^{Sic}	EMA β	Ναι
M12	αα ^{3,7} /(-α) ^{20.5}	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M13	-α ^{3,7} /(-α) ^{20.5}	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M14	-α ^{3,7} /(-α) ^{20.5}	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M15	CD39/IVSI- 110	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M16	Απουσία δεδομένων	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M17	---α ^{3,7} /-- ^{Med}	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M18	IVSI-110/δβ ^{Mac}	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M19	IVSI-110/IVSI-6 -α ^{3,7} /αα	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M20	IVSI-110/IVSI-6 -α ^{3,7} /αα	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M21	-87/-87	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M22	-87/-87 ααα/αα	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M23	-- ^{Med} /α ^{poly A}	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M24	-α/α ^{poly A} α	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M25	CD39/β ^N , ααα ^{3,7} /αα	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές

M26	$-\alpha^{3.7}/(-\alpha)^{20.5}$	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M27	$-\alpha^{3.7}/(-\alpha)^{20.5}$	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M28	CD39/ $\delta\beta^{\text{Mac}}$	EMA β	Ναι
M29	IVSI-1/-101	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M30	IVSI-1/ β^{N} aaa/aa	EMA β	Ναι
M31	-87/ $\delta\beta^{\text{Corfu}}$	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M32	$\alpha^{\text{poly}}\alpha/\alpha^{\text{Agr}}\alpha$	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M33	IVSI-1/-101	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M34	$-\alpha^{3.7}/\alpha^{\text{Adana}}\alpha$	H	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
M35	IVSII-1/ $\delta\beta^{\text{Corfu}}$	EMA β	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ1	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{thal}}$	Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ2	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{thal}}$	Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ3	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{thal}}$	Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ4	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{thal}}$	Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ5	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{S}}$	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ6	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{S}}$	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ7	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{S}}$	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Ναι
Δ8	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{S}}$	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές
Δ9	$\beta^{\text{S}}/\beta^{\text{S}}$	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Όχι πρόσφατες/συστηματικές

Πίνακας 2- Γονότυποι-φαινότυποι και ιστορικό μεταγγίσεων των ασθενών της τελικής ομάδας μελέτης

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Διακρανιακό Doppler (Transcranial Doppler- TCD)

Το διακρανιακό Doppler (transcranial Doppler-TCD) είναι μία οικονομική, εύχρηστη μέθοδος η οποία δεν εκθέτει τον εξεταζόμενο στην ιονίζουσα ακτινοβολία.

Η μέθοδος στηρίζεται στο φαινόμενο Doppler που ερμηνεύει την παρατηρούμενη αλλαγή στη συχνότητα και το μήκος κύματος ενός κύματος από παρατηρητή που βρίσκεται σε σχετική κίνηση ως προς την πηγή κυμάτων.

Συγκεκριμένα, η συχνότητα κύματος από μία κινούμενη πηγή κύματος είναι υψηλότερη όταν η πηγή πλησιάζει και χαμηλότερη όταν απομακρύνεται από τον παρατηρητή

Ταχύτητα ροής αίματος

Όταν μία ακτίνα υπερήχων με συχνότητα F_0 κατευθύνεται προς ένα αγγείο αντανακλάται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και αποκτά νέα συχνότητα F .

Η μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος υπολογίζεται μετρώντας τη μεταβολή της συχνότητας μεταξύ των εκπεμπόμενων υπερήχων από τον ηχοβολέα και των ανακλώμενων από τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια υπερήχων σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$v = c / 2 \cos \theta \times f / f_0 \text{ όπου}$$

v : ταχύτητα αιματικής ροής (cm/sec)

c : ταχύτητα του ήχου (περίπου 1.54 m/sec στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος)

f : νέα συχνότητα

F_0 : αρχικά εκπεμπόμενη συχνότητα

$\cos \theta$: συνημίτονο της γωνίας πρόσπτωσης της ακτίνας υπερήχων στο αγγείο[92]

Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε κατακεκλιμένους όσο και σε περιπατητικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε ειδική προετοιμασία.

Έγινε εφαρμογή του διακρανιακού Doppler (TCD) για τη μελέτη της κυκλοφορίας των αγγείων του εγκεφάλου. Χρησιμοποιήθηκε συσκευή Doppler (RIMED Inc., Israel) με ηχοβολέα παλμικού Doppler συχνότητας 2 MHz, χωρίς απεικόνιση του εξεταζόμενου αγγείου (non imaging TCD).

Κάθε ασθενής τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση με την κεφαλή υπό ελαφρά στροφή με τον εξεταστή στο προσκέφαλο του εξεταστικού κρεβατιού ώστε να μπορεί να

προσεγγίζει εύκολα τα αγγεία αμφότερων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Έγινε ταυτόχρονη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού. Ως ακουστικά παράθυρα για τη διεξαγωγή του υπερήχου χρησιμοποιήθηκαν το κροταφικό οστό και το ωοειδές τρήμα του κρανίου. Ειδικά σε ότι αφορά το κροταφικό οστό, υπάρχουν 3 περιοχές όπου το οστό παρουσιάζει λέπτυνση και η οποίες χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση ως ακουστικά παράθυρα:

α) το οπίσθιο, το οποίο βρίσκεται ακριβώς έμπροσθεν του έξω ακουστικού πόρου και το οποίο απαντάται συνηθέστερα σε όλους τους ασθενείς προσφέροντας τον καλύτερο χωρικό διαχωρισμό πρόσθιας-οπίσθιας κυκλοφορίας του εγκεφάλου.

β) Το μέσο, το οποίο βρίσκεται περίπου 1.5 εκ έμπροσθεν του οπισθίου και

γ) το πρόσθιο, σε απόσταση περίπου 1.5 εκ προσθίως του μέσου.

Για τη σωστή ταυτοποίηση του αγγείου χρησιμοποιήθηκαν οδηγία σημεία όπως ο διχασμός της έσω καρωτίδας, το σιφώνιο της έσω καρωτίδας, ο τριχασμός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και ο διχασμός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Ο προσδιορισμός του αγγείου έγινε με βάση:

- 1) το βάθος της δειγματοληψίας ,
- 2) την ταχύτητα ροής ,
- 3) την κατεύθυνση της ροής του αίματος ως προς τον ηχοβολέα
- 4) τη σχέση του αγγείου ως προς τη θέση συμβολής της μέσης εγκεφαλικής , πρόσθιας εγκεφαλικής και της έσω καρωτίδας.

Σε μερικές δύσκολες περιπτώσεις όπου δεν ήταν δυνατόν να διαφοροποιηθεί η πρόσθια από την οπίσθια κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης έγιναν χειρισμοί συμπίεσης της κοινής καρωτίδας οι οποίοι δρουν βοηθητικά στο χαρακτηρισμό του αγγείου.

Με χρήση του κροταφικού παραθύρου ο διχασμός της έσω καρωτίδας (ICA) ανιχνεύτηκε σε βάθος 55-65 mm με ταυτόχρονη ροή αίματος από και προς τον ηχοβολέα (η έσω καρωτίδα δίνει ως κλάδους την πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA) - ροή αίματος μακριά από τον ηχοβολέα) και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) - ροή αίματος προς τον ηχοβολέα). Η ACA ανιχνεύτηκε σε βάθος 60-70 mm με πορεία προς τα έσω και προς τα εντός από το σημείο προέλευσής της από την ICA. Η κατεύθυνση ροής της απομακρύνεται από τον ηχοβολέα. Η MCA ανιχνεύτηκε σε βάθος 35-55 mm με πορεία ελαφρώς προς τα έξω και προς τα εμπρός από το σημείο προέλευσής της από την ICA. Η οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA) ανιχνεύτηκε σε βάθος 1-2 cm πίσω από τον διχασμό της ICA, με οπίσθια και εν τω βάθει πορεία ως προς την ICA και την MCA σε βάθος 60-70 mm, με ταχύτητα ροής χαμηλότερη από εκείνη της MCA.

Το υπινιακό παράθυρο (ωοειδές τρήμα) χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της βασικής αρτηρίας (BA), σε βάθος από 60-70 mm έως 100 mm[92]

Η ταχύτητα σε σχέση με το χρόνο καταγράφηκε σε κυματομορφή (φάσμα) όπου στον κάθετο άξονα παρουσιάζεται η ταχύτητα ροής και στον οριζόντιο ο χρόνος. Καταγράφεται η ταχύτητα ροής ανάλογα με τον καρδιακό κύκλο.

Η κυματομορφή (φάσμα) δίνει πληροφορίες για :

- 1) την μέγιστη ταχύτητα ροής (Vmax)
- 2) την τελοδιαστολική ταχύτητα ροής (Vmin)
- 3) μέση ταχύτητα ροής (Vmean) η οποία αντιστοιχεί στο μέσο όρο των μεγίστων ταχυτήτων ανάλογα με το χρόνο (time averaged mean of the maximal velocities)
- 4) δείκτης σφυγμικότητας (pulsatility index, PI)
- 5) δείκτης αντίστασης (resistive index, RI)

Ο **δείκτης σφυγμικότητας (PI)** υπολογίζεται ως το κλάσμα:

$$PI = (V_{max}/V_{min}) / V_{mean}$$

Ο **δείκτης αντίστασης (RI)** υπολογίζεται ως το κλάσμα:

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$$

Οι δείκτες RI και PI αντανakλούν την αντίσταση των εγκεφαλικών αγγείων στην ροή του αίματος. Οι τιμές του RI μετά τη νεογνική περίοδο κυμαίνονται μεταξύ 0.5% (+/- 15%) και οι τιμές του PI μεταξύ 0.7-1.1[93].

Η μέση ταχύτητα ροής αντιστοιχεί στο μέσο όρο των μεγίστων ταχυτήτων ανάλογα με το χρόνο (time averaged mean of the maximal velocities- TAMMV) και υπολογίζεται από το εμβαδό υπό την καμπύλη των μεγίστων ταχυτήτων. Αποτελεί τη βασικότερη παράμετρο που μελετάται κατά την εφαρμογή του διακρανιακού Doppler.

Οι τιμές TAMMV των ασθενών που μελετήθηκαν συγκρίθηκαν με τις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία φυσιολογικές τιμές [94]

Αρτηρία	ΦΤ TAMV (cm/sec)
MCA	60 ± 12
ACA	50 ± 12
PCA	40 ± 11
BA	40 ± 10

Πίνακας 3- Εύρος τιμών TAMVV στο φυσιολογικό πληθυσμό

Προσαρμοσμένο από : McCartney J P T-LKM, Gomez C R (1997), Handbook of Transcranial Doppler. Springer, New York

3.2. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Από τους ασθενείς με ΕΜΑ, οι εννέα υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία και μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου. Αντίστοιχα, πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία εγκεφάλου σε 7 ασθενείς με ΔΑ.

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε μαγνητικός τομογράφος Avanto 1.5 Tesla (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Χρησιμοποιήθηκε το πηνίο του εγκεφάλου (head coil)

Το πρωτόκολλο απεικόνισης για όλους τους ασθενείς περιελάμβανε ακολουθίες:

- T2 SE σε εγκάρσιο επίπεδο
- T1 SE σε εγκάρσιο επίπεδο
- T2* (GE) σε εγκάρσιο επίπεδο
- DWI σε εγκάρσιο επίπεδο
- FLAIR σε εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο
- TOFF 3D αγγειογραφική ακολουθία στα αγγεία του πολυγώνου του Willis

Ο συνολικός χρόνος απεικόνισης ανά ασθενή ήταν περίπου 30 λεπτά.

Ακολουθία	T2	T1	T2*	FLAIR	DWI	TOFF
Τύπος	SE	SE	GE	IR		Time of Flight
Matrix	230x384	256x256	256x256	256x256	192x192	241x256
Voxel (mm)	0.8x0.6x3.5	1x1x4	0.9x.9x4	0.9x.9x4	1.2x1.2x4	0.7x.0.7x0.5
Αριθμός Τομών	30	30	30	30	25	72x3 slabs
FOV	180x240	203x250	230x230	230x240	230x230	180x180
TE	91	10	26	92	102	7
TR	5140	612	800	9580	4434	25
TI				2563		
Διάρκεια (sec)	3:58	2:11	3:46	3:13	1:26	6:51

Σημείωση :TE : Time Echo, TR: Repetition Time, TI: Inversion Time, FOV: Field of view

Πίνακας 4: Τεχνικοί παράμετροι ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας

3.3. ΜΕΤΡΗΣΗ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ NSE ΚΑΙ S100B

Η ανάλυση της πρωτεΐνης S100B στον ορό έγινε με τεχνική χημειοφωταύγειας Sangtec 100 (Sangtec Medical AB, Bromma, Sweden) και τα επίπεδά της μετρήθηκαν στον αναλυτή χημειοφωταύγειας LIAISON (DiaSorin, Saluggia, Italy). Η τεχνική Sangtec 100 μετράει την β μονάδα της S100 μέσω 3 μονοκλωνικών αντισωμάτων και η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση με τη μέθοδο αυτή είναι 0.02 µg/L. Το αποτέλεσμα αντιπροσωπεύει το συνολικό ποσό S100 και S100B στο δείγμα καθώς το τεστ είναι ειδικό για τη β μονάδα του μορίου της S100. Τα CVs της μεθόδου ήταν < 5%.

Τα επίπεδα της NSE στον ορό μετρήθηκαν με τεχνική ενισχυμένης ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA, Roche Diagnostics, USA) στον αναλυτή Elecsys-2010 (Roche Diagnostics Corporation®, Basel CH). Το όριο ανίχνευσης ήταν 0.015 µg/L. Τα CVs της μεθόδου ήταν < 5%.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Αιμοσφαιρίνη (Hb), Αιματοκρίτης (Ht), Αιμοπετάλια (PLT)

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι τιμές της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και των αιμοπεταλίων για τις επιμέρους ομάδες των ασθενών

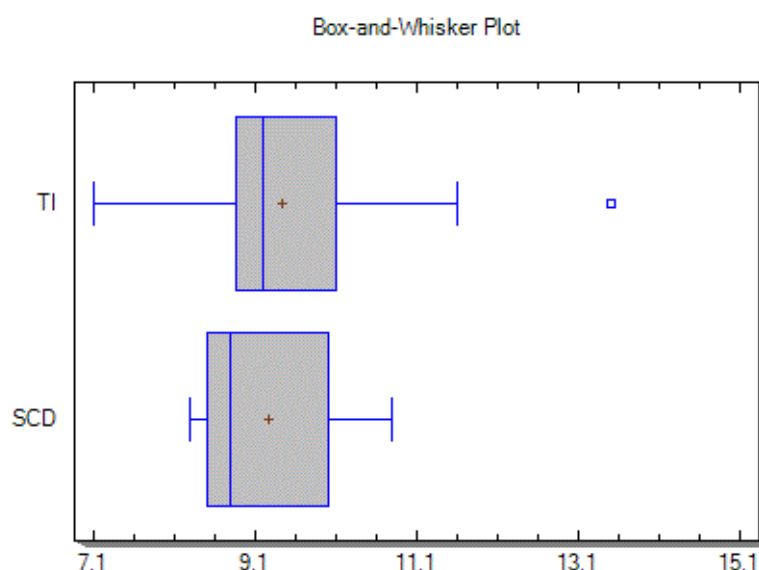
Σπληνεκτομηθέντες	Hb (g/dL)	Ht	PLT (10 ³ / μ L)
A1	7.5	29.4	819
A2	7.8	29.9	568
A3	9.5	32.4	679
A4	10.7	36.8	102 5
A5	9.2	32.8	816
A6	9.8	32	650
A7	13.5	43.4	494
A8	9	31.3	555
A9	9.8	31.8	735
A10	7.1	25.3	842
A11	9.7	33.2	118 2
A12	7.7	26.2	705
A13	8.8	32.4	821
A14	8.2	29.6	754
A15	9.1	35.2	508
A16	8	25.3	641
Μη- Σπληνεκτομηθέντες			
B1	9	34.8	315
B2	10.4	34.8	200

B3	8.9	30.1	240
B4	9.2	37.4	258
B5	8.9	36.6	264
B6	10.8	44.8	350
B7	9.3	32.7	212
B8			
B9	8.8	29.6	250
B10	8.9	28.3	362
B11	9.7	31.4	384
B12	10.9	35.9	250
B13			
B14	11.6	37.7	323
B15	11.2	37.2	290
B16	10	34.6	421
B17	10.2	31.3	381
B18			
B19	8.9		
ΔΑ			
S1	8.8	28.2	335
S2	8.5	25.3	544
S3	10.8	30.3	626
S4			
S5	8.8	24.8	244
S6	10	30.1	249
S7	8.3	26.2	740
S8			
S9	9.7	29.8	280

Πίνακας 5- Τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) , αιματοκρίτη (Ht) και αιμοπεταλίων (PLT) για τους ασθενείς με EMA (σπληνεκτομηθέντες και μη) και τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία (ΔΑ)

4.1.1. Αιμοσφαιρίνη

Στο σύνολο των ασθενών οι τιμές της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονταν μεταξύ 7.1-13.5 g/dL (μέση τιμή 9.41g/dL, διάμεση τιμή 9.2 g/dL), στους ασθενείς με EMA μεταξύ 7.1-13.5 g/dL (μέση τιμή 9.44 g/dL, διάμεση τιμή 9.2 g/dL) ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 8.3-10.8 g/dL (μέση τιμή 9.3 g/dL, διάμεση τιμή 8.8 g/dL). Όπως αναμενόταν, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονταν σε όρια κατώτερα του φυσιολογικού.

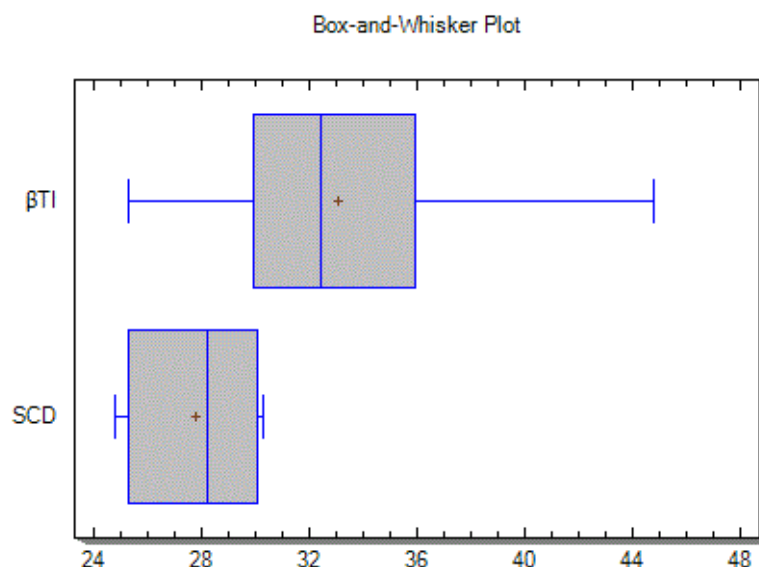


Σχήμα 1- Διασπορά τιμών αιμοσφαιρίνης για τους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4.1.2. Αιματοκρίτης

Στο σύνολο των ασθενών οι τιμές του αιματοκρίτη κυμαίνονταν μεταξύ 24.8-44.8 (μέση τιμή 32, διάμεση τιμή 31.6), στους ασθενείς με EMA κυμαίνονταν μεταξύ 25.3-44.8 (μέση τιμή 33, διάμεση τιμή 32.4) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 24.8-30.3 (μέση τιμή 27.8, διάμεση τιμή 28.2).

Πλην 2 περιπτώσεων (ασθενείς A7 και B6) οι τιμές του αιματοκρίτη κυμαίνονταν σε χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα. Οι υψηλές τιμές αιματοκρίτη στον ασθενή A7 οφείλονταν στο ότι ο ασθενής αυτός υποβαλλόταν σε μεταγγίσεις.

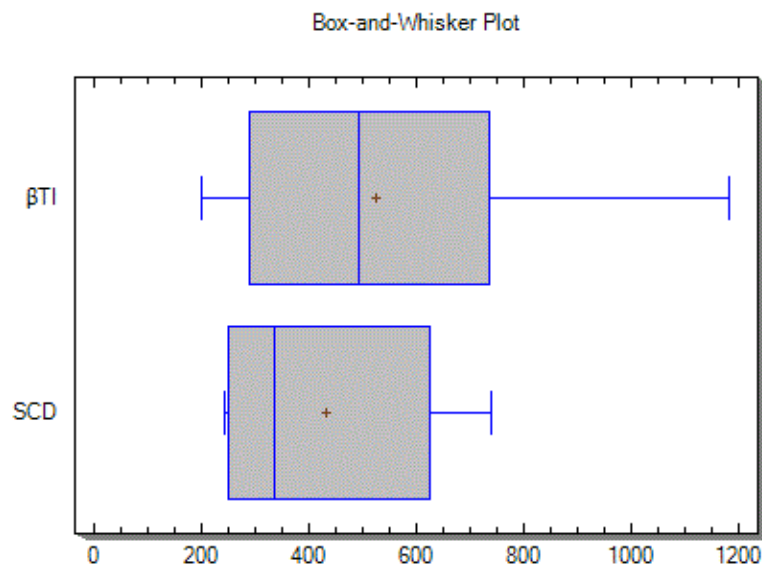


Σχήμα 2 - Διασπορά τιμών αιματοκρίτη για τους ασθενείς με EMA (βTI) και ΔΑ (SCD)

4.1.3. Αιμοπετάλια

Στο σύνολο των ασθενών οι τιμές των αιμοπεταλίων κυμαίνονταν μεταξύ $200-1182 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (μέση τιμή $508 \times 10^3 / \mu\text{L}$, διάμεση τιμή $457 \times 10^3 / \mu\text{L}$), στους ασθενείς με EMA μεταξύ $200-1182 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (μέση τιμή $525.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$, διάμεση τιμή $494 \times 10^3 / \mu\text{L}$) και στους ασθενείς με ΔΑ μεταξύ $244-740 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (μέση τιμή $431 \times 10^3 / \mu\text{L}$, διάμεση τιμή $335 \times 10^3 / \mu\text{L}$).

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές των αιμοπεταλίων ήταν αυξημένες σε όλους τους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς (ασθενείς A1-A16) αλλά όχι στους μη σπληνεκτομηθέντες. Από τους ασθενείς με ΔΑ τρεις εμφάνιζαν αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων, οι οποίοι είχαν επίσης υποστεί σπληνεκτομή.



Σχήμα 3 - Διασπορά τιμών αιμοπεταλίων στους ασθενείς με EMA (βTI) και ΔΑ (SCD)

4.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟ DOPPLER (TCD)

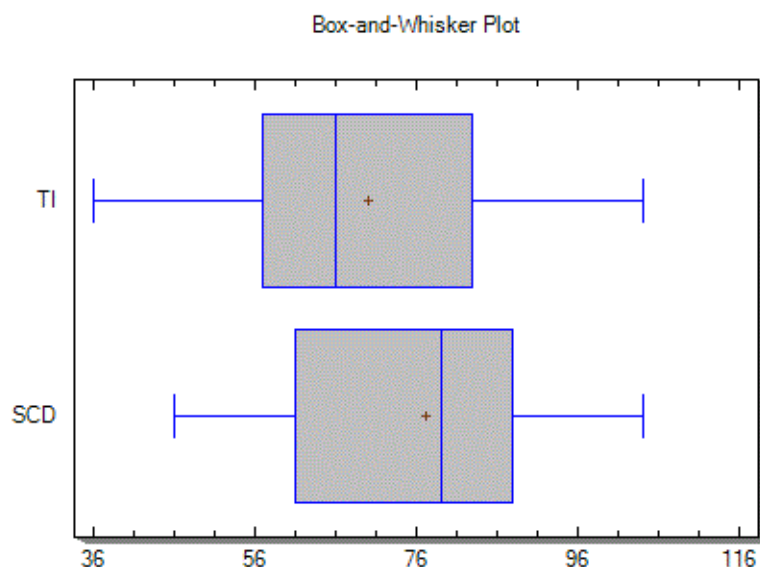
4.2.1. ΜΕΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (TIME AVERAGED MEAN VELOCITY-TAMV)

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36- 104 cm/sec (μέση τιμή 71.5 cm/sec, διάμεση τιμή 72.5 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36 - 104 cm/sec (μέση τιμή 70 cm/sec, διάμεση τιμή 66 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 46 - 104 cm/sec (μέση τιμή 77.2 cm/sec, διάμεση τιμή 79 cm/sec)



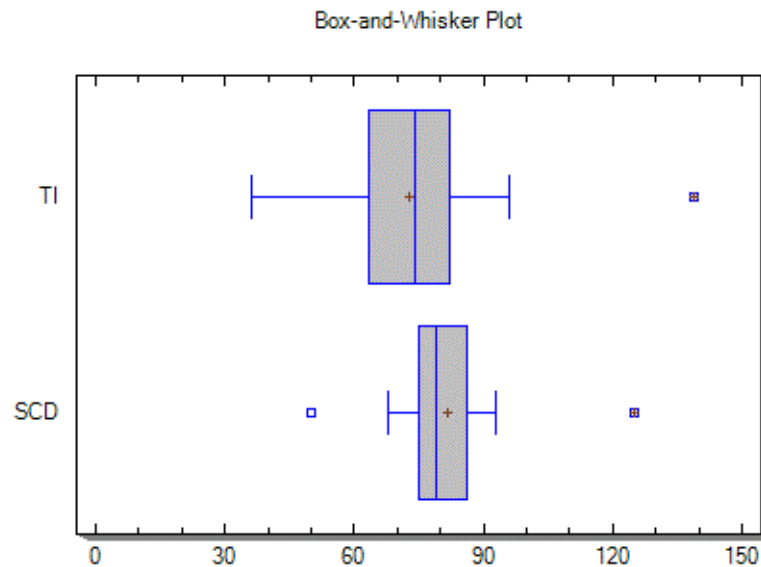
Σχήμα 4 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36-139 cm/sec (μέση τιμή 74.7 cm/sec, διάμεση τιμή 75 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36-139 cm/sec (μέση τιμή 72.7 cm/sec, διάμεση τιμή 74 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 50-125 cm/sec (μέση τιμή 81.8 cm/sec, διάμεση τιμή 79 cm/sec)



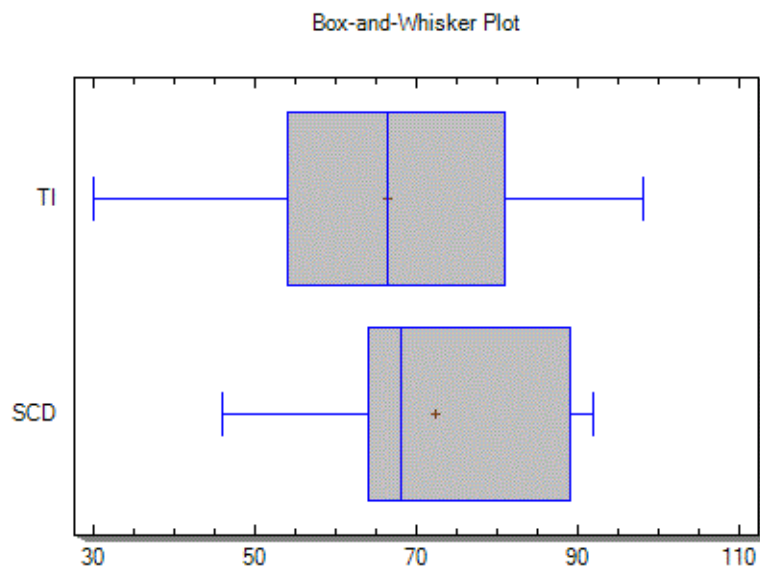
Σχήμα 5 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 30-98 cm/sec (μέση τιμή 67.7 cm/sec, διάμεση τιμή 67 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 30 – 98 cm/sec (μέση τιμή 66.4 cm/sec, διάμεση τιμή 66.5 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 46-92 cm/sec (μέση τιμή 72.4 cm/sec, διάμεση τιμή 68 cm/sec)



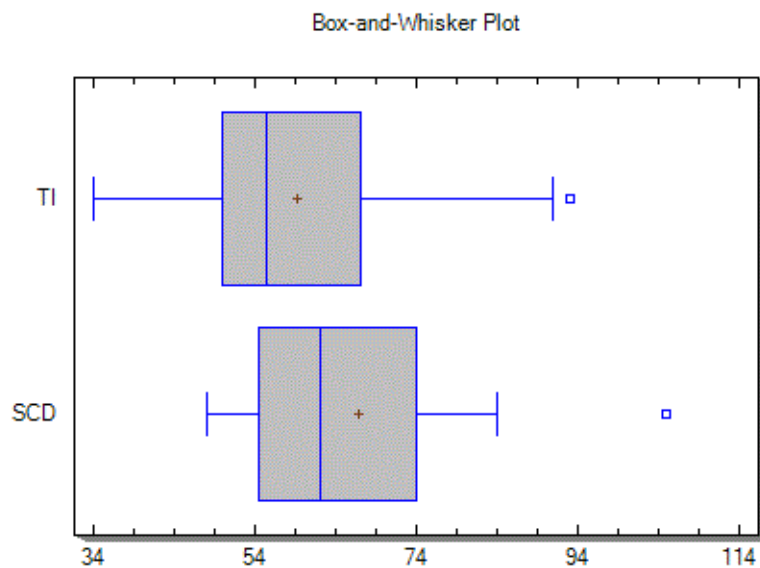
Σχήμα 6 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 34-105 cm/sec (μέση τιμή 61 cm/sec, διάμεση τιμή 57 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 34-93 cm/sec (μέση τιμή 59.3 cm/sec, διάμεση τιμή 55.5 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 48-105 cm/sec (μέση τιμή 66.7 cm/sec, διάμεση τιμή 62 cm/sec)



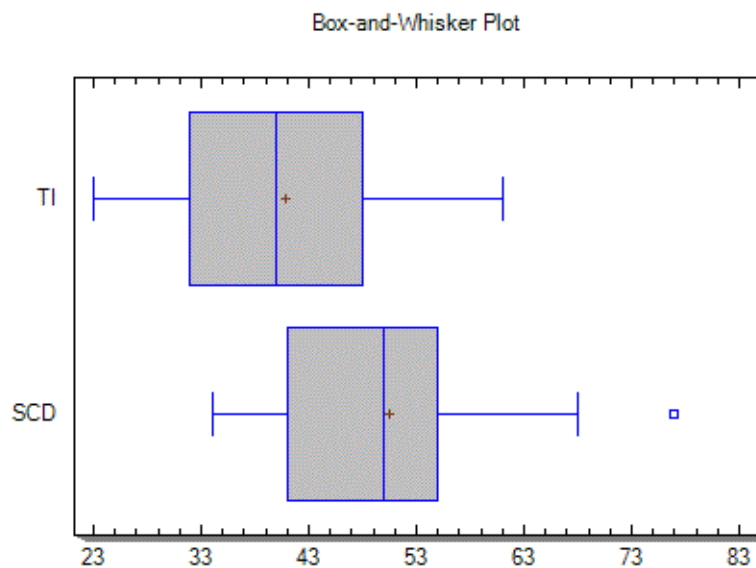
Σχήμα 7 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 23-77 cm/sec (μέση τιμή 43 cm/sec, διάμεση τιμή 43.2 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 23-61cm/sec (μέση τιμή 40.9 cm/sec, διάμεση τιμή 39 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 34-77 cm/sec (μέση τιμή 50.5 cm/sec, διάμεση τιμή 50 cm/sec)



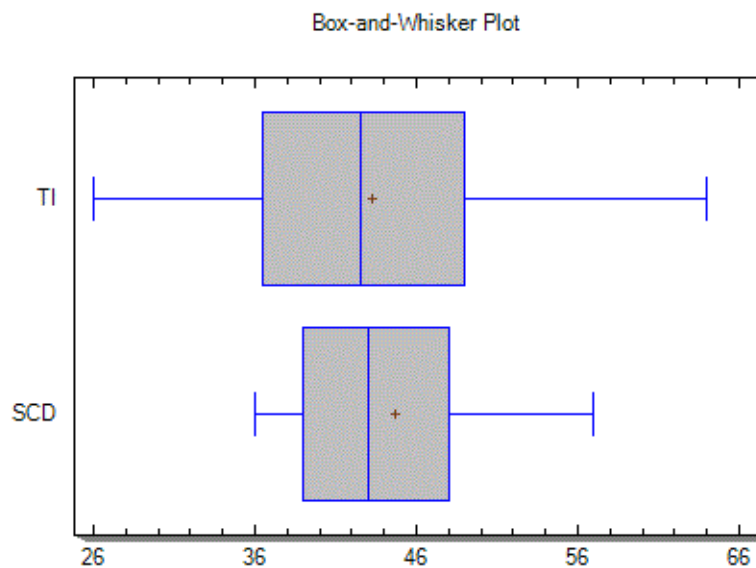
Σχήμα 8 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 26-64 cm/sec (μέση τιμή 43.6 cm/sec, διάμεση τιμή 43 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 26-64 cm/sec (μέση τιμή 43.3 cm/sec, διάμεση τιμή 42 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36-57 cm/sec (μέση τιμή 44.6 cm/sec, διάμεση τιμή 43 cm/sec)



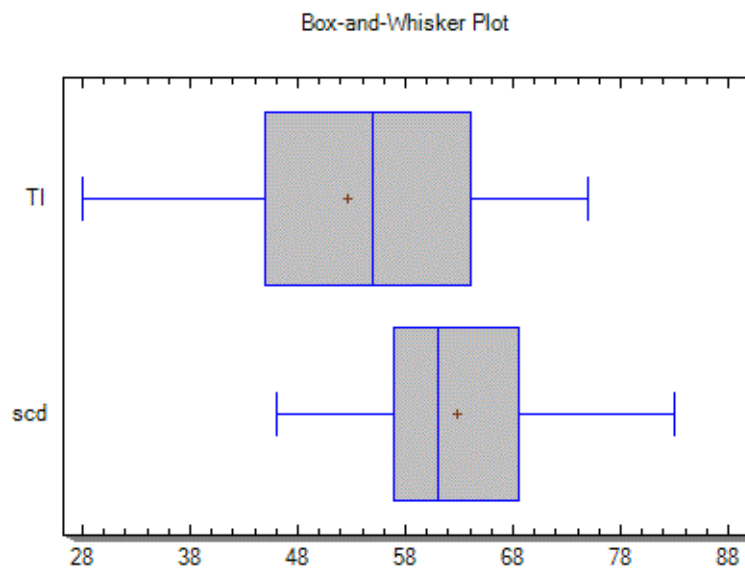
Σχήμα 9 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 28-83 cm/sec (μέση τιμή 54.9 cm/sec, διάμεση τιμή 55 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 28-75 cm/sec (μέση τιμή 52.7 cm/sec, διάμεση τιμή 55 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 46-83 cm/sec (μέση τιμή 62.7 cm/sec, διάμεση τιμή 61 cm/sec)



Σχήμα 10 - Διασπορά τιμών μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4.2.1.1. Ανάλυση τιμών μέσης ταχύτητας

Όπως προαναφέρθηκε, οι τιμές της TAMV συγκρίθηκαν με τις αναφερόμενες ως φυσιολογικές τιμές TAMV στο γενικό πληθυσμό οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ :

MCA= 60 ± 12 cm/sec, ACA= 50 ± 12 cm/sec, PCA= 40 ± 11 cm/sec, BA= 40 ± 10 cm/sec [94]. Συγκριτικά με αυτές τις τιμές:

Στο σύνολο των 9 ασθενών με ΔΑ, οι 7 εμφάνιζαν μέση ταχύτητα μεγαλύτερη του αναφερόμενου φυσιολογικού για την ηλικία ορίου σε περισσότερες της μίας εξεταζόμενης αρτηρίας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν μέση ταχύτητα μεγαλύτερη του αναφερόμενου φυσιολογικού για την ηλικία σε τουλάχιστον μία από τις εξεταζόμενες αρτηρίες. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι κανένας εκ των ασθενών με ΔΑ δεν παρουσίασε τιμή TAMV ≥ 170 cm/sec στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (οριακή 'conditional' σύμφωνα με τα κριτήρια STOP).

Από το σύνολο των 35 ασθενών με EMA μόνο οι 6 δεν παρουσίασαν μέση ταχύτητα υψηλότερη του φυσιολογικού ορίου σε κάποιο από τα εξεταζόμενα αγγεία. Ένας εκ των ασθενών αυτών ανήκε στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών ενώ οι υπόλοιποι 5 ανήκαν στην ομάδα των μη σπληνεκτομηθέντων ασθενών. Αξίζει να

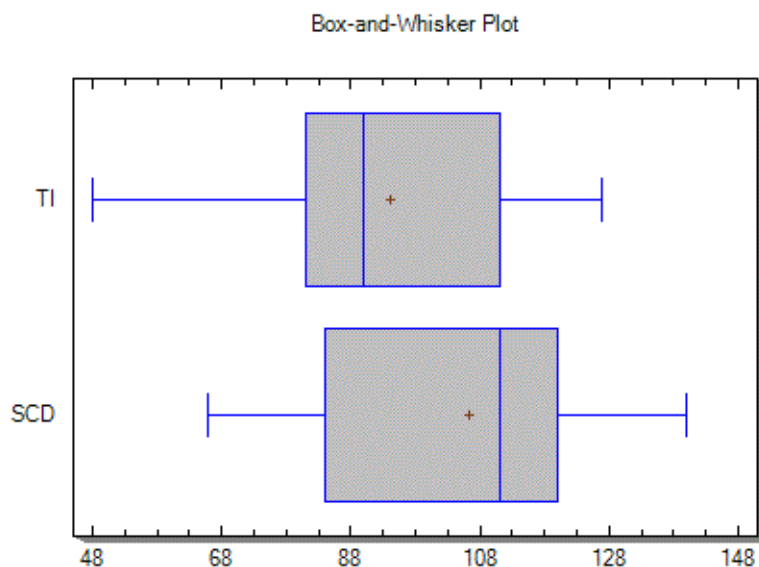
σημειωθεί ότι κανείς εκ των ασθενών αυτών δεν παρουσίασε TAMV ≥ 170 cm/sec στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (οριακή, 'conditional' σύμφωνα με τα κριτήρια STOP).

4.2.2. ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (Peak velocity)

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 48-140 cm/sec (μέση τιμή 96.7 cm/sec, διάμεση τιμή 94.5 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 48-127 cm/sec (μέση τιμή 94.2 cm/sec, διάμεση τιμή 90 cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 66-140 cm/sec (μέση τιμή 106.4 cm/sec, διάμεση τιμή 111 cm/sec)

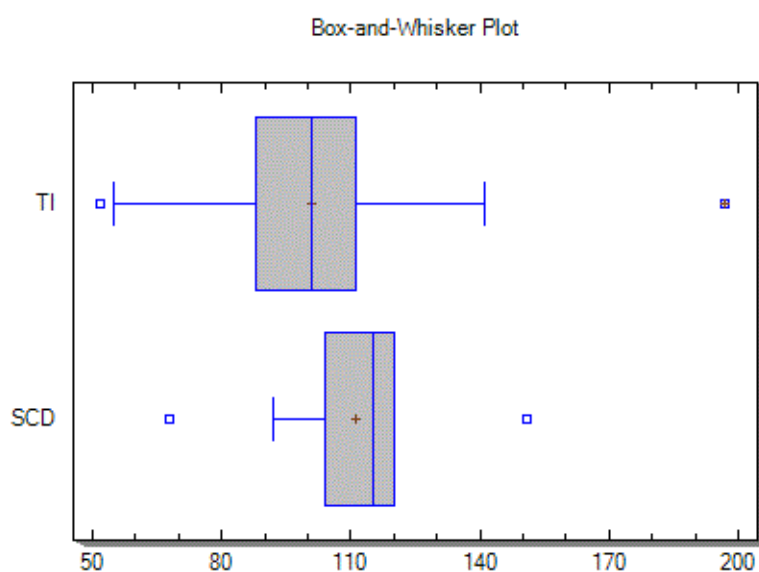


Σχήμα 11 - Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 52-197cm/sec (μέση τιμή 103.1 cm/sec, διάμεση τιμή 104cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 52-197 cm/sec (μέση τιμή 101 cm/sec, διάμεση τιμή 101.5 cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ 68-151 cm/sec (μέση τιμή 111cm/sec, διάμεση τιμή 115 cm/sec)



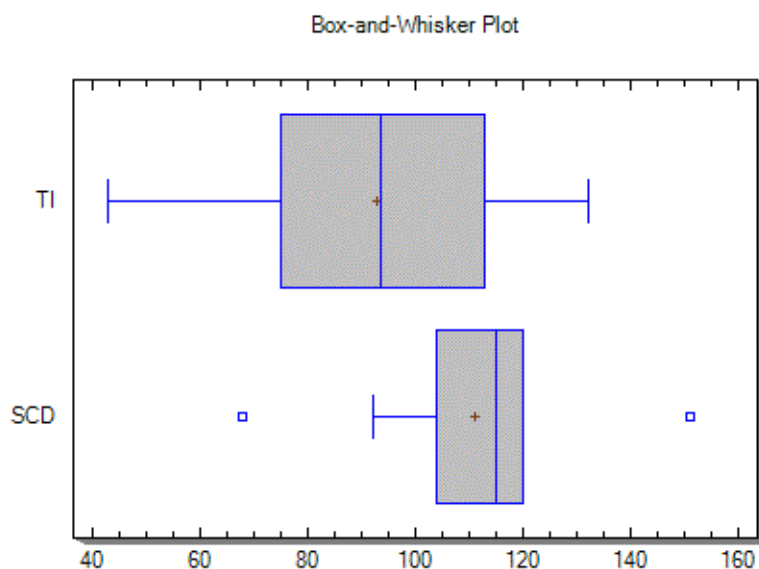
Σχήμα 12 - Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερή μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 43-151 cm/sec (μέση τιμή 96.7 cm/sec, διάμεση τιμή 97 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 43-132 cm/sec (μέση τιμή 93

cm/sec, διάμεση τιμή 93.5 cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 68-151 cm/sec (μέση τιμή 111 cm/sec, διάμεση τιμή 115 cm/sec)

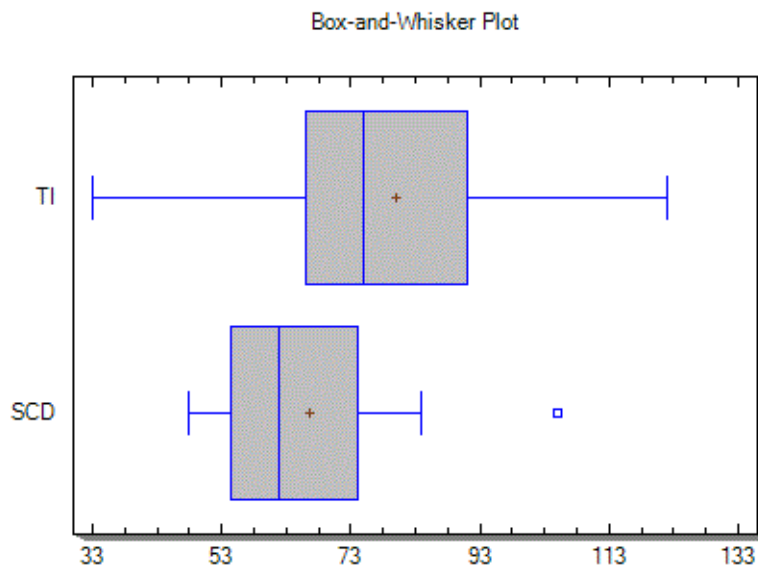


Σχήμα 13 - Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 33-122 cm/sec (μέση τιμή 76.8 cm/sec, διάμεση τιμή 72.5 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 33-122 cm/sec (μέση τιμή 79.8 cm/sec, διάμεση τιμή 75 cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 48-105 cm/sec (μέση τιμή 66.7 cm/sec, διάμεση τιμή 62 cm/sec)

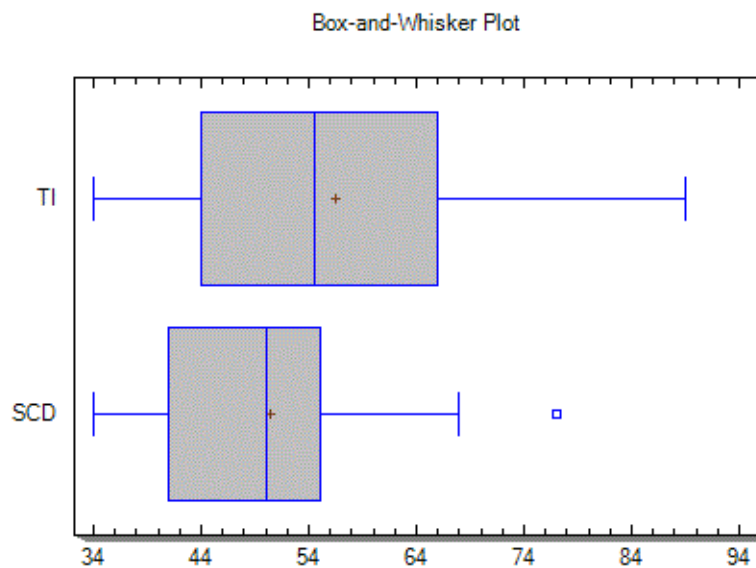


Σχήμα 14 - Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ cm/sec 34-89 (μέση τιμή 55.2 cm/sec, διάμεση τιμή 52cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 34-89 cm/sec (μέση τιμή 56.5 cm/sec, διάμεση τιμή 54.5cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 34-77 cm/sec (μέση τιμή 50.5 cm/sec, διάμεση τιμή 50 cm/sec)

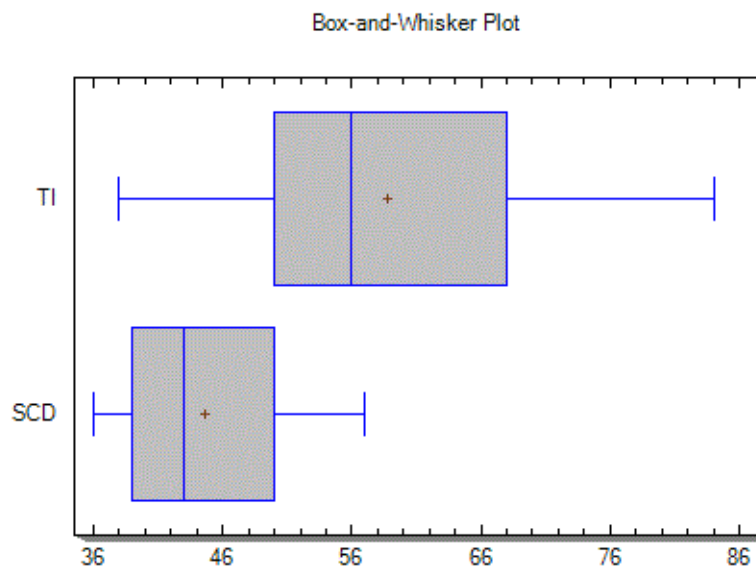


Σχήμα 15- Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36-84 cm/sec (μέση τιμή 55.9 cm/sec, διάμεση τιμή 54 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36-84 cm/sec (μέση τιμή 58.5 cm/sec, διάμεση τιμή 56 cm/sec) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 36-57 cm/sec (μέση τιμή 44.6 cm/sec, διάμεση τιμή 43 cm/sec)



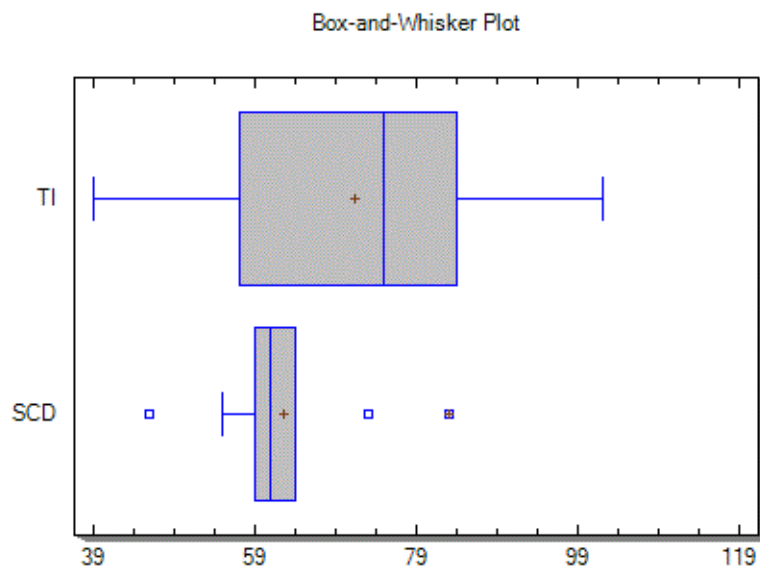
Σχήμα 16- Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 39-102 cm/sec (μέση τιμή 69.4 cm/sec, διάμεση τιμή 72 cm/sec)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 39-102 cm/sec (μέση τιμή 71.3 cm/sec, διάμεση τιμή 75 cm/sec)

και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 46-83 cm/sec (μέση τιμή 62.5cm/sec, διάμεση τιμή 61 cm/sec)



Σχήμα 17- Διασπορά τιμών μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4.2.2.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΙΜΩΝ ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ

Κανένας εκ των ασθενών με ΔΑ ή δεν παρουσίαζε μέγιστη ταχύτητα >200 cm/sec στη μέση εγκεφαλική αρτηρία, η οποία θεωρείται οριακή (conditional) σύμφωνα με τα προσαρμοσμένα κριτήρια STOP για τη μέγιστη ταχύτητα.

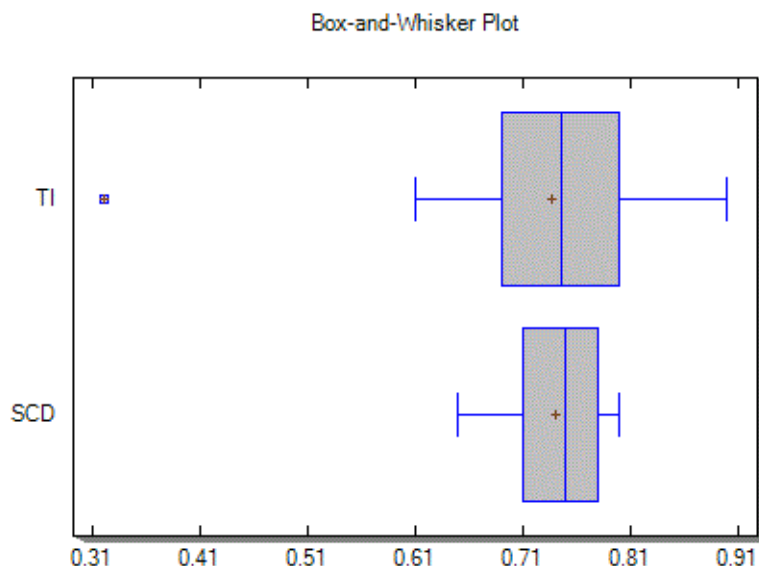
4.2.3. ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ (Pulsatility Index-PI)

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.32-0.9 (μέση τιμή 0.74, διάμεση τιμή 0.75)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.32-0.9 (μέση τιμή 0.73, διάμεση τιμή 0.745)

Στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.65-0.8 (μέση τιμή 0.74, διάμεση τιμή 0.75)

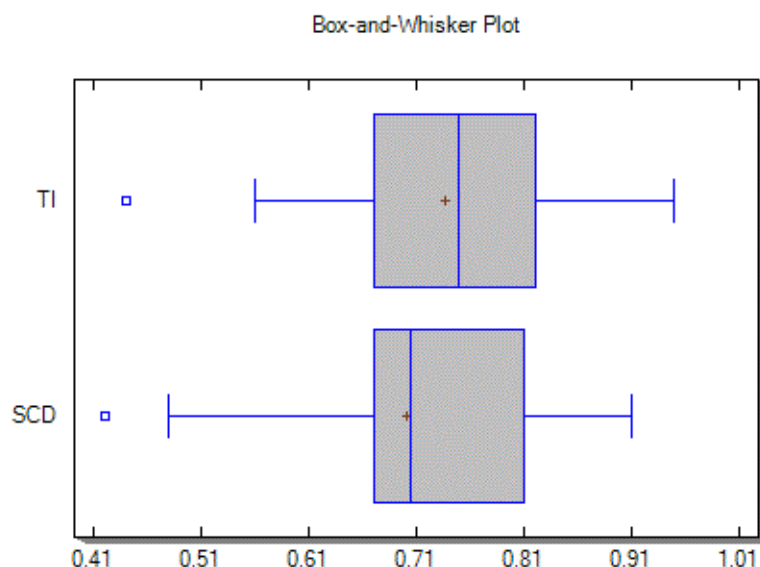


Σχήμα 18- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.42-0.95 (μέση τιμή 0.73, διάμεση τιμή 0.75)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44-0.95 (μέση τιμή 0.73, διάμεση τιμή 0.75) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.42-0.91 (μέση τιμή 0.7, διάμεση τιμή 0.705)

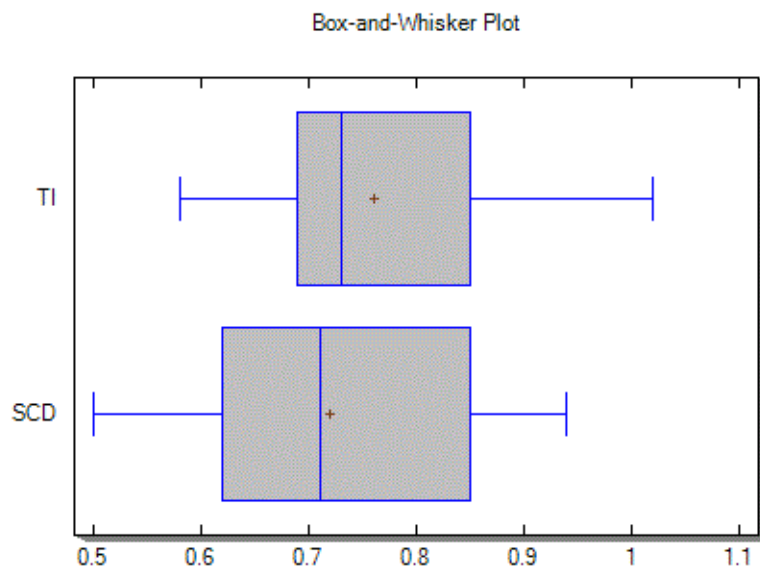


Σχήμα 19- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.5- 1.02 (μέση τιμή 0.75, διάμεση τιμή 0.73)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.58-1.02 (μέση τιμή 0.76 , διάμεση τιμή 0.73) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.5-0.94 (μέση τιμή 0.72, διάμεση τιμή 0.71)

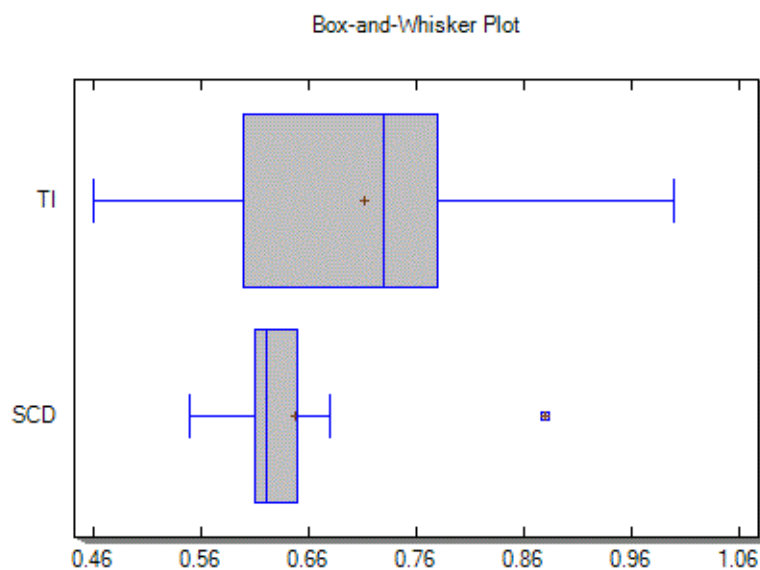


Σχήμα 20- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.46- 1 (μέση τιμή 0.69, διάμεση τιμή 0.69)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.46-1 (μέση τιμή 0.71, διάμεση τιμή 0.72) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.55-0.88 (μέση τιμή 0.65, διάμεση τιμή 0.62)

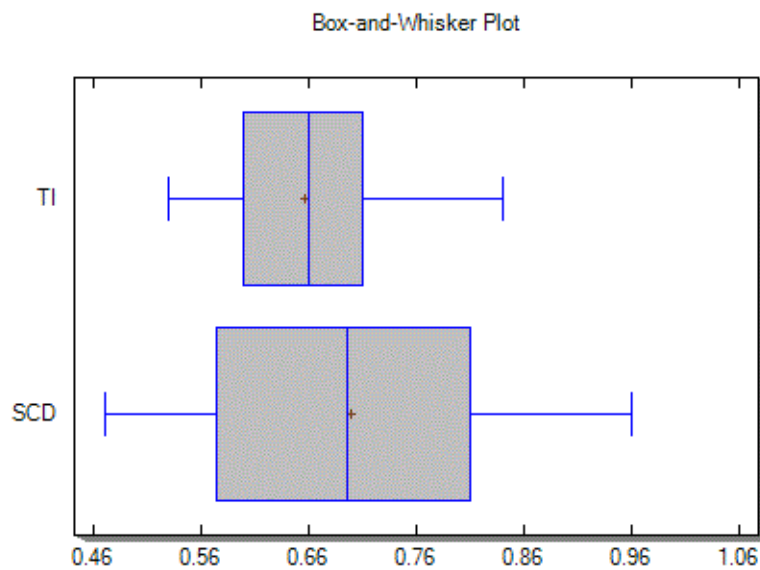


Σχήμα 21- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.47-0.96 (μέση τιμή 0.66, διάμεση τιμή 0.66)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.53-0.84 (μέση τιμή 0.65, διάμεση τιμή 0.66) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.47-0.96 (μέση τιμή 0.69 , διάμεση τιμή 0.69)

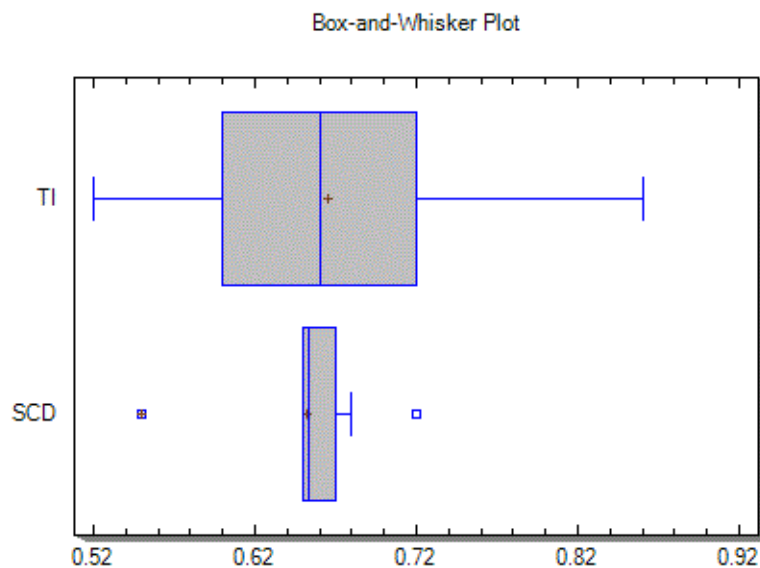


Σχήμα 22- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.52-0.86 (μέση τιμή 0.66, διάμεση τιμή 0.66)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.52-0.86 (μέση τιμή 0.66, διάμεση τιμή 0.66) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.55-0.72 (μέση τιμή 0.65, διάμεση τιμή 0.65)

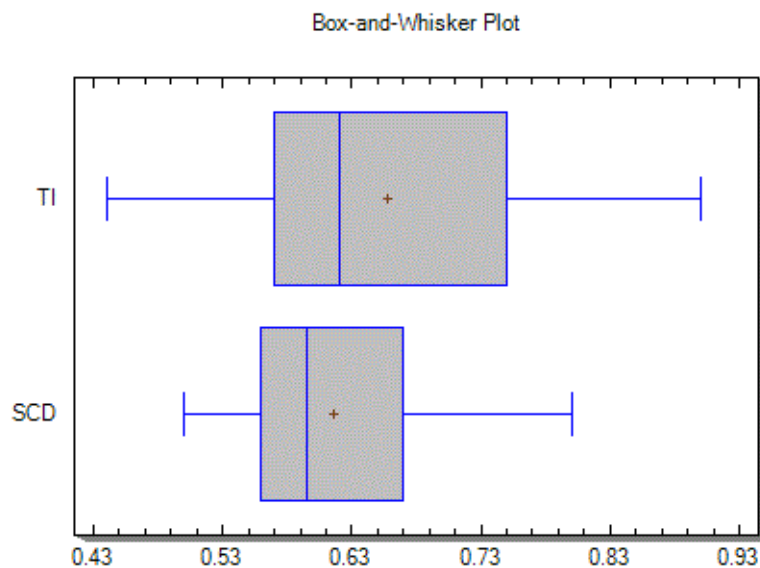


Σχήμα 23- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44-0.9 (μέση τιμή 0.65, διάμεση τιμή 0.61)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44-0.9 (μέση τιμή 0.66, διάμεση τιμή 0.62) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.5-0.8 (μέση τιμή 0.59, διάμεση τιμή 0.62)



Σχήμα 24- Διασπορά τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της βασικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4.2.3.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΚΤΗ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι φυσιολογικές τιμές του δείκτη σφυγμικότητας κυμαίνονται μεταξύ 0.8-1.2.

Πλην μίας περίπτωσης (ασθενής A11) και ο οποίος είχε τιμή PI 0.8 στα εξεταζόμενα αγγεία του, οι τιμές του PI κυμαίνονταν σε επίπεδα μικρότερα του φυσιολογικού (<0.8) τόσο στους ασθενείς με ΔΑ όσο και σε εκείνους με EMA

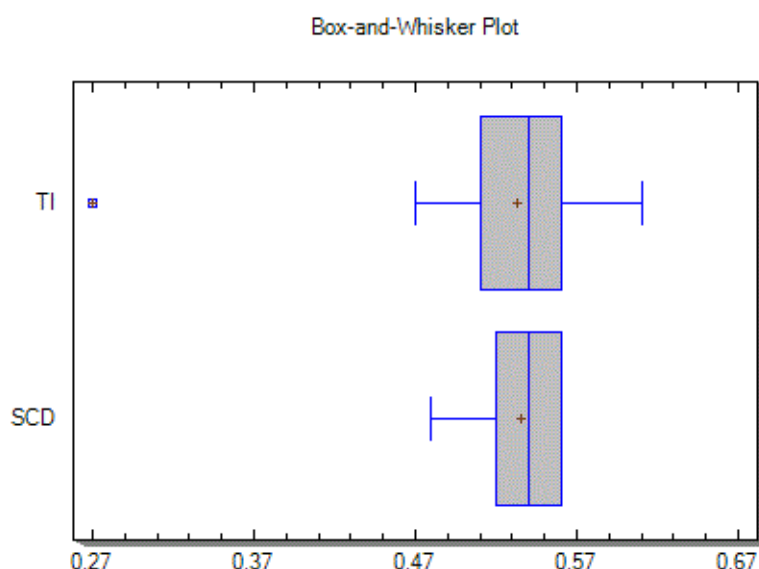
4.2.4. ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ (Resistive Index-RI)

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.27-0.61 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή 0.54)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.27-0.61 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή

0.54) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.48-0.56 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή 0.54)

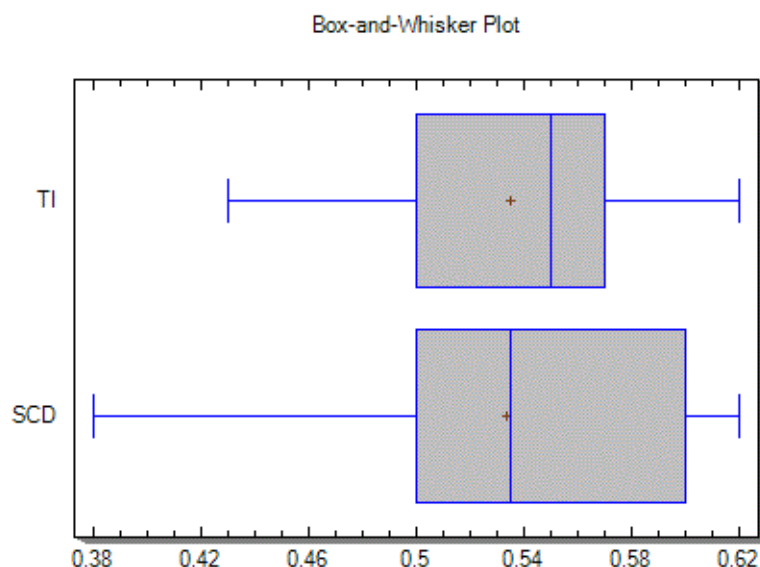


Σχήμα 25- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.38-0.62 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή 0.545)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.43-0.62 (μέση τιμή 0.53, διάμεση τιμή 0.55) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.38-0.62 (μέση τιμή 0.53, διάμεση τιμή 0.535)

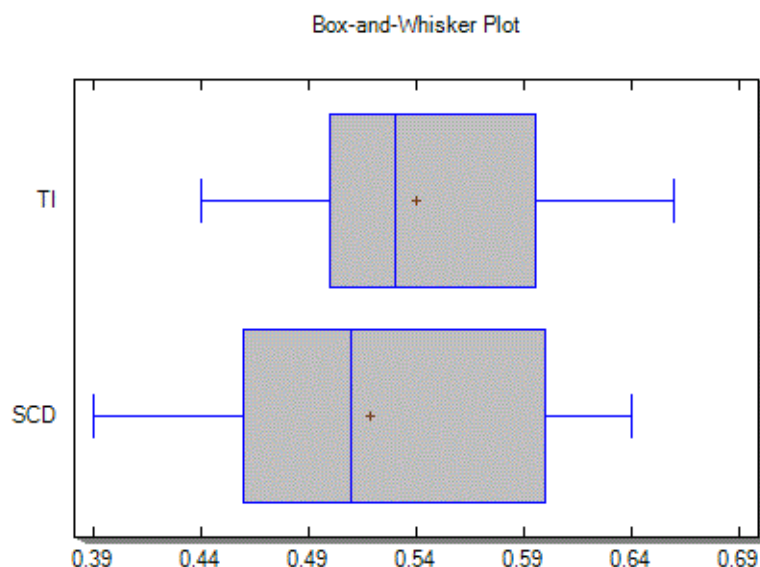


Σχήμα 26- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.39-0.64 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή 0.53)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44-0.66 (μέση τιμή 0.54, διάμεση τιμή 0.53) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.39-0.64 (μέση τιμή 0.52, διάμεση τιμή 0.51).

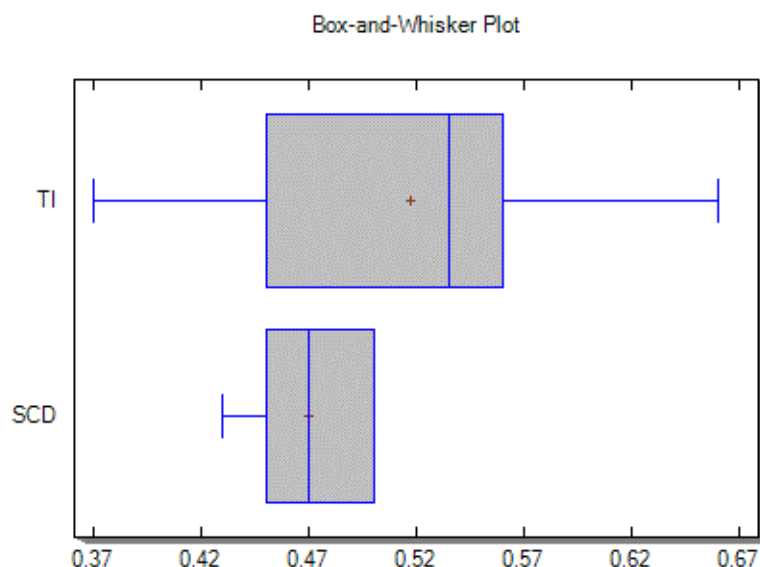


Σχήμα 27- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.37-0.66 (μέση τιμή 0.5 , διάμεση τιμή 0.5)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.37-0.66 (μέση τιμή 0.51, διάμεση τιμή 0.53) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.43-0.5 (μέση τιμή 0.47, διάμεση τιμή 0.47)

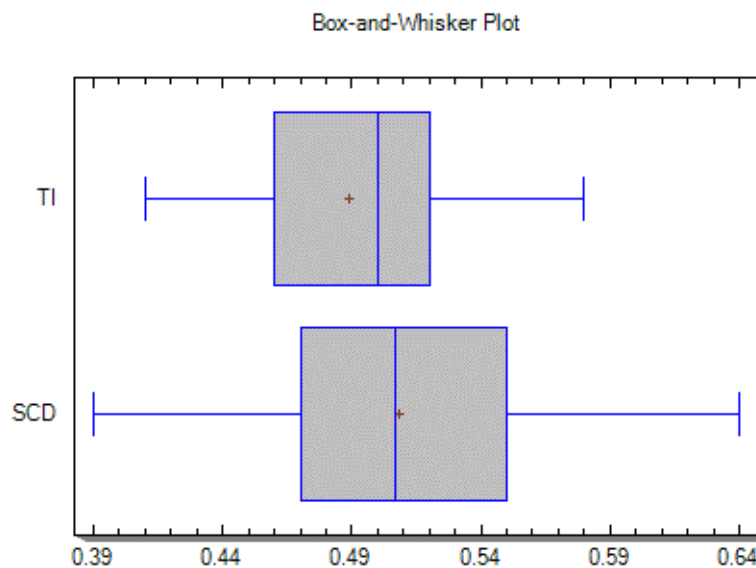


Σχήμα 28- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.39-0.64 (μέση τιμή 0.49, διάμεση τιμή 0.5)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.41-0.58 (μέση τιμή 0.49, διάμεση τιμή 0.5) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.39-0.64 (μέση τιμή 0.5, διάμεση τιμή 0.5).

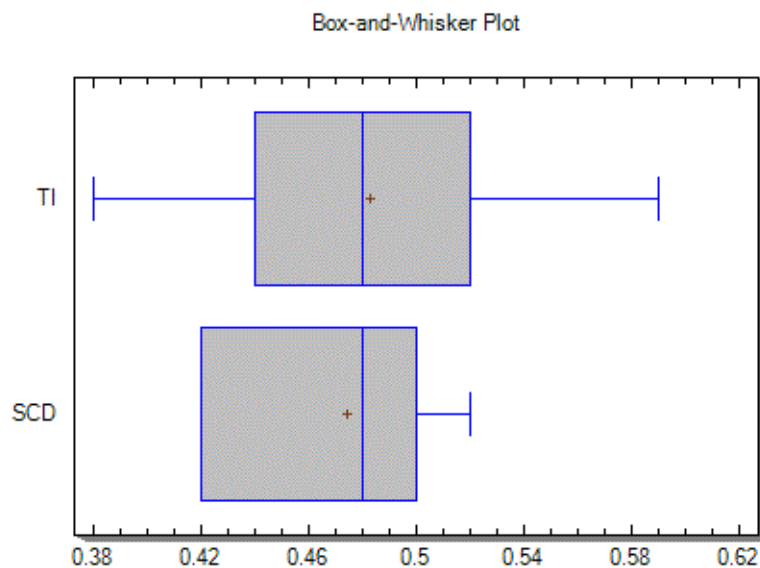


Σχήμα 29- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.38-0.59 (μέση τιμή 0.48 , διάμεση τιμή 0.48)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.38-0.59 (μέση τιμή 0.48 , διάμεση τιμή 0.48) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.42-0.52 (μέση τιμή 0.47 , διάμεση τιμή 0.48)

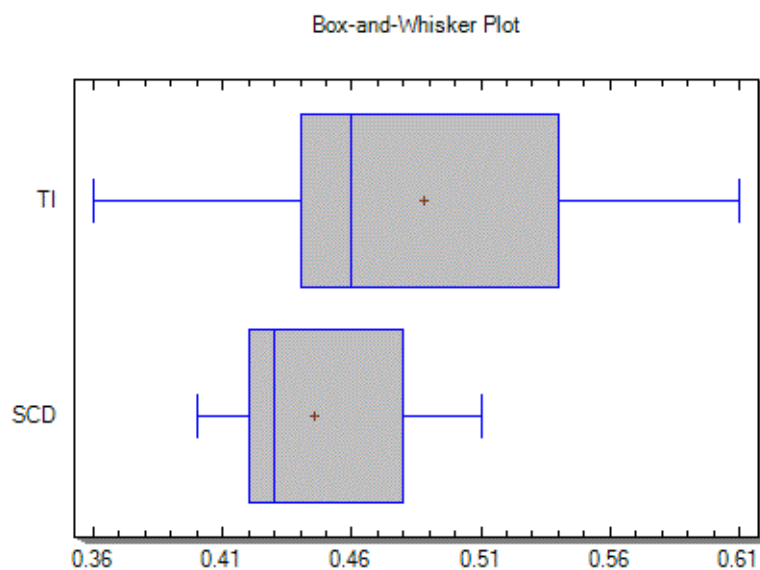


Σχήμα 30- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.36-0.61 (μέση τιμή 0.48 , διάμεση τιμή 0.46)

Στην ομάδα των ασθενών με EMA οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.36-0.61 (μέση τιμή 0.48 , διάμεση τιμή 0.46) και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ μεταξύ 0.4-0.51 (μέση τιμή 0.44 , διάμεση τιμή 0.43)



Σχήμα 31- Διασπορά τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στους ασθενείς με EMA (TI) και ΔΑ (SCD)

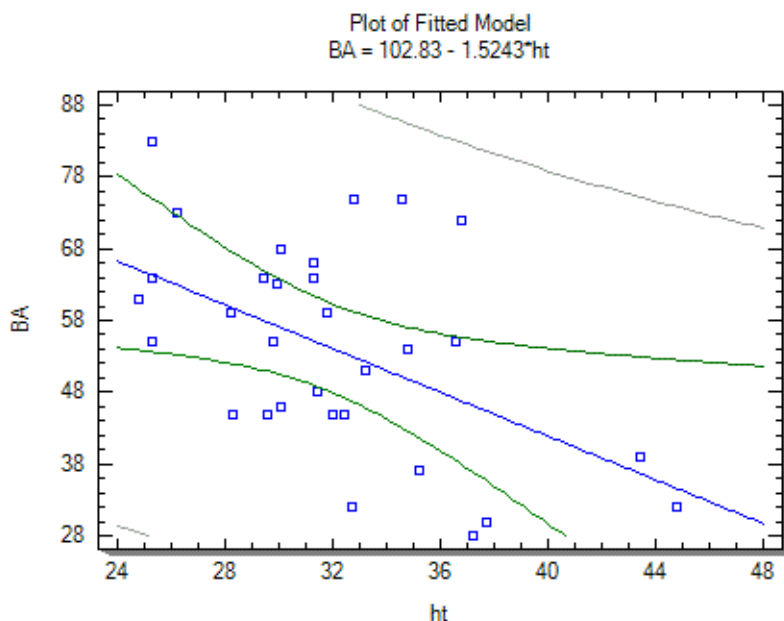
4.2.4.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΙΚΤΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Οι φυσιολογικές τιμές του δείκτη αντίστασης κυμαίνονται σε επίπεδα < 0.8 .

Σε όλους τους ασθενείς, τόσο εκείνους με ΔΑ όσο και εκείνους με EMA, ο δείκτης αντίστασης ήταν χαμηλότερος του 0.8.

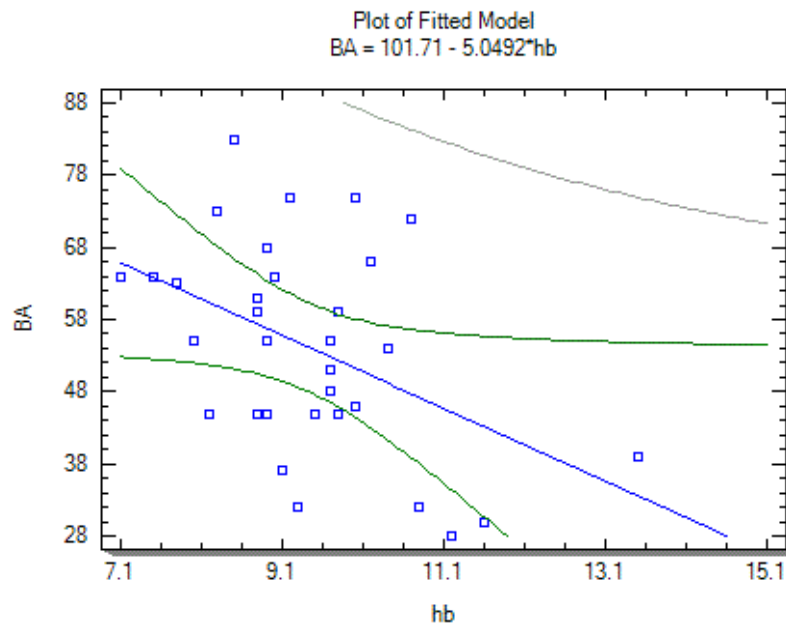
4.2.4.2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ TCD ΜΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών **μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας (BA)** και των τιμών του αιματοκρίτη (Ht) ($p=0.003$) (Σχήμα 32) . Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη συσχέτιση αλλά τιμών μέσης ταχύτητας των υπόλοιπων εξεταζόμενων αγγείων – αιματοκρίτη.



Σχήμα 32- Σχέση τιμών μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας (BA) και τιμών του αιματοκρίτη (ht) με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

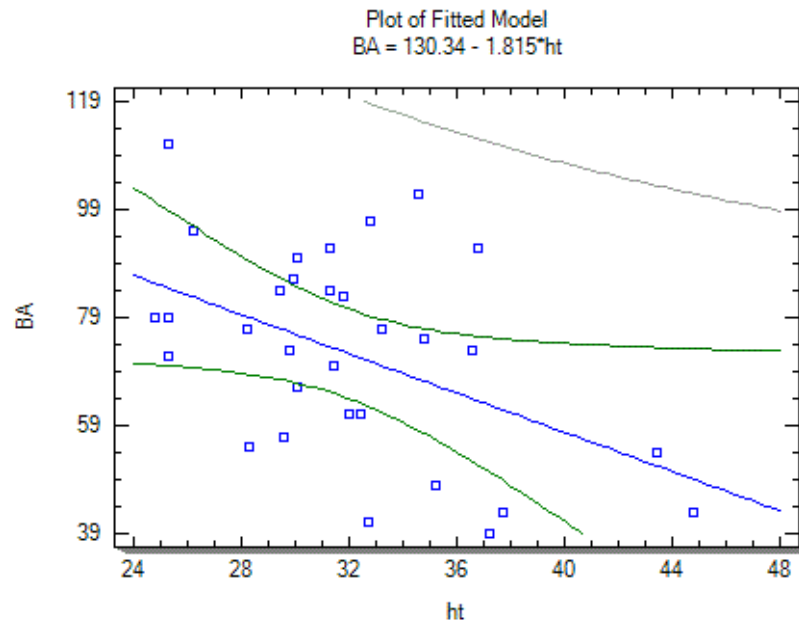
Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών **μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας** και των τιμών της **αιμοσφαιρίνης** ($p=0.009$) (Σχήμα 33) , αλλά όχι για τα υπόλοιπα εξεταζόμενα αγγεία.



Σχήμα 33- Σχέση τιμών μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας (BA) και τιμών της αιμοσφαιρίνης (hb) με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών μέσης ταχύτητας σε κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία και των τιμών των αιμοπεταλίων.

Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών **μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας** και των τιμών του **αιματοκρίτη** ($p=0.003$) (Σχήμα 34) αλλά όχι με τις τιμές της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοπεταλίων.



Σχήμα 34- Σχέση τιμών μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας (BA) και τιμών του αιματοκρίτη (ht) με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των τιμών μέγιστης ταχύτητας των υπόλοιπων εξεταζόμενων αγγείων με τις τιμές του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοπεταλίων.

Δεν παρατηρήθηκε, τέλος, συσχέτιση των δεικτών RI, PI με τις τιμές της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη ή των αιμοπεταλίων.

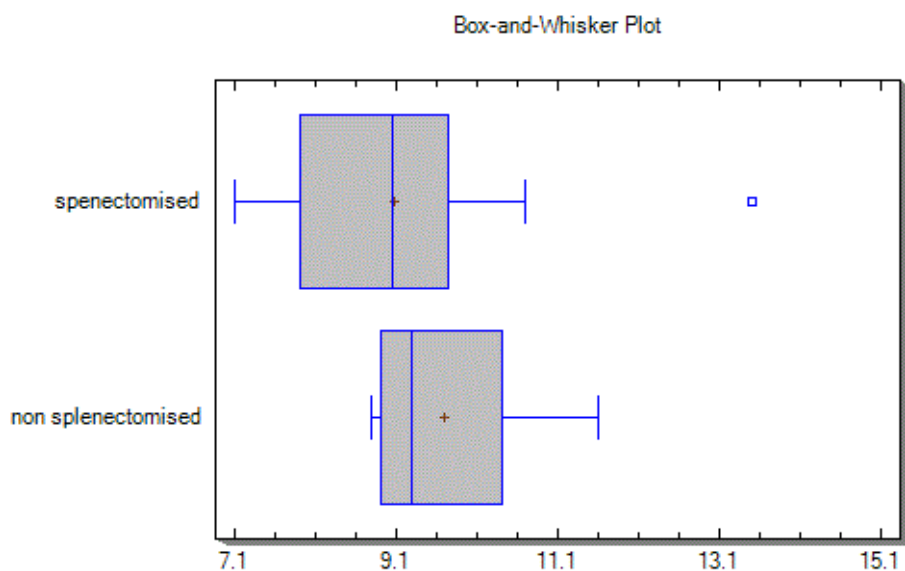
4.3. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗΘΕΝΤΩΝ – ΜΗ ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΑ

Στην ομάδα των ασθενών με ΕΜΑ, περιλαμβάνονται 35 ασθενείς με κλινικό φαινότυπο ΕΜΑ. Όπως προαναφέρθηκε, 12 έπασχαν από αιμοσφαιρινοπάθεια Η, και οι υπόλοιποι 23 από ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία. Η ομάδα περιλαμβάνει 13 γυναίκες και 22 άνδρες (F :M = 13 :22) ηλικίας 13 έως 63 ετών (μέση τιμή: 33.7 έτη, διάμεση τιμή 34 έτη). Οι 16 εξ αυτών είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Όλοι οι σπληνεκτομηθέντες ασθενείς λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή.

4.3.1. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων οι τιμές της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονταν μεταξύ 7.1-13.5 g/dL (μέση τιμή 9.08 g/dL, διάμεση τιμή 9.05 g/dL) ενώ στην ομάδα των μη σπληνεκτομηθέντων μεταξύ 8.8-11.6 g/dL (μέση τιμή 9.7 g/dL, διάμεση τιμή 9.4 g/dL).

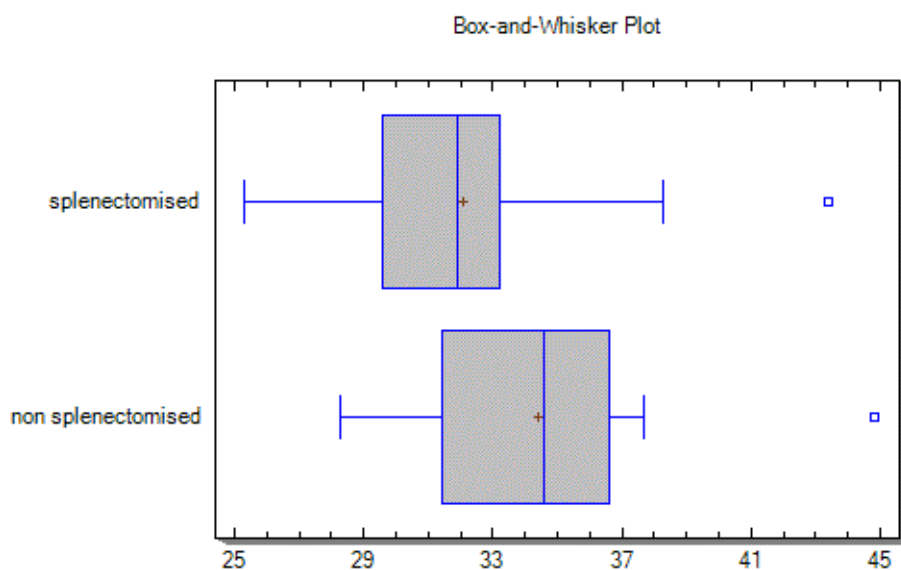
Η στατιστική ανάλυση με Mann-Whitney test δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της αιμοσφαιρίνης ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p > 0.05$) .



Σχήμα 35- Σύγκριση τιμών αιμοσφαιρίνης μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με ΕΜΑ

Σε ότι αφορά τον αιματοκρίτη οι τιμές στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων κυμαίνονταν μεταξύ 25.3-43.4 (μέση τιμή 31.7, διάμεση τιμή 38.3) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 28.3 - 44.8 (μέση τιμή 34.5 και διάμεση τιμή 33.4).

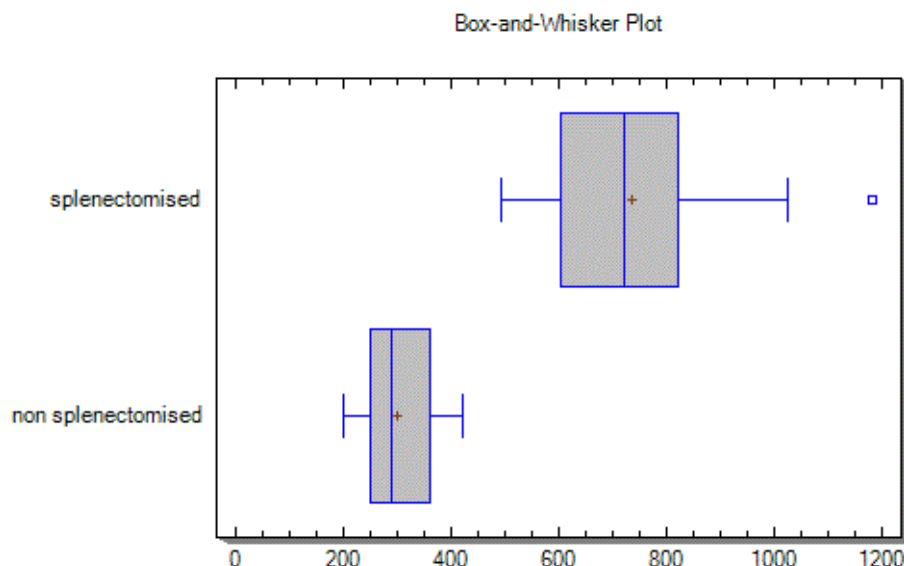
Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann Whitney test).



Σχήμα 36- Σύγκριση τιμών αιματοκρίτη μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

Οι τιμές των αιμοπεταλίων στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών κυμαίνονταν μεταξύ $494 - 1182 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (μέση τιμή: $737.125 \times 10^3 / \mu\text{L}$, διάμεση τιμή : $720 \times 10^3 / \mu\text{L}$) και στην ομάδα των μη σπληνεκτομηθέντων μεταξύ $200 - 421 \times 10^3 / \mu\text{L}$ (μέση τιμή: $300 \times 10^3 / \mu\text{L}$, διάμεση τιμή : $290 \times 10^3 / \mu\text{L}$)

Η διαφορά των μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p < 0.01$, Mann Whitney test).



Σχήμα 37- Σύγκριση τιμών αιμοπεταλίων μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4.3.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ TCD

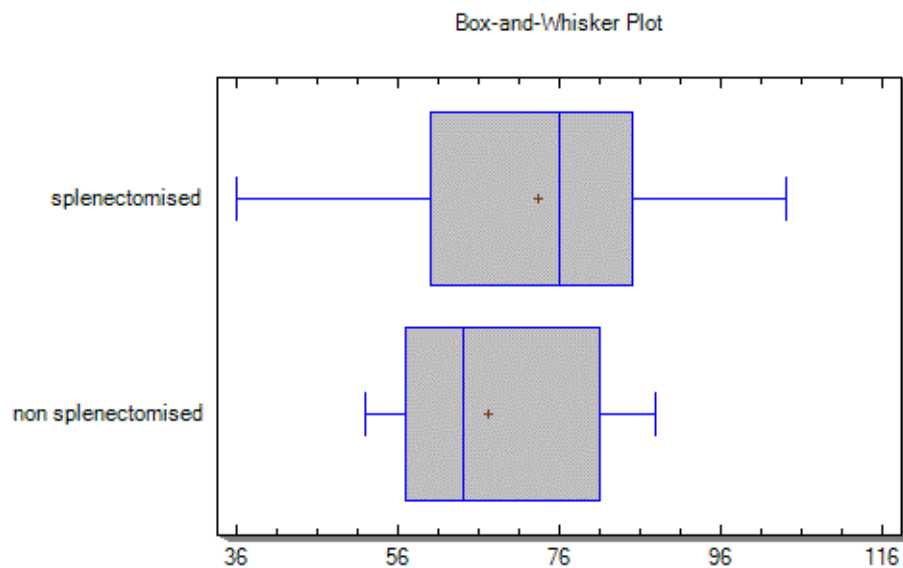
4.3.2.1. ΜΕΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (TIME AVERAGED MEAN VELOCITY)

Σε κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Αναλυτικότερα:

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36 - 104 cm/sec (μέση τιμή 73.3 cm/sec, διάμεση τιμή 76 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 52 - 88 cm/sec (μέση τιμή 67.2 cm/sec, διάμεση τιμή 64 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

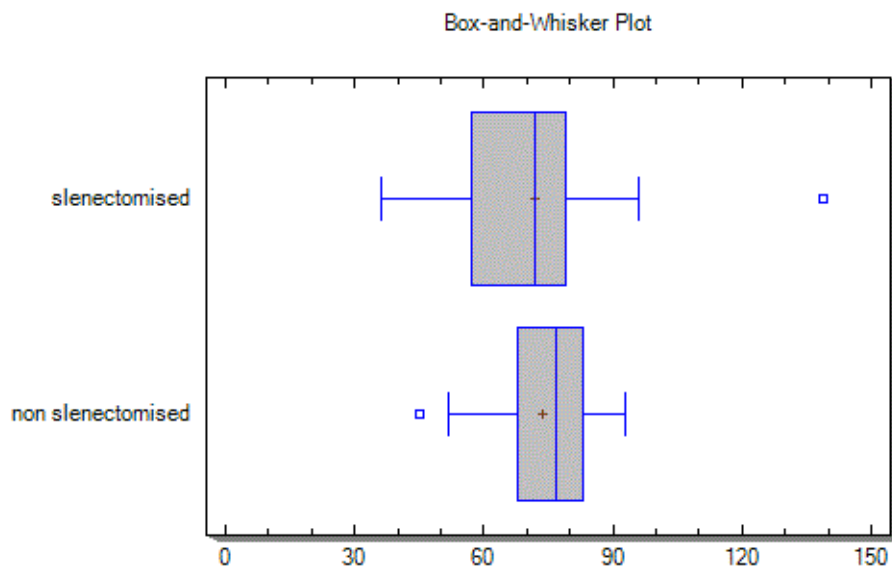


Σχήμα 38- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 36 - 139 cm/sec (μέση τιμή 71.7 cm/sec, διάμεση τιμή 72 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 45 - 93 cm/sec (μέση τιμή 73.7 cm/sec, διάμεση τιμή 77 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

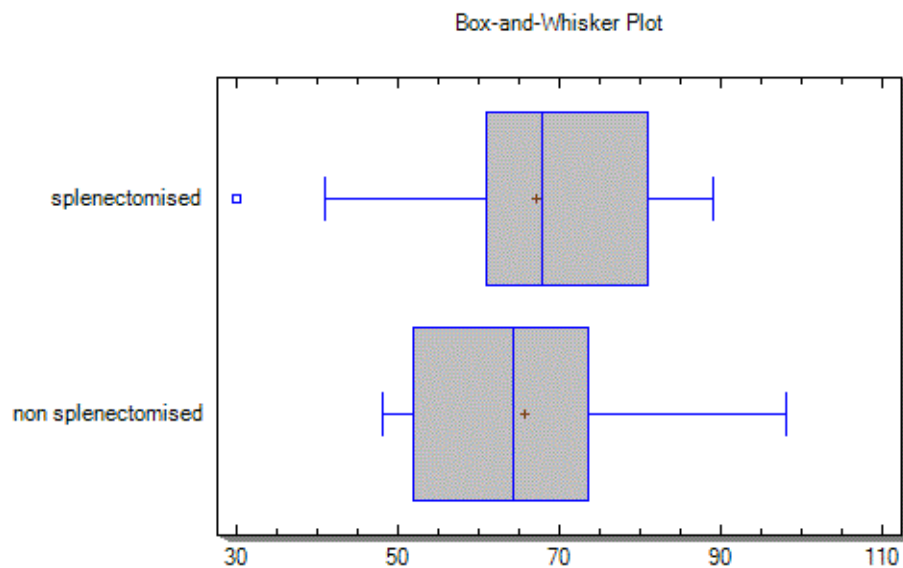


Σχήμα 39- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 30 - 89 cm/sec (μέση τιμή 67.1 cm/sec, διάμεση τιμή 68.5 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 48 - 98 cm/sec (μέση τιμή 65.7 cm/sec, διάμεση τιμή 63 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

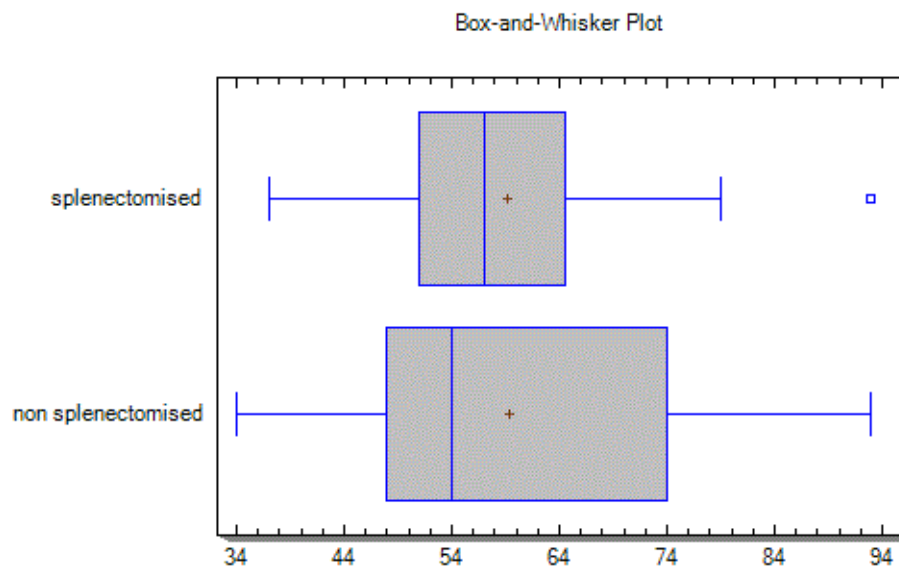


Σχήμα 40- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 37 - 93 cm/sec (μέση τιμή 59.2 cm/sec, διάμεση τιμή 57 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 34 - 93 cm/sec (μέση τιμή 59.4 cm/sec, διάμεση τιμή 54 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

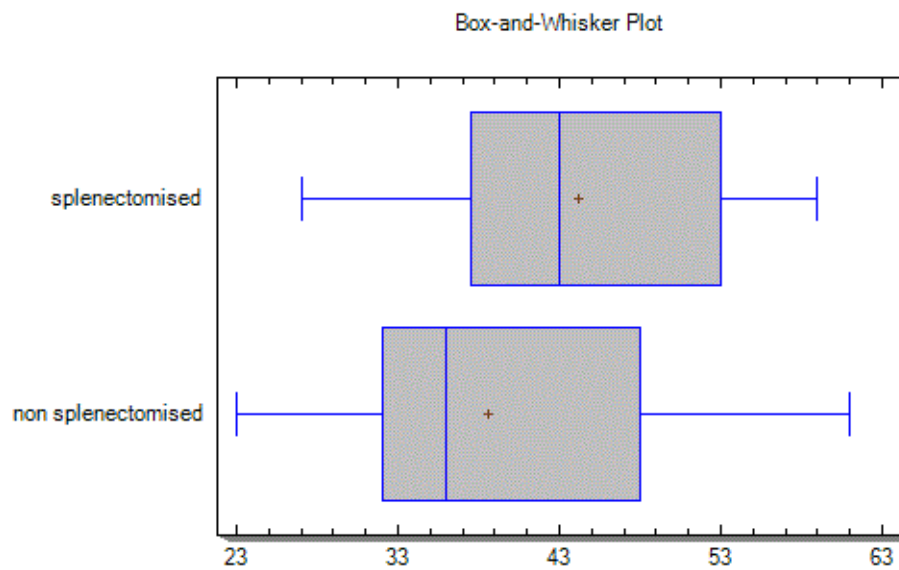


Σχήμα 41- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 27 - 59 cm/sec (μέση τιμή 44.1 cm/sec, διάμεση τιμή 43 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 23-61 cm/sec (μέση τιμή 38.6 cm/sec, διάμεση τιμή 36 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

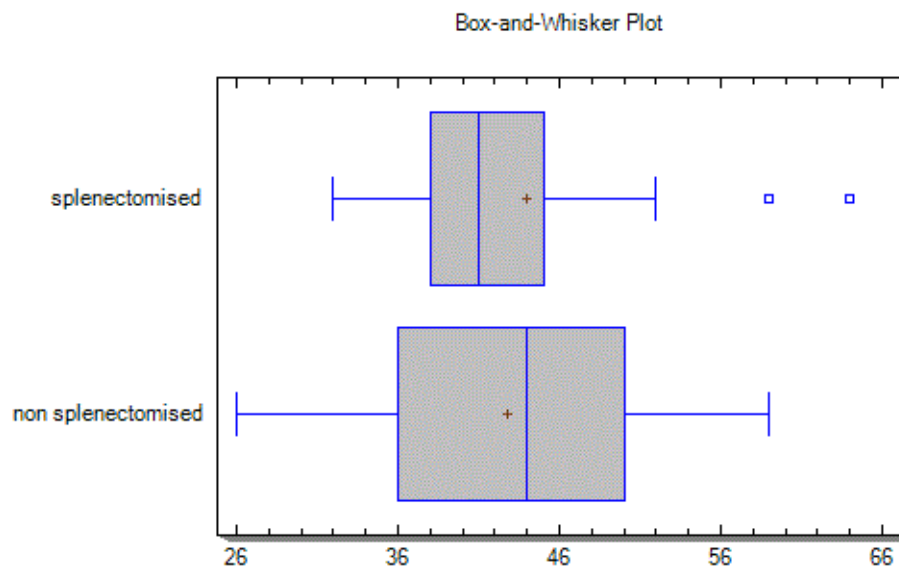


Σχήμα 42- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 32- 64 cm/sec (μέση τιμή 43.9 cm/sec, διάμεση τιμή 41 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 26- 59 cm/sec (μέση τιμή 42.7 cm/sec, διάμεση τιμή 44 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

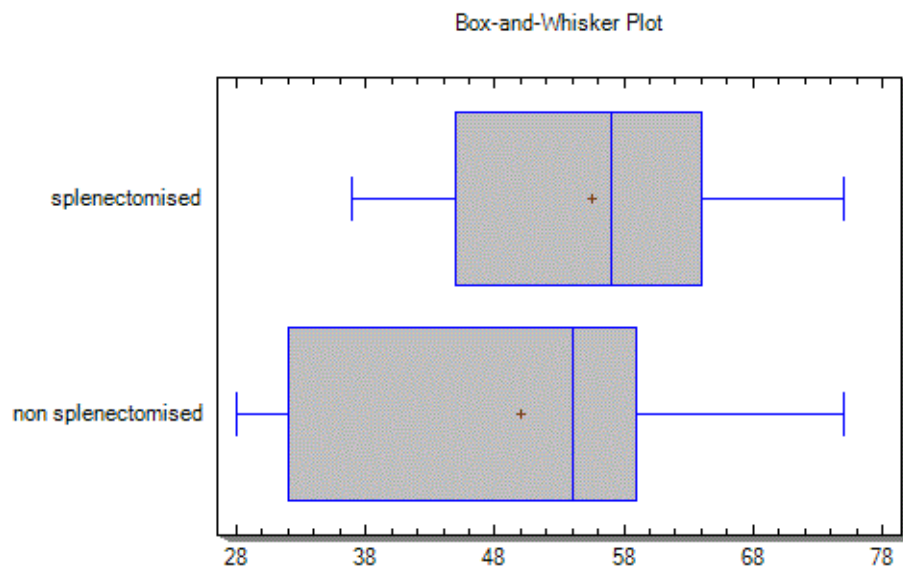


Σχήμα 43- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 37- 75 cm/sec (μέση τιμή 55.5 cm/sec, διάμεση τιμή 57 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 28-75 cm/sec (μέση τιμή 50 cm/sec, διάμεση τιμή 54 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)



Σχήμα 44- Σύγκριση τιμών μέσης ταχύτητας της βασικής αριστερής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

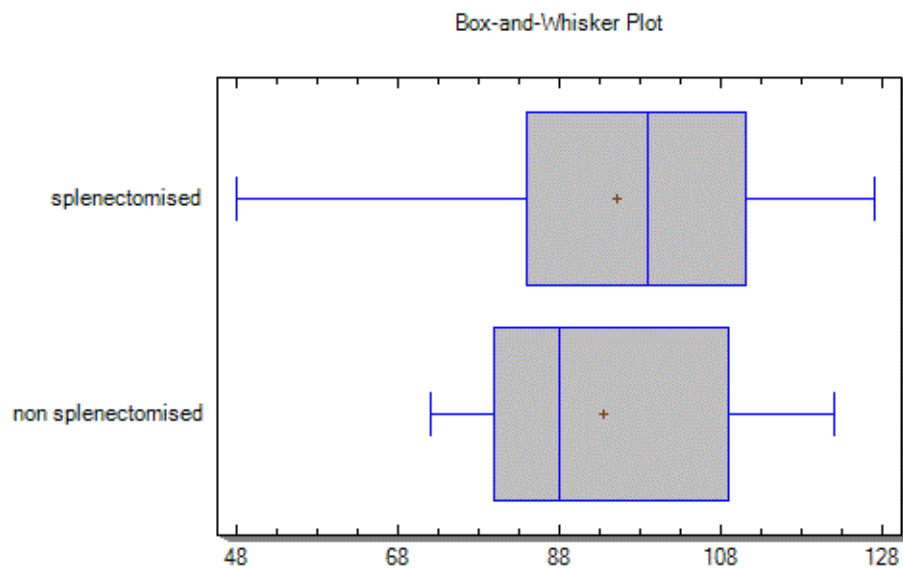
4.3.2.2. ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑ (Peak Velocity)

Σε κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέγιστη ταχύτητα μεταξύ των δύο ομάδων. Αναλυτικότερα:

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 48-127 cm/sec (μέση τιμή 95.1 cm/sec, διάμεση τιμή 99 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 72-122cm/sec (μέση τιμή 93.7 cm/sec, διάμεση τιμή 88 τιμή cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

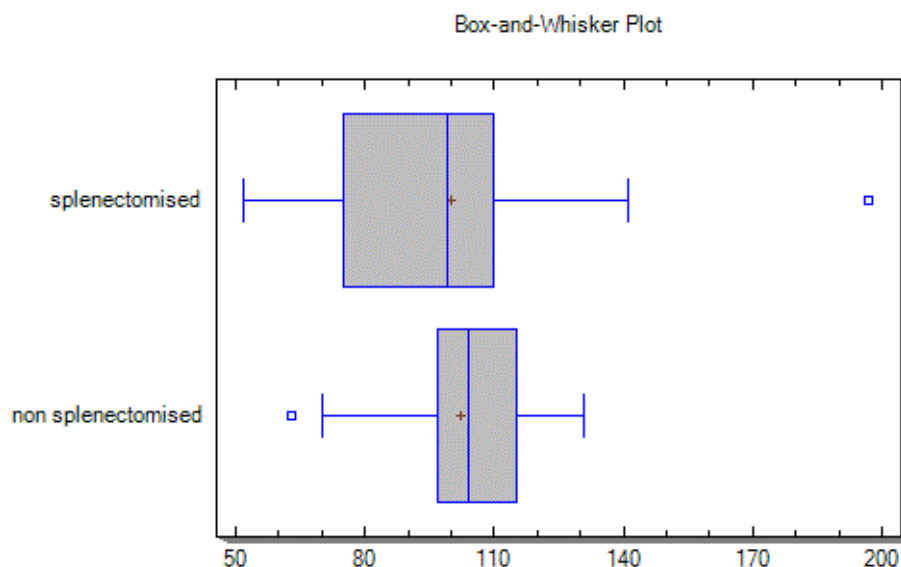


Σχήμα 45- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 52-197 cm/sec (μέση τιμή 99.8 cm/sec, διάμεση τιμή 99 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 63-131 cm/sec (μέση τιμή 102.6 cm/sec, διάμεση τιμή 104 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

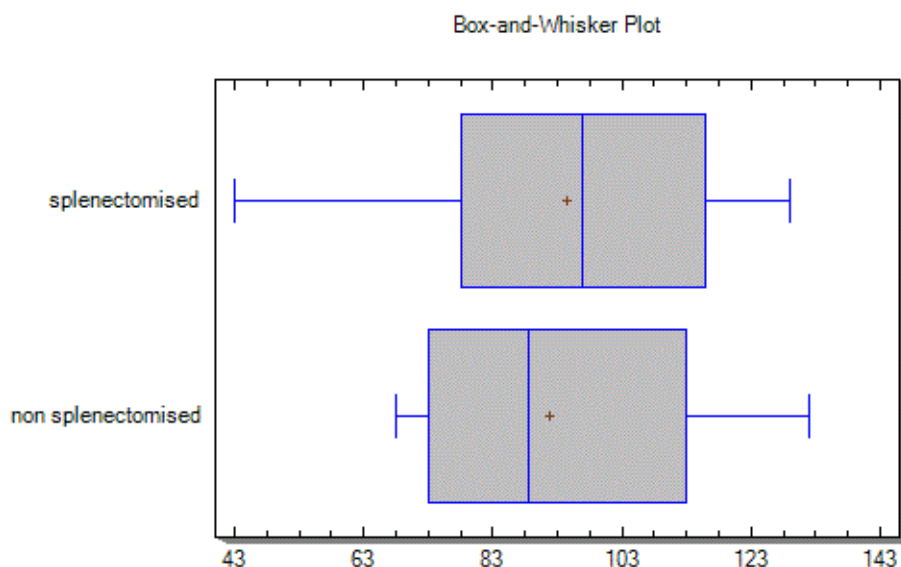


Σχήμα 46- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 43-129 cm/sec (μέση τιμή 94.3 cm/sec, διάμεση τιμή 97 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 68-132 cm/sec (μέση τιμή 91.8 cm/sec, διάμεση τιμή 88.5 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

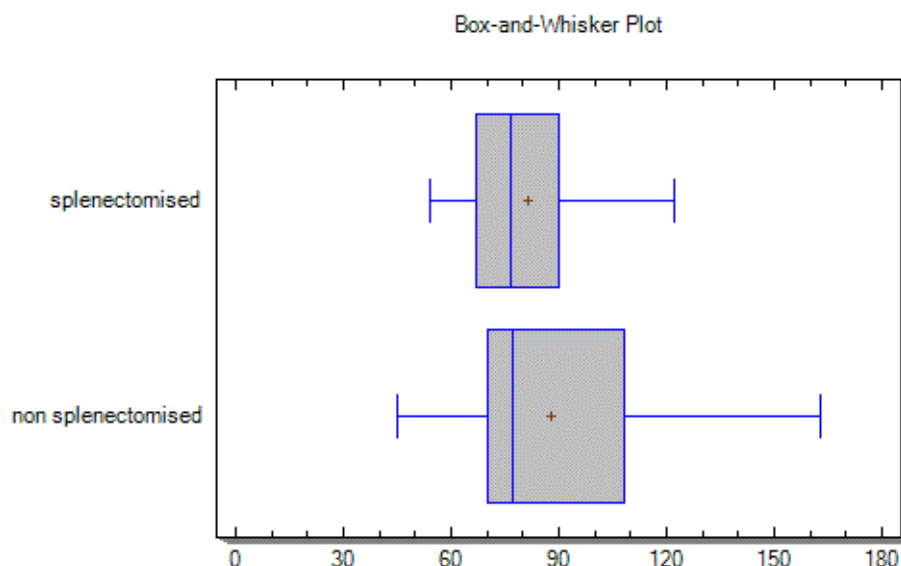


Σχήμα 47- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 54-122 cm/sec (μέση 81.25 τιμή cm/sec, διάμεση τιμή 76.5 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 45-163 cm/sec (μέση τιμή 88 cm/sec, διάμεση τιμή 77 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

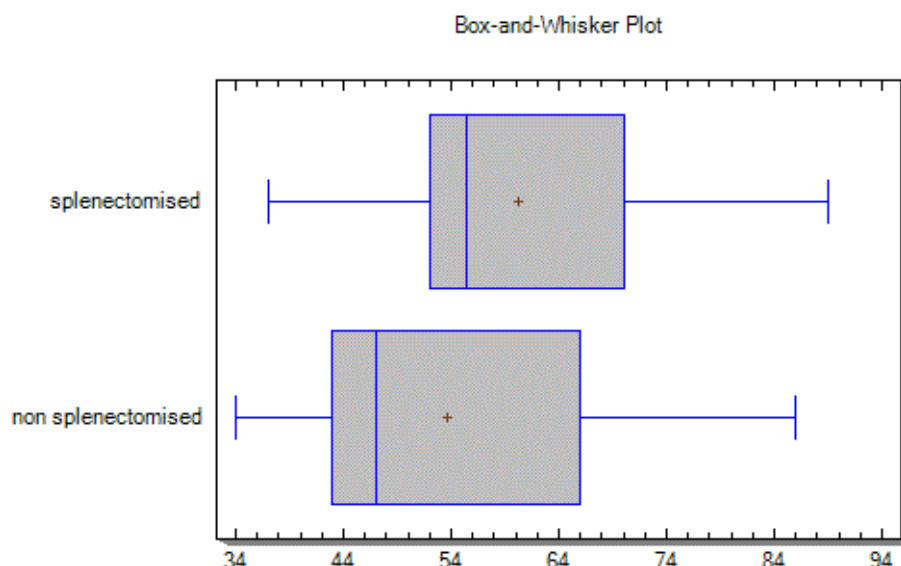


Σχήμα 48- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 37-89 cm/sec (μέση τιμή 60.2 cm/sec, διάμεση τιμή 55.5 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 34-86 cm/sec (μέση τιμή 53.6 cm/sec, διάμεση τιμή 47 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

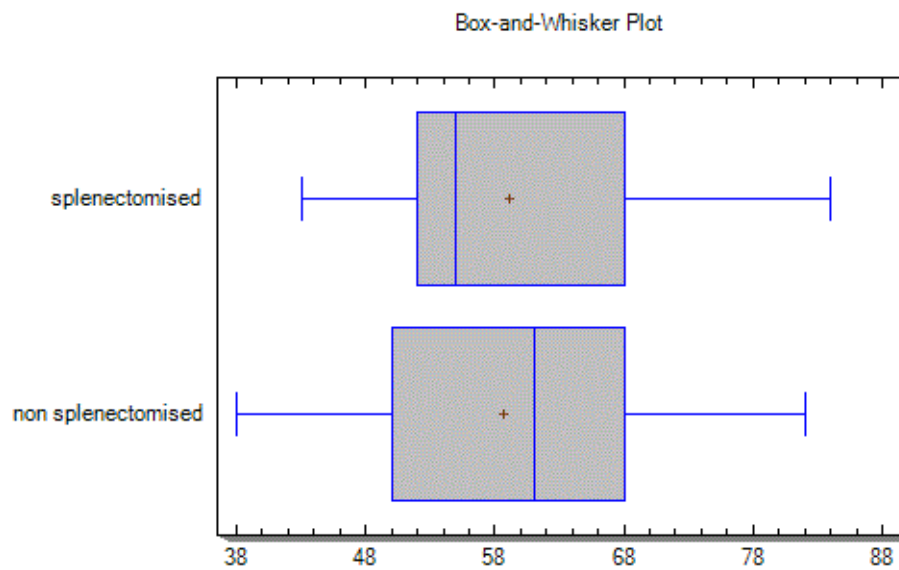


Σχήμα 49- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέγιστης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 43-84 cm/sec (μέση τιμή 59.1 cm/sec, διάμεση τιμή 55 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 38-82 cm/sec (μέση τιμή 58.7 cm/sec, διάμεση τιμή 61 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

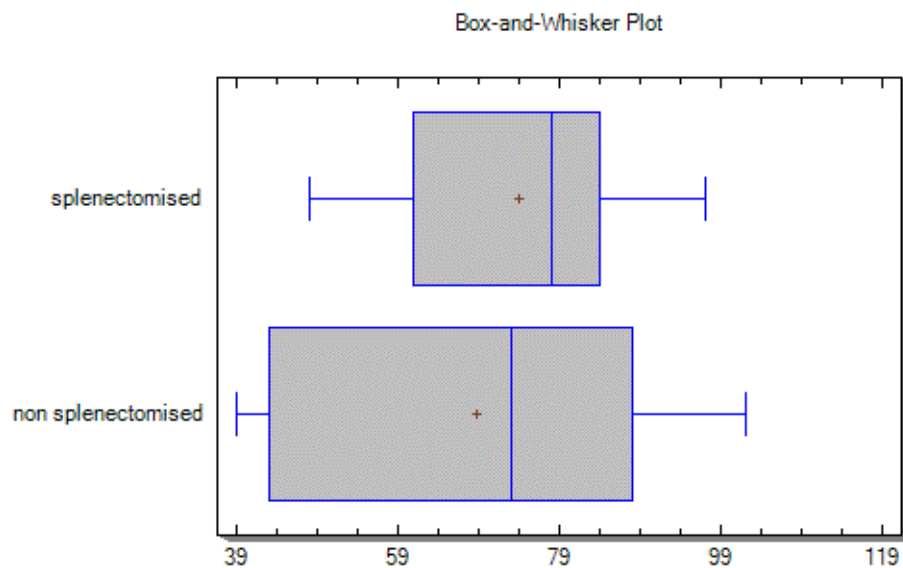


Σχήμα 50- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές της μέσης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 48-97 cm/sec (μέση τιμή 73.9 cm/sec, διάμεση τιμή 78 cm/sec) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 39-102 cm/sec (μέση τιμή 68.7 cm/sec, διάμεση τιμή 73 cm/sec).

Η διαφορά των ταχυτήτων ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)



Σχήμα 51- Σύγκριση τιμών μέγιστης ταχύτητας της βασικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

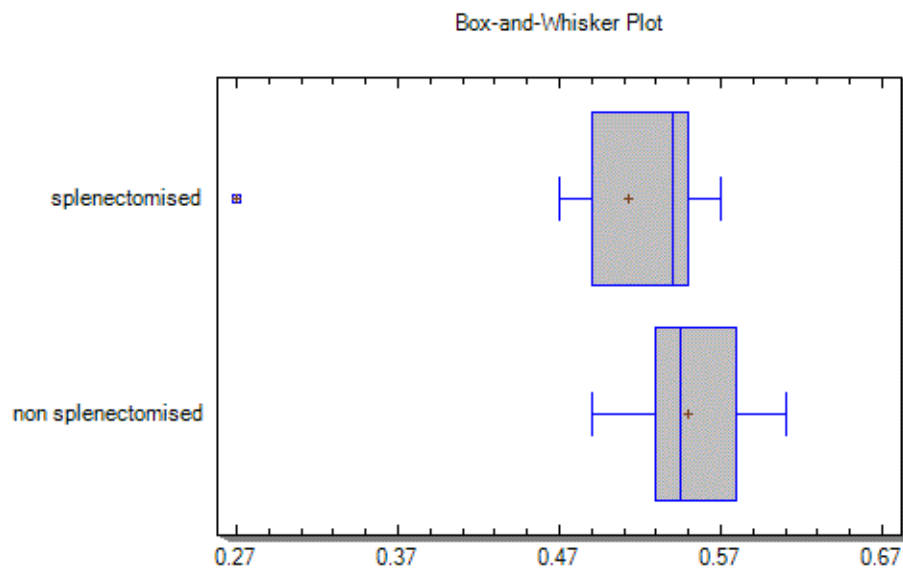
4.3.2.3. ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ (Resistive index-RI)

Σε κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη αντίστασης μεταξύ των δύο ομάδων. Αναλυτικότερα:

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.27- 0.57 (μέση τιμή 0.51, διάμεση τιμή 0.54) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.49-0.61(μέση τιμή 0.55 , διάμεση τιμή 0.545).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

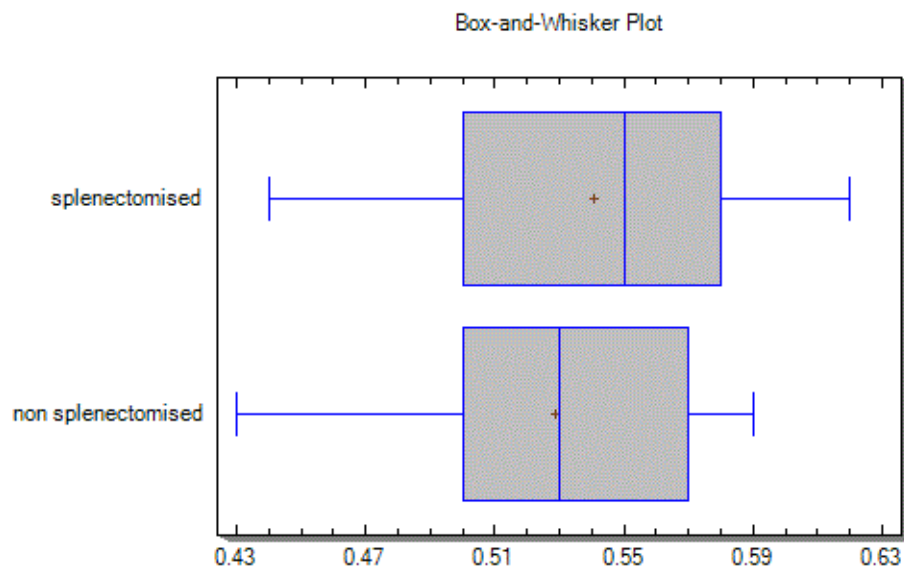


Σχήμα 52- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44 - 0.62 (μέση τιμή 0.54, διάμεση τιμή 0.55) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.43-0.59 (μέση τιμή 0.53, διάμεση τιμή 0.53).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

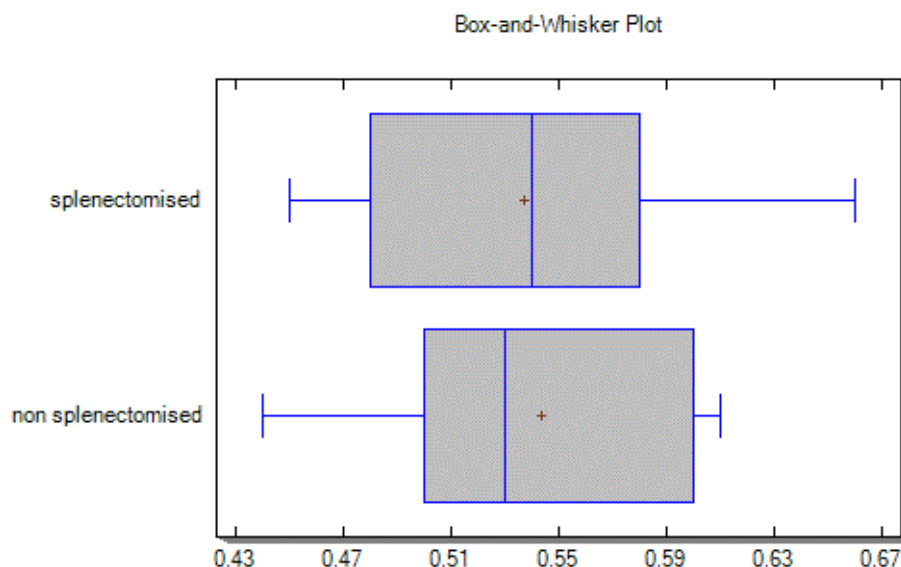


Σχήμα 53- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.45-0.66 (μέση τιμή 0.53 , διάμεση τιμή 0.54) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.44-0.61 (μέση τιμή 0.54, διάμεση τιμή 0.53).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

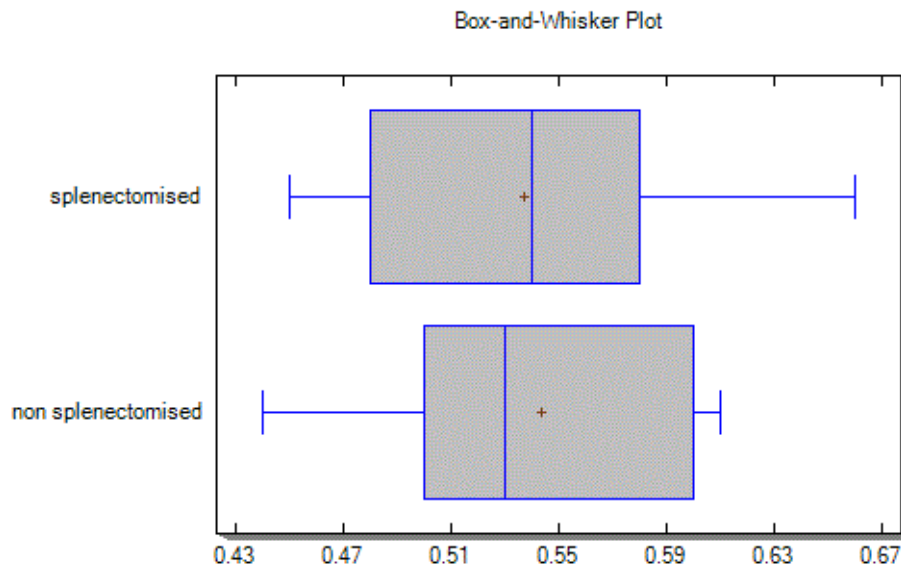


Σχήμα 54- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.37-0.59 (μέση τιμή 0.51, διάμεση τιμή 0.53) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.42-0.66 (μέση τιμή 0.52 , διάμεση τιμή 0.535).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

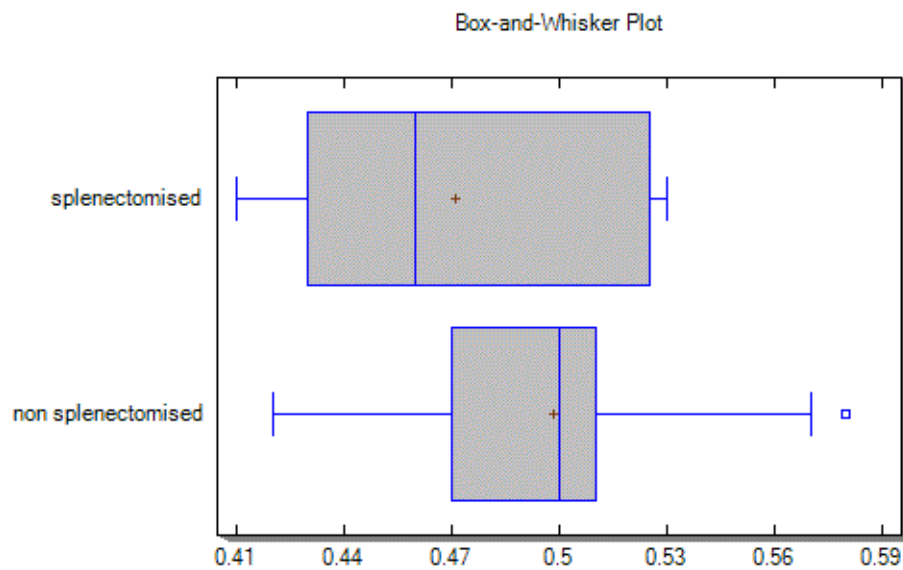


Σχήμα 55- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.41-0.53(μέση τιμή 0.47 , διάμεση τιμή 0.46) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.42-0.58 (μέση τιμή 0.50, διάμεση τιμή 0.5).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

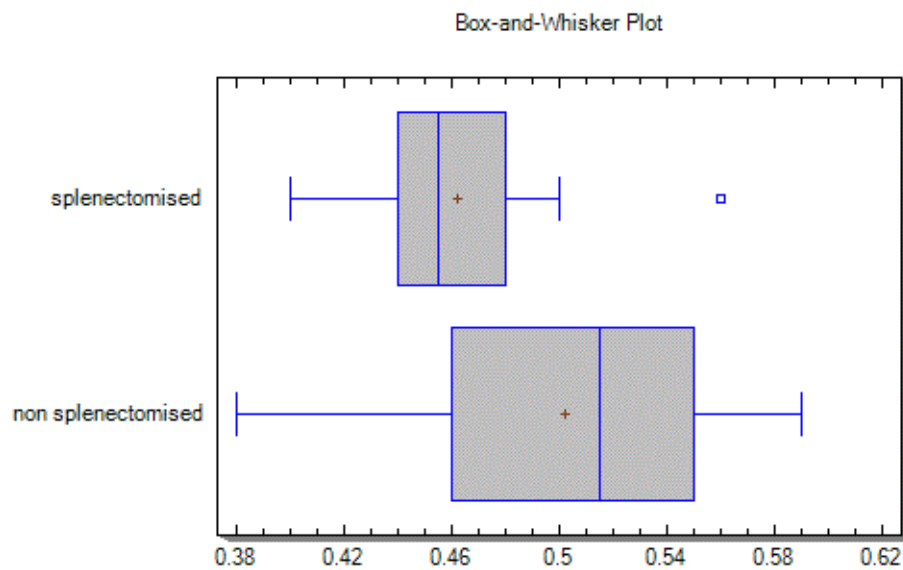


Σχήμα 56- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.4-0.56(μέση τιμή 0.46 , διάμεση τιμή 0.455) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.38-0.59 (μέση τιμή 0.50, διάμεση τιμή 0.52).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

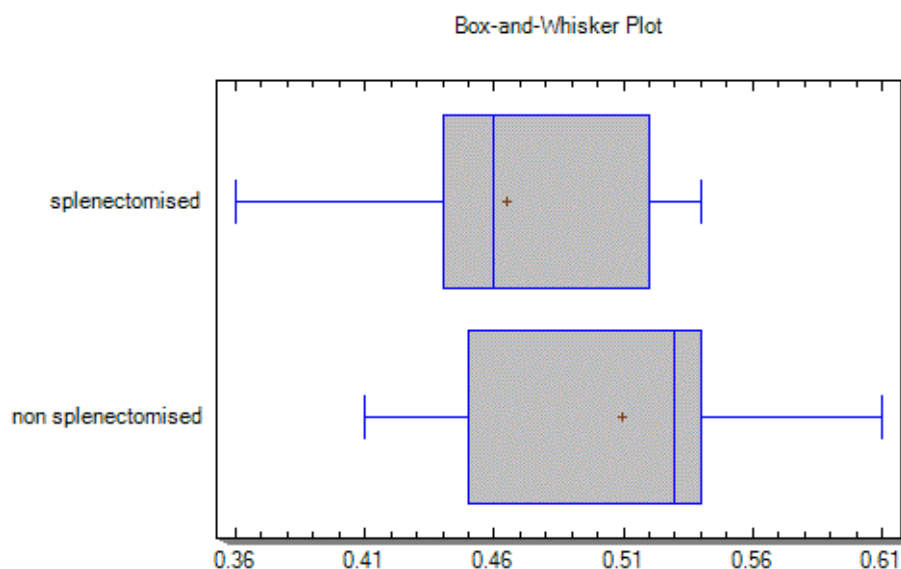


Σχήμα 57- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.36 -0.54 (μέση τιμή 0.46 , διάμεση τιμή 0.46) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.41-0.61(μέση τιμή 0.50, διάμεση τιμή 0.53).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)



Σχήμα 58- Σύγκριση τιμών του δείκτη αντίστασης της βασικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

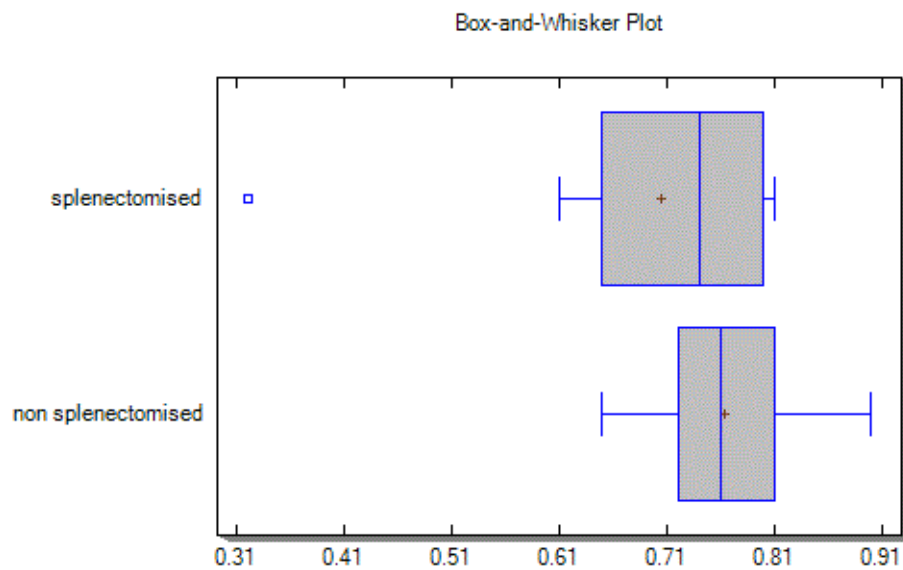
4.3.2.4. ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΦΥΓΜΙΚΟΤΗΤΑΣ (Pulsatility Index-PI)

Σε κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη σφυγμικότητας μεταξύ των δύο ομάδων. Αναλυτικότερα:

1. Δεξιά μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.32- 0.81 (μέση τιμή 0.70, διάμεση τιμή 0.74) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.65-0.9 (μέση τιμή 0.76 , διάμεση τιμή 0.76).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

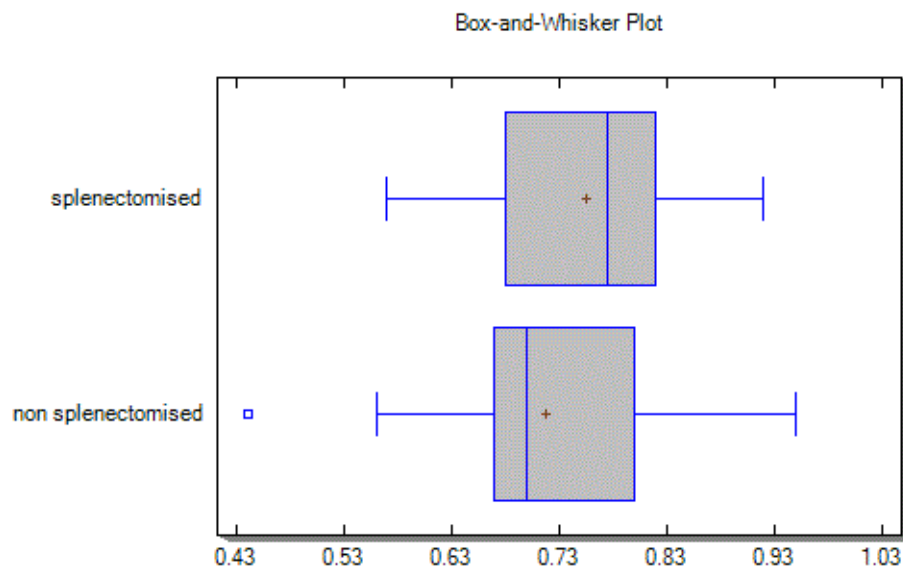


Σχήμα 59- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

2. Αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.57-0.92 (μέση τιμή 0.75, διάμεση τιμή 0.77) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.44-0.95 (μέση τιμή 0.72, διάμεση τιμή 0.7).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

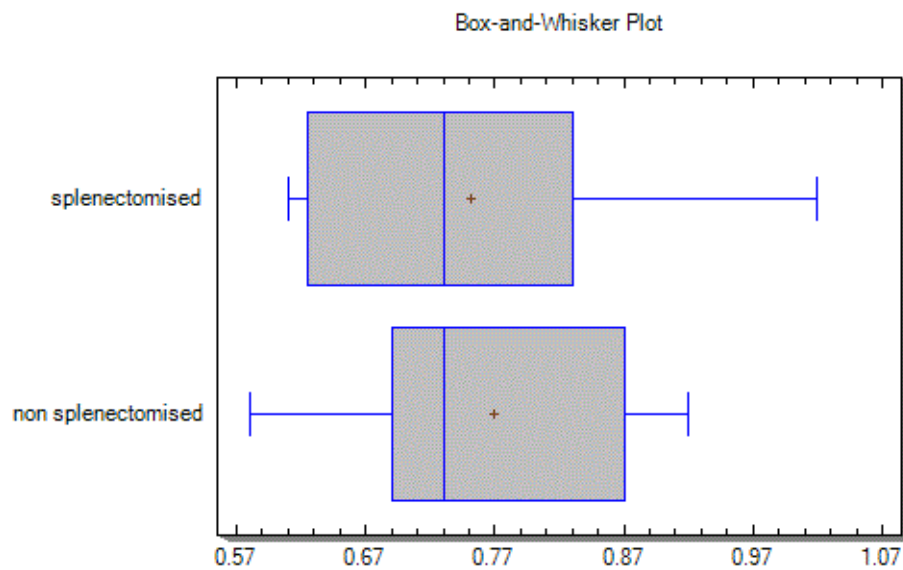


Σχήμα 60- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

3. Δεξιά πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.61-1.02 (μέση τιμή 0.75 , διάμεση τιμή 0.73) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.58-0.92 (μέση τιμή 0.77, διάμεση τιμή 0.73).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

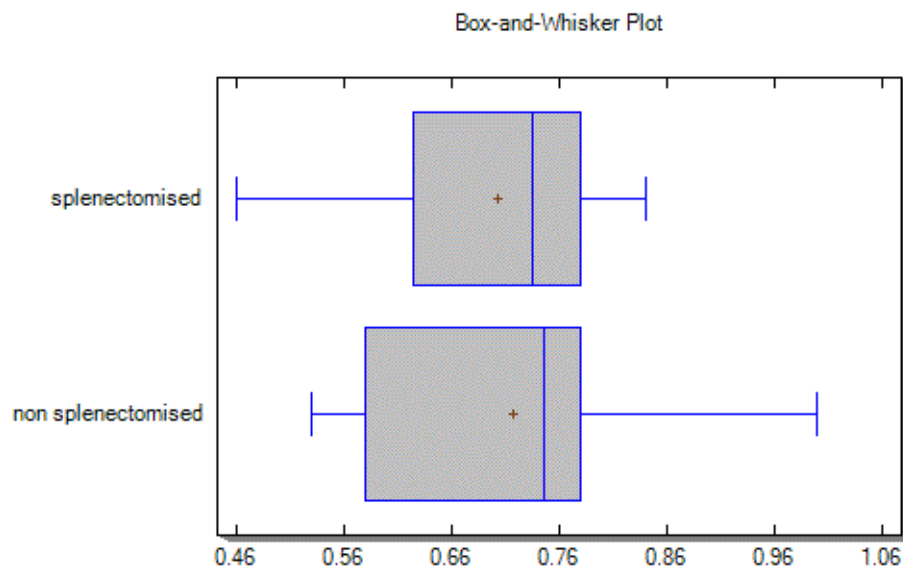


Σχήμα 61- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4. Αριστερή πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία (ACA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.46-0.84 (μέση τιμή 0.70 , διάμεση τιμή 0.735) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.53-1(μέση τιμή 0.71 , διάμεση τιμή 0.745).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

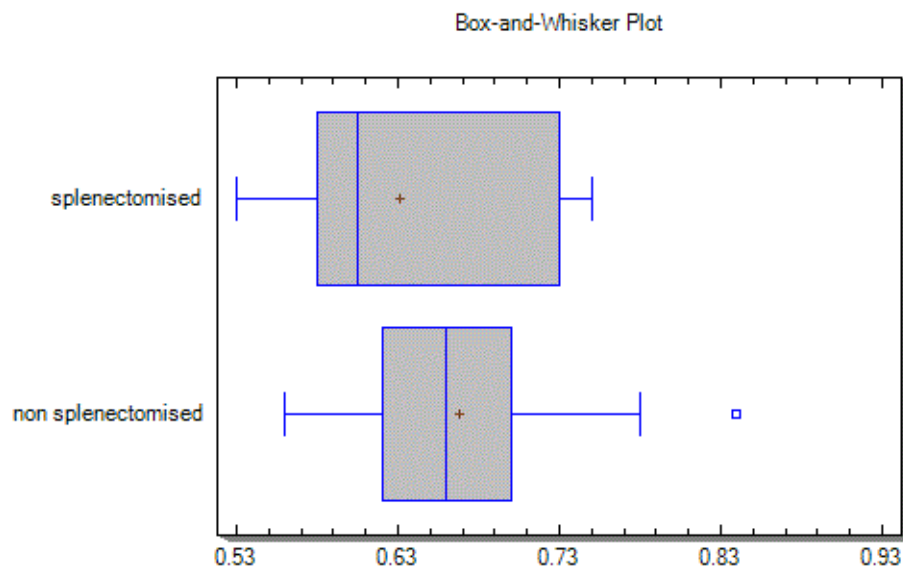


Σχήμα 62- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

5. Δεξιά οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA R)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.53-0.75(μέση τιμή 0.63 , διάμεση τιμή 0.6) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.56-0.84 (μέση τιμή 0.67 , διάμεση τιμή 0.66).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

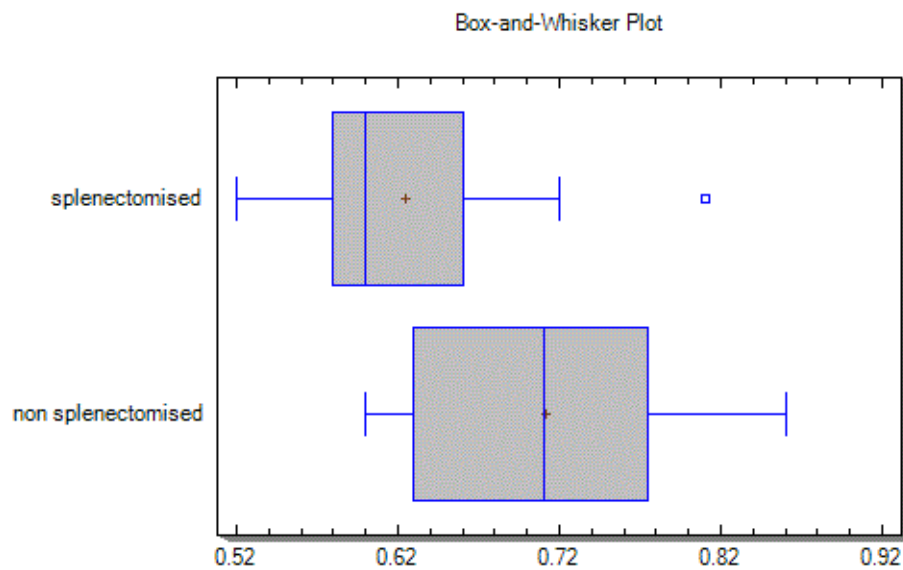


Σχήμα 63- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

6. Αριστερή οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία (PCA L)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη αντίστασης της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.52-0.81(μέση τιμή 0.62 , διάμεση τιμή 0.6) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.6-0.86 (μέση τιμή 0.71 , διάμεση τιμή 0.71).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)

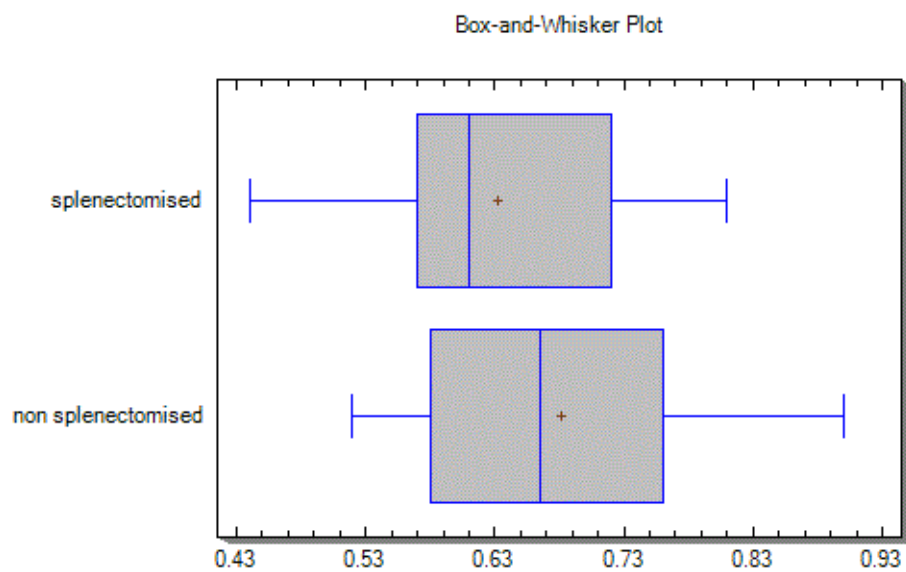


Σχήμα 64- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

7. Βασική αρτηρία (BA)

Στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών οι τιμές του δείκτη σφυγμικότητας της βασικής αρτηρίας κυμαίνονταν μεταξύ 0.44-0.81(μέση τιμή 0.63, διάμεση τιμή 0.61) και στους μη σπληνεκτομηθέντες μεταξύ 0.52-0.9 (μέση τιμή 0.68 , διάμεση τιμή 0.665).

Η διαφορά των δεικτών αντίστασης ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$, Mann-Whitney test)



Σχήμα 65- Σύγκριση τιμών του δείκτη σφυγμικότητας της βασικής αρτηρίας μεταξύ σπληνεκτομηθέντων (splenectomised) και μη σπληνεκτομηθέντων (non splenectomised) ασθενών με EMA

4.4. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Από τους 9 ασθενείς με ΔΑ οι 7 υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία/αγγειογραφία (MRI/MRA). Από τους 7 αυτούς ασθενείς που εξετάστηκαν με MRI/MRA όλοι εμφάνιζαν αυξημένη μέση ταχύτητα στο TCD σε τουλάχιστον ένα από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis.

Μόνο ένας εξ αυτών (ασθενείς S3) εμφάνιζε εικόνα πολλαπλών μικροισχαιμικών εμφράκτων μεταβατικής ζώνης στην περικοιλιακή και υποφλοιώδη λευκή ουσία του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Στη μαγνητική αγγειογραφία παρατηρήθηκε στένωση του υπερκλινοειδικού τμήματος της αριστερής έσω καρωτίδας και υποπλασίας του τμήματος A1 της δεξιάς πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, με αποτέλεσμα οι δύο πρόσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες να αρδεύονται από τον αριστερό A1 κλάδο, γεγονός που καθιστούσε τη στένωση της αριστερής έσω καρωτίδας αιμοδυναμικά σημαντική.- Ο συγκεκριμένος ασθενής εμφάνιζε τις υψηλότερες μέγιστες ταχύτητες και από τις υψηλότερες μέσες ταχύτητες στη μέση εγκεφαλική αρτηρία συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς με ΔΑ οι οποίες όμως ήταν χαμηλότερες από αυτές που αναφέρονται στα κριτήρια STOP. Η μελέτη της έσω καρωτίδας με TCD δεν κατέστη τεχνικά εφικτή.

Από τους ασθενείς με EMA οι 9 υπεβλήθησαν σε MRI/MRA. Από αυτούς όλοι εμφάνιζαν μέσες ταχύτητες οριακά υψηλότερες ή υψηλότερες από τα φυσιολογικά όρια.

Ένας εξ αυτών (ασθενής A5) εμφάνιζε αλλοιώσεις τύπου σιωπηλού εμφράκτου στην MRI χωρίς όμως εμφανείς αλλοιώσεις σε κάποιο από τα αγγεία του πολυγώνου του Willis στην MRA. Όπως και στην περίπτωση της ΔΑ, ο συγκεκριμένος ασθενής εμφάνιζε τις υψηλότερες μέγιστες ταχύτητες και από τις υψηλότερες μέσες ταχύτητες στη μέση εγκεφαλική αρτηρία συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς. Οι ταχύτητες αυτές όμως ήταν χαμηλότερες από αυτές που αναφέρονται στα κριτήρια STOP.

4.5. ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ NSE, S100B και ENZYMOY LDH

4.5.1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ NSE, S100B ΚΑΙ ENZYMOY LDH

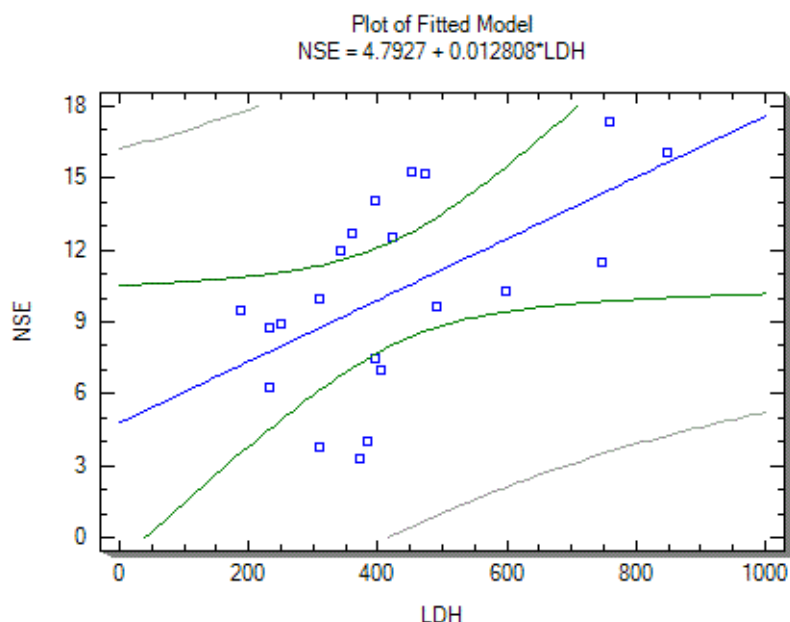
NSE (ng/mL)	S100 (µg/L)	LDH
4.5	0.014	
7.07	0.035	
10.66	0.079	
8.75	0.033	232
16.07	0.117	847
15.25	0.050	453
17.38	0.088	760
13.82	0.104	
6.99	0.016	406
9.68	0.025	490
8.36	0.041	
11.97	0.065	341
3	0.05	
3.7	0.017	
4.00	0.007	385
3.81	0.035	310
3.27	0.028	373
11.51	0.030	
7.50	0.053	397
14.03	0.051	396
5.46	0.039	
12.54	0.065	424
9.98	0.030	309
15.1	0.041	
6.05	0.014	
5.13	0.086	
7.48	0.099	
11.3	0.051	
11.48	0.036	747
5.72	0.066	
8.94	0.049	251361
10.26	0.031	597
15.15	0.031	472
9.52	0.044	188
14.56	0.133	
12.68	0.079	
12.57	0.051	
6.28	0.020	231
14.60	0.032	
8.3	0.032	

Πίνακας 6- Τιμές πρωτεϊνών NSE, S100B και LDH σε ασθενείς με EMA και ΔΑ

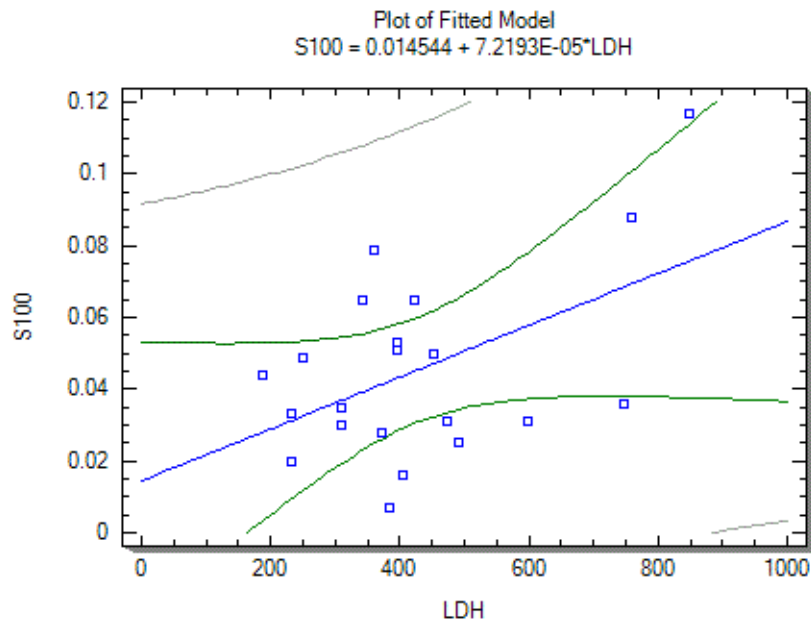
Έγινε μέτρηση πρωτεϊνών NSE και S100 στον ορό ασθενών με κλινικό φαινότυπο ενδιάμεσης MA και ασθενών με δρεπανοκυτταρικά σύνδρομο και σύγκριση των τιμών αυτών με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία φυσιολογικά όρια (S100 <0,105 μg/L , NSE <17 ng/mL). Ελήφθησαν δείγματα από 40 ασθενείς (16 γυναίκες και 24 άνδρες) εκ των οποίων οι 3 έπασχαν από ΔΑ και οι υπόλοιποι 37 από EMA. Οι 30 εξ αυτών είχαν υποβληθεί σε έλεγχο με διακρανιακό Doppler (TCD) και έχουν συμπεριληφθεί στην αρχική ομάδα μελέτης.

Οι τιμές NSE κυμαίνονταν μεταξύ 3-17.38 ng/mL (μέση τιμή 9.6 ng/mL, διάμεση τιμή 9.6 ng/mL). Οι τιμές S100 κυμαίνονταν μεταξύ 0.007-0.133 μg/L (μέση τιμή 0.049 μg/L, διάμεση τιμή 0.041 μg/L). Δύο εκ των ασθενών εμφάνιζαν τιμές S100 οριακά υψηλότερες του φυσιολογικού ορίου και ένας ασθενής τιμή NSE οριακά υψηλότερης του φυσιολογικού ορίου).

Στη συνέχεια έγινε σύγκριση των τιμών των πρωτεϊνών S100 και NSE με τις τιμές LDH αίματος σε 21 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για τις τιμές NSE, S100, LDH. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών NSE-LDH ($p < 0.01$) και απουσία ισχυρής συσχέτισης μεταξύ των τιμών S100-LDH ($p > 0.01$).



Σχήμα 66- Σχέση τιμών NSE και τιμών LDH με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

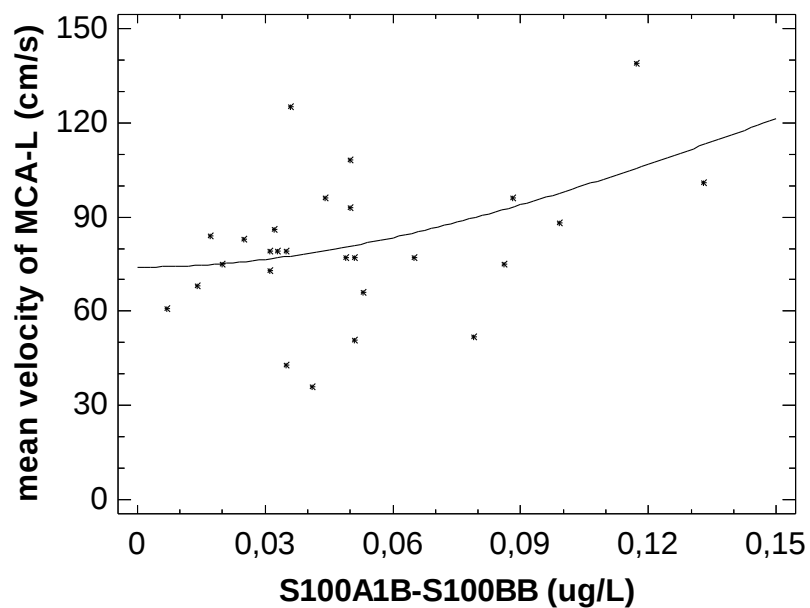


Σχήμα 67- Σχέση τιμών S100 και τιμών LDH με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

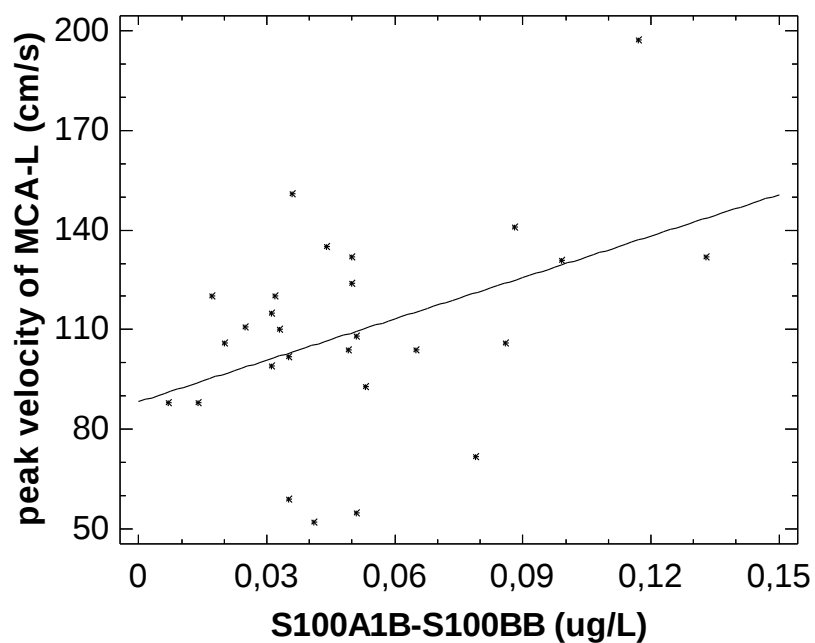
4.5.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΙΜΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ NSE, S100 ΟΡΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ TCD

Διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση (regression analysis) των αποτελεσμάτων του TCD με τις τιμές των πρωτεϊνών NSE, S100 για 30 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν τιμές τόσο για τις παραμέτρους του TCD όσο και για τις πρωτεΐνες NSE, S100.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων (regression analysis, alternative model) ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της S100 και των της μέσης ($r=0.452$, $p=0.02$) και μέγιστης ($r= 0.455$, $p=0.03$) ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.



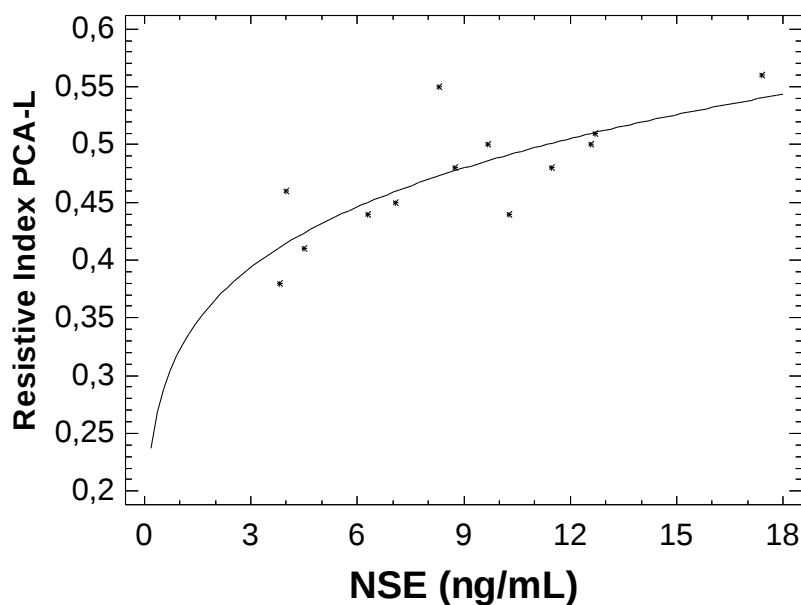
Σχήμα 68- Σχέση τιμών μέσης ταχύτητας αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και πρωτεΐνης S100 με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)



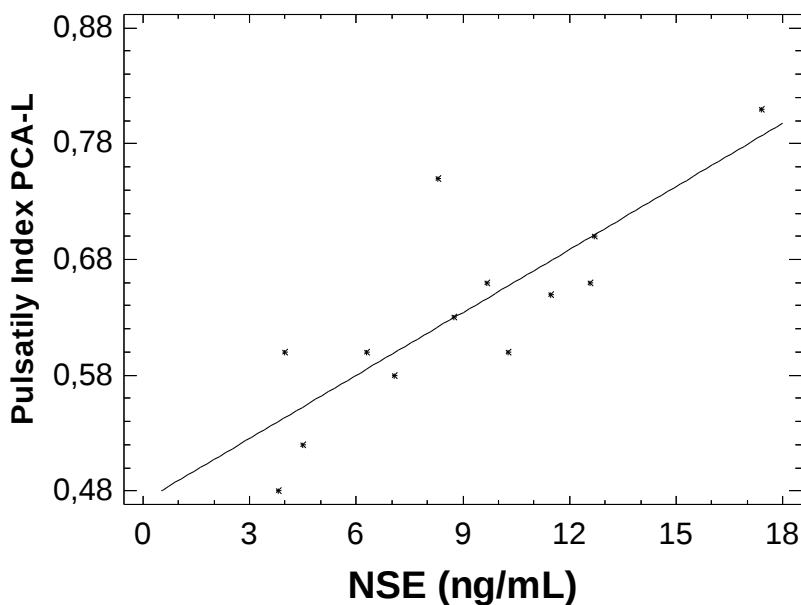
Σχήμα 69- Σχέση τιμών μέγιστης ταχύτητας αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και πρωτεΐνης S100 με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

Ανέδειξε επίσης ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της NSE και του δείκτη αντίστασης (RI) ($r=0.774$, $p=0.002$) και σφυγμικότητας (PI) ($r=0.815$, $p<0.001$) της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

Δεν παρατηρήθηκε άλλου είδους συσχέτιση μεταξύ των τιμών του TCD και των NSE, S100.



Σχήμα 70- Σχέση τιμών δείκτη αντίστασης της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και πρωτεΐνης NSE με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)



Σχήμα 71- Σχέση τιμών δείκτη σφυγμικότητας της αριστερής οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας και πρωτεΐνης NSE με ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis)

4.5.3.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ LDH ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ TCD

Διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση (regression analysis) των τιμών της LDH με αυτές της μέσης, μέγιστης ταχύτητας και των δεικτών σφυγμικότητας και αντίστασης (PI, RI αντίστοιχα) για 19 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για τις τιμές των προαναφερθέντων παραμέτρων. Δύο εξ αυτών έπασχαν από ΔΑ και οι υπόλοιποι 17 από ΕΜΑ.

Δεν προέκυψε ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των τιμών της LDH και των προαναφερθέντων τιμών του TCD για κανένα από τα εξεταζόμενα αγγεία($p>0.01$).

4.5.4.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΙΜΩΝ LDH ΜΕ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ, ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση (regression analysis) των τιμών της LDH με αυτές της αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων για 19 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για τις τιμές των προαναφερθέντων παραμέτρων. Δύο εξ αυτών έπασχαν από ΔΑ και οι υπόλοιποι 17 από ΕΜΑ.

Δεν προέκυψε ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των τιμών της LDH και των τιμών αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων ($p>0.01$).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα συμβάματα από το ΚΝΣ σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, κυρίως στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο, αποτελούν γνωστή επιπλοκή, είτε με τη μορφή των ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων, είτε με τη μορφή των σιωπηλών εμφράκτων. Οι επιπλοκές αυτές έχουν εκτενώς περιγραφεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία όπου όπως προαναφέρθηκε εμπλέκονται διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Βασικό ρόλο στην πρόληψη των ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ διαδραμάτισε ο έλεγχος screening με διακρανιακό Doppler για την εντόπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Τιμές TAMV > 200 cm/sec στην άπω έσω καρωτίδα, το διχασμό σε μέση-πρόσθια εγκεφαλική αρτηρία ή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία θεωρούνται ως δείκτες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΕ σε ασθενείς με ΔΑ ενώ τιμές TAMV μεταξύ 170-200 cm/sec σε κάποιο από τα εξεταζόμενα αγγεία του πολυγώνου του Willis θεωρούνται οριακές (conditional). Η πρώιμη εντόπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου συνέβαλε στην έγκαιρη παρέμβαση και λήψη προληπτικών μέτρων οδηγώντας σε σημαντική μείωση των ΙΑΕ στους ασθενείς αυτούς σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Μία από τις βασικές επιπλοκές της EMA είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή όπου η υπερπηκτικότητα είναι περισσότερο συχνή και εκδηλώνεται ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα τελευταία αποτελούν συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με EMA, ιδιαίτερα σε σπληνεκτομηθέντες, και αφορούν συνήθως σε σιωπηλά έμφρακτα (ΣΕ).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και κατ' επέκταση στην πρόληψη των σιωπηλών εμφράκτων (ΣΕ) στους ασθενείς με EMA. Αυτή η κατηγορία ασθενών μεταγγίζεται περιστασιακά και βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια συγκριτικά με τους ασθενείς με μείζονα β MA, ιδιαίτερα οι σπληνεκτομηθέντες.

Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα από τους Mussalam et al, σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με EMA παρουσίαζαν αυξημένη πιθανότητα αγγειοπάθειας των εγκεφαλικών αρτηριών, όπως προέκυψε από τα διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία/ αγγειογραφία. Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι στη μελέτη αυτή η κατανομή των ΣΕ δεν αντιστοιχούσε στην περιοχή αιματικής παροχής των προσβεβλημένων/ στενωμένων εγκεφαλικών αρτηριών

Με βάση αυτά τα δεδομένα, και επηρεασμένοι από το παράδειγμα της ΔΑ, χρησιμοποιήσαμε το TCD ως δείκτη της εγκεφαλικής αιματικής ροής προκειμένου να αναδείξουμε πιθανή αρτηριοπάθεια σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με ΕΜΑ. Η σύγκριση των τιμών μέσης ταχύτητας, μέγιστης ταχύτητας, δεικτών αντίστασης και σφυγμικότητας μεταξύ των σπληνεκτομηθέντων και μη σπληνεκτομηθέντων ασθενών με ΕΜΑ δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, παρά τη στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των αιμοπεταλίων τους. Το εύρημα αυτό δεν υποστηρίζει την υπόθεση της εγκεφαλικής αρτηριοπάθειας σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με ΕΜΑ.

Υποθέσαμε επίσης ότι η μελέτη με διακρανιακό Doppler σε άτομα με ΕΜΑ θα αναδείκνυε αυξημένες ταχύτητες ροής στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των μετρήσεών μας δεν επιβεβαίωσε την αρχική μας υπόθεση. Οι τιμές της μέσης ταχύτητας των εξεταζόμενων αγγείων του πολυγώνου του Willis ήταν αυξημένες σε σχέση με τα αναφερόμενα φυσιολογικά όρια στην βιβλιογραφία, παρ'όλα αυτά, απείχαν από το όριο των 170cm/sec που κρίθηκε ως οριακή τιμή από τη μελέτη STOP.

Θα μπορούσε κανείς να αποδώσει τις ελαφρώς αυξημένες τιμές της μέσης ταχύτητας των αγγείων του πολυγώνου του Willis στις σταθερά χαμηλές τιμές αιματοκρίτη των ασθενών μας, καθώς στη βιβλιογραφία οι χαμηλές τιμές αιματοκρίτη συνδυάζονται με αυξημένες τιμές μέσης ταχύτητας στο TCD [95]. Παρ'όλα αυτά, κάτι τέτοιο δεν αποδεικνύεται από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, καθώς στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών μέσης ταχύτητας και αιματοκρίτη παρατηρήθηκε μόνο για τη βασική αρτηρία.

Οι τιμές μέσης ταχύτητας ήταν σαφώς χαμηλότερες από την τιμή των 170 cm/sec που θεωρήθηκε conditional από τη μελέτη STOP. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί εν μέρει από το ότι οι ασθενείς μας ήταν ως επί το πλείστον ενήλικες. Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μείωση των τιμών μέσης ταχύτητας στο TCD. Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΔΑ ανέδειξαν μειωμένες τιμές μέσης ταχύτητας σε σχέση με εκείνες σε παιδιά με ΔΑ[96].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η προαναφερθείσα μελέτη των Mussalam et al, όπως και άλλες ανάλογες στη βιβλιογραφία μελέτες, στηρίχθηκαν στην εφαρμογή μαγνητικής αγγειογραφίας με την τεχνική TOF (time of flight). Είναι γνωστό ότι η ανάδειξη των αγγειακών στενώσεων με την τεχνική αυτή βασίζεται στο ότι η στροβιλώδης αγγειακή ροή προκαλεί αλλαγή φάσης των κινούμενων spin και κατά συνέπεια ελάττωση ή απώλεια σήματος. Ο χαμηλός αιματοκρίτης που χαρακτηρίζει τους μη μεταγγιζόμενους

ασθενείς με EMA σχετίζεται με αυξημένη ροή των εγκεφαλικών αρτηριών. Υποθέτουμε ότι στους ασθενείς με EMA ο χαμηλός αιματοκρίτης προκαλεί στροβιλώδη αρτηριακή ροή η οποία οδηγεί σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στην μαγνητική αγγειογραφία TOF, δίδοντας έτσι μία διαφορετική ανάλυση στα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης. Η ίδια ερμηνεία είχε προταθεί από τους Adams et al, για ασθενείς με ΔΑ όπου η κατανομή των ΣΕ δεν ήταν δυνατόν να ερμηνευθεί από της θέση των στενώσεων των εγκεφαλικών αρτηριών [97].

Από τους ασθενείς με EMA της μελέτης μας που υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία/ αγγειογραφία εγκεφάλου, ένας μόνο εμφάνιζε αλλοιώσεις τύπου ΣΕ (ασθενής A5), χωρίς όμως συνοδές στενώσεις στα αγγεία του πολυγώνου του Willis στην μαγνητική αγγειογραφία. Στον ασθενή αυτό παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές μέσης ταχύτητας στη μέση εγκεφαλική αρτηρία συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς με τον ίδιο τύπο αιμοσφαιρινοπάθειας, αλλά χαμηλότερες από την οριακή τιμή των 170 cm/sec. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι στον ασθενή αυτό, παρά την έλλειψη εμφανών στενώσεων στη μαγνητική αγγειογραφία, τα σιωπηλά έμφρακτα εντοπιζόταν στην περιοχή κατανομής της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας στην οποία καταγράφονταν και οι υψηλότερες τιμές μέσης ταχύτητας. Μία πιθανή ερμηνεία θα ήταν ότι η εν λόγω αρτηρία παρουσιάζει μικρού βαθμού στένωση, μη ικανή να απεικονιστεί στη μαγνητική αγγειογραφία. Άλλη πιθανή ερμηνεία θα ήταν ότι αλλοιώσεις που προκαλούν διαταραχές στην ροή εντός αυτής διαταράσσουν την αιματική ροή σε μικρούς περιφερικούς αρτηριακούς κλάδους που τροφοδοτεί, καταλήγοντας στη δημιουργία σιωπηρών εμφράκτων. Τόσο το TCD όσο και η μαγνητική αγγειογραφία δεν αναδεικνύουν αλλοιώσεις στα απώτερα τμήματα των εγκεφαλικών αρτηριών ή σε μικρούς περιφερικούς κλάδους αυτών.

Η απουσία σαφούς εικόνας στένωσης στην αριστερή μέση εγκεφαλική αρτηρία στον ασθενή A5 όσο και η απουσία σαφών ενδείξεων αρτηριοπάθειας των εγκεφαλικών αρτηριών στους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με EMA συμβαδίζει με την υπόθεση που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι σε αντίθεση με τα κλινικώς εκδηλούμενα ΙΑΕ, τα ΣΕ δεν οφείλονται σε απόφραξη μεγάλων αρτηριακών κλάδων αλλά προκύπτουν από μικροαγγειοπάθεια ή από θρόμβωση εν τω βάθει φλεβικών κλάδων [98,81,99]. Αντιθέτως, ο ασθενής S3 που έπασχε από ΔΑ και εμφάνισε αυξημένες τιμές μέσης και μέγιστης ταχύτητας στο TCD (αλλά χαμηλότερες από εκείνες που καθορίστηκαν από το κριτήριο STOP), παρουσίασε εικόνα μεθοριακών εμφράκτων με συνοδό αρτηριακή στένωση στη μαγνητική τομογραφία/αγγειογραφία εγκεφάλου. Η παρατήρηση αυτή συμβαδίζει με τα ως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα για την

παθοφυσιολογία των ισχαιμικών αγγειακών επεισοδίων στους ΔΑ ασθενείς και υποδηλώνει διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό εγκεφαλικής ισχαιμίας από ότι στους ασθενείς με EMA.

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι σε ασθενείς με EMA η εφαρμογή του TCD παρέχει κάποιες αδρές πληροφορίες για την αρτηριακή κυκλοφορία του εγκεφάλου. Για το διαχωρισμό όμως ασθενών υψηλού-χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων του ΚΝΣ δεν διαφαίνεται ότι μπορούν να εφαρμοστούν τα ίδια κριτήρια που προτείνονται από τη μελέτη STOP για τους ασθενείς με ΔΑ. Τα κριτήρια αυτά καθιερώθηκαν μετά από μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται μείωση των ταχυτήτων ροής στο TCD, θα ήταν χρήσιμο να θεσπιστούν καινούρια όρια ταχυτήτων αναφερόμενα σε ενήλικες ασθενείς. Αυτό έχει ήδη προταθεί στη βιβλιογραφία για τους ενήλικες ασθενείς με EMA [96]. Ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένες ταχύτητες, έστω και αν δεν πληρούν τα κριτήρια STOP θα ήταν χρήσιμο να υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία/ αγγειογραφία εγκεφάλου για την ανάδειξη τυχόν ΣΕ.

Αντίστοιχη με τη δική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Ashjazadeh et al, οι οποίοι εφάρμοσαν το TCD σε ασθενείς με EMA και συνέκριναν τις τιμές μέσης ταχύτητας με εκείνες υγιών μαρτύρων[80]. Τα αποτελέσματά τους ανέδειξαν υψηλότερες τιμές μέσης ταχύτητας συγκριτικά με εκείνες των υγιών μαρτύρων. Παρ'όλα αυτά, οι συγγραφείς δεν αναφέρονται στη σύγκριση των τιμών του αιματοκρίτη μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Καθώς η πλειοψηφία των ασθενών δεν ελάμβανε μεταγγίσεις είναι πιθανό οι τιμές του αιματοκρίτη να ήταν χαμηλές, συγκριτικά με εκείνες των υγιών μαρτύρων. Δεδομένου ότι οι τιμές του αιματοκρίτη σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με εκείνες της μέσης ταχύτητας, πιθανότατα η διαφορά στη μέση ταχύτητα μεταξύ ασθενών-μαρτύρων να οφείλεται εν μέρει στη διαφορά στις τιμές του αιματοκρίτη.

Άλλη μελέτη από τους Karimi et al, συνέκρινε τις τιμές μέσης ταχύτητας στο TCD μεταξύ ασθενών με β EMA, μείζονα β MA και φυσιολογικούς μάρτυρες[72]. Όπως και στην προαναφερθείσα μελέτη των Mussalam et al, παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές μέσης ταχύτητας στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι οι τιμές μέσης ταχύτητας ήταν υψηλότερες στους ασθενείς με β EMA συγκριτικά με τους ασθενείς με μείζονα βMA. Σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα, αναφέρεται η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των τιμών μέσης ταχύτητας και σπληνεκτομής. Όπως και στη δική μας μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των

τιμών μέσης ταχύτητας και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Αντίστοιχη παρατήρηση προέκυψε από τη μελέτη των Bernaudin et al σε ασθενείς με ΔΑ [72]

Άλλη μελέτη από τους Teli et al, αναφέρεται σε υποκλινικές επιπλοκές από το ΚΝΣ σε νεαρούς ασθενείς με ΕΜΑ. Σε αυτήν τη μελέτη, παρατηρήθηκαν αυξημένες τιμές μέγιστης ταχύτητας στους ασθενείς τους σε σχέση με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία όρια. Δεδομένου ότι οι αυξημένες τιμές ταχύτητας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με χαμηλό αιματοκρίτη, οι συγγραφείς θεωρούν ότι οι υψηλές ταχύτητες αποτελούν συνέπεια της αναιμίας[100].

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση στη μελέτη μας ότι η πλειοψηφία των περιλαμβανόμενων σε αυτήν ασθενών παρουσίαζαν δείκτες αντίστασης (RI) και σφυγμικότητας (PI) χαμηλότερους από το φυσιολογικό όριο. Είναι γνωστό ότι σε περιόδους υπερκαπνίας παρατηρείται αύξηση της ταχύτητας ροής στο TCD και μείωση των τιμών των RI και PI [93]. Οι μειωμένες RI, PI θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως συνέπεια προσαρμογής της αιματικής ροής του εγκεφάλου στα χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη/αιμοσφαιρίνης. Παρ'όλα αυτά, δεν υπάρχει ως τώρα αντίστοιχη αναφορά στη βιβλιογραφία σχετικά με τη μείωση των τιμών αυτών των δεικτών σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Έχει ήδη αναφερθεί στην βιβλιογραφία ο ρόλος της LDH ως δείκτης αιμόλυσης σε ασθενείς με ΔΑ. Η αύξηση των επιπέδων αυτής σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στο NO, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αγγειοπάθεια [101]. Μελέτες έχουν αναδείξει συσχέτιση των τιμών της LDH με τις τιμές της μέσης ταχύτητας στο TCD σε ασθενείς με ΔΑ. Σύμφωνα με τους Bernaudin et al, τα επίπεδα της LDH αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα υψηλών ταχυτήτων στο TCD υποδηλώνοντας ότι η μακροαγγειοπάθεια των αγγείων του εγκεφάλου μπορεί να σχετίζεται με την αιμόλυση και τα επίπεδα του NO[102]. Σε μελέτη από τους O'Driscoll et al σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΑ οι υψηλές τιμές LDH σχετίζονται ισχυρά με αυξημένες τιμές μέσης ταχύτητας στο TCD και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΙΑΕ. Παρ'όλα αυτά, από την ανάλυση τύπου πολλαπλής παλινδρόμησης (multiple regression analysis) αποδείχθηκε ότι οι υψηλές τιμές μέσης ταχύτητας στο TCD συσχετίζονταν κυρίως με τις χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης και ότι η συσχέτιση τιμών μέσης ταχύτητας με τις τιμές της LDH οφείλονταν κυρίως στην αναιμία παρά στην αιμόλυση [103]. Από τη δική μας μελέτη δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ των τιμών της LDH και των τιμών της μέσης, μέγιστης ταχύτητας και των δεικτών σφυγμικότητας και αντίστασης για τους εξεταζόμενους ασθενείς. Επίσης, δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ των τιμών της LDH

και των τιμών αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων για τους εξεταζόμενους ασθενείς.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στη μελέτη μας προέκυψε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της LDH και των τιμών της πρωτεΐνης NSE, όχι όμως για τις τιμές της πρωτεΐνης S100. Όπως προαναφέρθηκε, η πρωτεΐνη NSE βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων και των κυττάρων νευροενδοκρινούς προέλευσης. Αύξηση των επιπέδων της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και στον ορό αποτελεί δείκτη νευρωνικής καταστροφής. Αυξημένες συγκεντρώσεις NSE στον ορό και στο ENY έχουν αναφερθεί σε άτομα με παθήσεις του ΚΝΣ (πολλαπλή σκλήρυνση, όγκους του ΚΝΣ, status epilepticus, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, νόσος Creutzfeldt- Jacob), σε άτομα με ισχαιμία ή υποξία του ΚΝΣ (πχ περιπτώσεις εγκεφαλικής υποξίας λόγω καρδιακού επεισοδίου, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια) αλλά και σε ασθενείς με παροδικά ισχαιμικά επεισόδια που δεν παρουσιάζουν εμφανείς αλλοιώσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Παρά την απουσία συσχέτισης μεταξύ των τιμών της μέσης ταχύτητας και της LDH, από τη μελέτη μας προκύπτει συσχέτιση μεταξύ ενός δείκτη νευρωνικής καταστροφής (NSE) και ενός δείκτη αιμόλυσης (LDH). Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με τις παρατηρήσεις προηγούμενων μελετητών, όπως για παράδειγμα, με την προαναφερθείσα μελέτη των Bernaudin et al, υποδηλώνοντας μία πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της νευρωνικής καταστροφής σε ασθενείς με EMA/ ΔΑ, την αιμόλυση και τις μεταβολές στα επίπεδα του NO που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς.

Σε ότι αφορά την επιμέρους ανάλυση των αποτελεσμάτων για τα επίπεδα των πρωτεϊνών S100, NSE: όπως προαναφέρθηκε, μόνο δύο από τους εξεταζόμενους ασθενείς εμφάνισαν τιμές S100 υψηλότερες από το ανώτερο φυσιολογικό όριο και μόνο ένας ασθενή τιμή NSE υψηλότερη του φυσιολογικού. Σε όλες τις περιπτώσεις η απόκλιση από τις φυσιολογικές τιμές ήταν πολύ μικρή.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι ένας από τους ασθενείς με ελαφρώς υψηλή τιμή S100 παρουσίαζε αλλοιώσεις στη MT εγκεφάλου τύπου σιωπηρού εμφράκτου. Όπως προαναφέρθηκε, αύξηση των επιπέδων της S100 έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ασθενών με εγκεφαλική ισχαιμία/ υποξία, οι ελαφρώς αυξημένες τιμές S100 στον ασθενή αυτό θα μπορούσαν να οφείλονται στην καταστροφή εγκεφαλικού ιστού. Παρόλ'αυτά, ο έτερος ασθενής με εικόνα σιωπηλού εμφράκτου στην MT δεν παρουσίασε αντίστοιχη αύξηση των τιμών της S100 ή της NSE.

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των τιμών της S100 και της μέσης/ μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής

αρτηρίας. Αντίστοιχα παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της NSE και του δείκτη αντίστασης (RI) και σφυγμικότητας (PI) της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Οι παρατηρήσεις αυτές είναι ενδιαφέρουσες καθώς προκύπτει συσχέτιση μεταξύ βιοχημικών δεικτών και δεικτών αιματικής ροής/ κυκλοφορίας στα εγκεφαλικά αγγεία. Πιο συγκεκριμένα, οι μεν τιμές της μέσης ταχύτητας αποδεδειγμένα σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΑΕ σε ασθενείς με, οι δε τιμές της πρωτεΐνης S100 στον ορό αποτελούν δείκτη καταστροφής γλοιακών κυττάρων του εγκεφάλου. Οι τιμές των δεικτών αντίστασης και σφυγμικότητας αντικατοπτρίζουν γενικότερα την κατάσταση αιματικής ροής στα εγκεφαλικά αγγεία ενώ η πρωτεΐνη NSE αποτελεί δείκτη νευρωνικής καταστροφής. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων αυτών ενισχύει τον ρόλο του TCD στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες καθώς οι τιμές του σχετίζονται ισχυρά με πρωτεΐνες βιοδείκτες καταστροφής του εγκεφαλικού ιστού.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας:

1. Ενισχύουν την άποψη ότι το TCD έχει πιθανώς βοηθητικό ρόλο σαν δείκτης κινδύνου εμφάνισης ΙΑΕ σε ασθενείς με EMA. Δεν αποδεικνύεται όμως η χρησιμότητα και αξιοπιστία του TCD για το διαχωρισμό των ασθενών με EMA σε υψηλού/ χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΕ όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ασθενών με ΔΑ.
2. Ενισχύουν την άποψη ότι τα σιωπηρά έμφρακτα (ΣΕ) σε ασθενείς με EMA δεν οφείλονται σε προσβολή των μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου αλλά σε μικροαγγειοπάθεια ή θρομβοεμβολικά επεισόδια.
3. Ενισχύουν την υπόθεση ότι η νευρωνική καταστροφή σε ασθενείς με EMA/ ΔΑ σχετίζεται με την αιμόλυση και τις μεταβολές στα επίπεδα του NO που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συμβάματα από το ΚΝΣ σε ασθενείς με αιμόσφαιρινοπάθειες, κυρίως στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική νόσο, αποτελούν γνωστή επιπλοκή, είτε με τη μορφή των ισχαιμικών (ΙΑΕ) και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων, είτε με τη μορφή των σιωπηλών εμφράκτων (ΣΕ). Οι επιπλοκές αυτές έχουν εκτενώς περιγραφεί σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στην τελευταία περίπτωση, σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των ΙΑΕ διαδραμάτισε η εφαρμογή προγραμμάτων screening με τη χρήση του διακρανιακού Doppler προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν περιγραφεί σε μικρότερη κλίμακα και σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (ΕΜΑ) και αποτελούν μία από τις βασικές επιπλοκές της νόσου ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή όπου η υπερπηκτικότητα είναι περισσότερο συχνή. Αφορούν συνήθως σε σιωπηλά έμφρακτα (ΣΕ).

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμβολής του TCD στην εντόπιση ασθενών με ΕΜΑ και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου.

Στη μελέτη περιλήφθηκαν 44 ασθενείς που παρακολουθούνταν τακτικά στη μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με διεγνωσμένη ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία και 9 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Πραγματοποιήθηκε διακρανιακό Doppler με χρήση μη απεικονιστικού υπερηχογράφου (Rimed Ltd) και ηχοβολέα 2MHz. Καταγράφηκε η μέση ταχύτητα ροής (Time-averaged mean of the maximum velocity- TAMMV), μέγιστη συστολική ταχύτητα (peak velocity), ο δείκτης αντίστασης (resistive index, RI) και σφυγμικότητας (pulsatility index, PI) στη μέση, πρόσθια, οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία αμφοτέρων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και στη βασική αρτηρία. Οι τιμές TAMMV των ασθενών που μελετήθηκαν συγκρίθηκαν με τις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία φυσιολογικές τιμές. Εννέα ασθενείς με ΕΜΑ υπεβλήθησαν και σε μαγνητική τομογραφία/ αγγειογραφία εγκεφάλου. Παράλληλα έγινε μέτρηση στον ορό των ασθενών του επιπέδου των πρωτεϊνών S100 και NSE οι οποίες αποτελούν βιοδείκτες καταστροφής των γλοιακών κυττάρων και των νευρώνων του εγκεφάλου αντίστοιχα. Θεωρήσαμε ενδιαφέρουσα την αναζήτηση πιθανής συσχέτισης του επιπέδου αυτών στον ορό με τις παραμέτρους του TCD οι οποίες αντικατοπτρίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικής ισχαιμίας.

Στο σύνολο των 35 ασθενών με EMA οι 29 παρουσίασαν τιμές TAMMV υψηλότερες του φυσιολογικού ορίου σε ≥ 1 από τα εξεταζόμενα αγγεία. Κανένας εξ αυτών, όμως, δεν παρουσίασε τιμή μέσης ή μέγιστης ταχύτητας υψηλότερη από τις οριακές τιμές κινδύνου. Ένας εκ των ασθενών με EMA παρουσίασε εικόνα ΣΕ στην MT, χωρίς συνοδό στένωση στα αγγεία του πολυγώνου του Willis. Ο ασθενής αυτός παρουσίαζε τις υψηλότερες τιμές μέσης/μέγιστης ταχύτητας συγκριτικά με τους υπόλοιπους.

Σε ότι αφορά τη σύγκριση σπληνεκτομηθέντων και μη ασθενών με EMA, παρά τη στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των αιμοπεταλίων μεταξύ των δύο ομάδων που ήταν υψηλότερες στην ομάδα των σπληνεκτομηθέντων ασθενών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της TAMMV, μέγιστης ταχύτητας, του δείκτη αντίστασης ή σφυγμικότητας. Συνεπώς, παρά τον θεωρητικά αυξημένο κίνδυνο υπερπηκτικότητας και θρομβοεμβολικού/ ισχαιμικού επεισοδίου στους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους του έγχρωμου Doppler.

Σε ότι αφορά τις πρωτεΐνες NSE / S100, παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της S100 και των τιμών της μέσης και μέγιστης ταχύτητας της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Παρατηρήθηκε επίσης ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της NSE και των δεικτών αντίστασης (RI) και σφυγμικότητας (PI) της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Προκύπτει δηλαδή συσχέτιση μεταξύ βιοχημικών δεικτών και δεικτών αιματικής ροής/ κυκλοφορίας του εγκεφάλου. Παρατηρήθηκε επίσης ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών NSE και LDH, συσχέτιση δηλαδή μεταξύ ενός δείκτη νευρωνικής καταστροφής (NSE) και ενός δείκτη αιμόλυσης (LDH) υποδηλώνοντας μία πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της νευρωνικής καταστροφής σε ασθενείς με EMA, την αιμόλυση και τις μεταβολές στα επίπεδα του NO που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενισχύουν την άποψη ότι το TCD έχει πιθανώς βοηθητικό ρόλο σαν δείκτης κινδύνου εμφάνισης ΙΑΕ σε ασθενείς με EMA. Δεν αποδεικνύεται όμως η χρησιμότητα και αξιοπιστία του TCD για το διαχωρισμό των ασθενών με EMA σε υψηλού/ χαμηλού κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΕ όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ασθενών με ΔΑ. Ενισχύουν επίσης την άποψη ότι τα σιωπηρά έμφρακτα (ΣΕ) σε ασθενείς με EMA δεν οφείλονται σε προσβολή των μεγάλων αγγείων του εγκεφάλου αλλά σε μικροαγγειοπάθεια ή θρόμβωση εν τω βάθει φλεβικών κλάδων. Τέλος, ενισχύουν την υπόθεση ότι η νευρωνική καταστροφή στους

ασθενείς αυτούς σχετίζεται με την αιμόλυση και τις μεταβολές στα επίπεδα του NO που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς.

ABSTRACT

Cerebrovascular accidents, either overt strokes or silent infarcts, consist a well-known complication in patients with hemoglobinopathies, especially with sickle cell disease. During the last years, transcranial Doppler(TCD) has become an essential method in screening patients with sickle cell disease (SCD) at risk for stroke and has contributed in diminishing strokes in this group of patients.

Patients with thalassemia intermedia (TI) are also at risk for brain ischemia, essentially for silent infarcts.

The purpose of this study was to evaluate the role of TCD in the assessment of TI patients at risk for brain ischemia.

We included in our study 44 patients followed in the Thalassemia Unit of the 1st Department of Pediatrics of the University of Athens, 35 with TI and 9 with SCD. All of these patients had benefitted of a TCD examination with the use of a non-imaging TCD machine. The Time-averaged mean of the maximum velocity- TAMMV, peak velocity, pulsatility and resistive index were measured in the anterior, middle, posterior cerebral arteries and basilar artery. TAMMV values were compared to normal values referred in literature. Nine patients underwent brain MRI/MRA.

We have also measured serum levels of NSE and S100 proteins, that are considered as biomarkers of glial cell and neuronal loss in order to find a possible relation between these proteins and TCD, which is considered as an index of brain ischemia.

Twenty-nine out of 35 patients presented TAMMV values higher than normal in ≥ 1 of examined vessels. None of them, however, had TAMMV or peak velocity values higher than the established risk criteria for SCD patients. One patient had findings consistent with silent infarct on MRI without, however, signs of vasculopathy on MRA. This patient presented higher values of TAMMV and peak velocities compared to other TI patients. When we compared splenectomised to non-splenectomised TI patients, we found no statistical significant difference in TAMMV and peak velocities, PI and RI, despite the statistical significant difference in platelet count levels. Consequently, despite the increased risk of hypercoagulability and of thromboembolic/ischemic events in splenectomised patients there was no influence in TCD parameters.

Considering NSE and S100 levels, there was a high correlation between the serum levels of S100 and TAMMV/ peak velocity of the left MCA. There was also a high correlation between NSE values and RI/PI of the left MCA. This finding shows the

presence of correlation between biomarkers of neuronal/glial loss and markers of cerebral blood flow.

There was also a high correlation between levels of NSE and LDH, that is between a hemolysis index and a neuronal loss biomarker, showing a possible etiologic relation between neuronal loss, hemolysis and alterations in NO levels in TI patients.

In conclusion, our results are in favour of the hypothesis that TCD is helpful in assessing the risk of brain ischemia in TI patients, it cannot however discriminate high from low risk patients as in SCD. Our results also imply that silent infarcts in patients with TI are due not to macroangiopathy of cerebral vessels but to microangiopathy or venous thromboembolic events. Finally, they strengthen the hypothesis that neuronal loss in TI patients is related to hemolysis and NO levels alterations in these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. P VE (2016) Overview of the clinical manifestationw of the sickle cell disease. Accessed 15.09.2016
2. Herrick JB (2001) Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. Yale J Biol Med 74 (3):179-184
3. Ingram VM (1956) A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. Nature 178 (4537):792-794
4. Stuart MJ, Nagel RL (2004) Sickle-cell disease. Lancet 364 (9442):1343-1360. doi:10.1016/S0140-6736(04)17192-4
5. Embury S H δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι σχετιζόμενες αιμοσφαιρινοπάθειες. In: Πασχαλίδης (ed) Νοσολογία Cecil, 21η έκδοση. pp 1294-1312
6. H SM (2016) Mechanisms of vasoocclusion in sickle cell disease.
7. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. Lancet 376 (9757):2018-2031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
8. Thein SL (2005) Pathophysiology of beta thalassemia--a guide to molecular therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program:31-37. doi:10.1182/asheducation-2005.1.31
9. Kanavakis ET-SJ (2006) Molecular basis of thalassaemia syndromes. In: Beaumont CB, P.; Beuzard, Y.; Brugnara C (ed) Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. pp 210-227
10. Kattamis C, Metaxotou-Mavromati A, Ladis V, Tsiarta H, Laskari S, Kanavakis E (1982) The clinical phenotype of beta and delta beta thalassemias in Greece. Eur J Pediatr 139 (2):135-138
11. Kanavakis E, Traeger-Synodinos J, Lafioniatis S, Lazaropoulou C, Liakopoulou T, Paleologos G, Metaxotou-Mavrommati A, Stamoulakatou A, Papassotiriou I (2004) A rare example that coinheritance of a severe form of beta-thalassemia and alpha-thalassemia interact in a "synergistic" manner to balance the phenotype of classic thalassemic syndromes. Blood Cells Mol Dis 32 (2):319-324. doi:10.1016/j.bcmd.2003.12.005
12. Thein SL (2005) Genetic modifiers of beta-thalassemia. Haematologica 90 (5):649-660
13. Kanavakis E, Metaxotou-Mavromati A, Kattamis C, Wainscoat JS, Wood WG (1983) The triplicated alpha gene locus and beta thalassaemia. Br J Haematol 54 (2):201-207
14. Galanello R, Ruggeri R, Paglietti E, Addis M, Melis MA, Cao A (1983) A family with segregating triplicated alpha globin loci and beta thalassemia. Blood 62 (5):1035-1040
15. Sampietro M, Cazzola M, Cappellini MD, Fiorelli G (1983) The triplicated alpha-gene locus and heterozygous beta thalassaemia: a case of thalassaemia intermedia. Br J Haematol 55 (4):709-710
16. Thein SL, Al-Hakim I, Hoffbrand AV (1984) Thalassaemia intermedia: a new molecular basis. Br J Haematol 56 (2):333-337
17. Traeger-Synodinos J, Kanavakis E, Vrettou C, Maragoudaki E, Michael T, Metaxotou-Mavromati A, Kattamis C (1996) The triplicated alpha-globin gene locus in beta-thalassaemia heterozygotes: clinical, haematological, biosynthetic and molecular studies. Br J Haematol 95 (3):467-471
18. Kattamis C (1992) Genotypes and clinical and hematological ohenotypes of β and $\delta\beta$ thalassemias. In: D. BCL (ed) Genetics and Hematological Disorders. Hemisphere, New York, pp 65-77
19. Cappellini MD, Grespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G (2005) Coagulation and splenectomy: an overview. Ann N Y Acad Sci 1054:317-324. doi:10.1196/annals.1345.039

20. Μένεγας Δ (2013) Μελέτη της αιμοσιδήρωσης σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με μεσογειακά σύνδρομα. Τρόποι θεραπείας και συσχέτιση με κλινικό φαινότυπο και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
21. Inati A, Zeineh N, Isma'eel H, Koussa S, Gharzuddine W, Taher A (2006) Beta-thalassemia: the Lebanese experience. *Clin Lab Haematol* 28 (4):217-227. doi:10.1111/j.1365-2257.2006.00792.x
22. Papadaki MG, Kattamis AC, Papadaki IG, Menegas DG, Georgakopoulou TP, Mavrommati-Metaxotou A, Kattamis CA (2003) Abdominal ultrasonographic findings in patients with sickle-cell anaemia and thalassaemia intermedia. *Pediatr Radiol* 33 (8):515-521. doi:10.1007/s00247-003-0950-5
23. Aessopos A, Farmakis D (2005) Pulmonary hypertension in beta-thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1054:342-349. doi:10.1196/annals.1345.041
24. Borgna-Pignatti C, Rigon F, Merlo L, Chakrok R, Micciolo R, Perseu L, Galanello R (2003) Thalassemia minor, the Gilbert mutation, and the risk of gallstones. *Haematologica* 88 (10):1106-1109
25. Galanello R, Perseu L, Melis MA, Cipollina L, Barella S, Giagu N, Turco MP, Maccioni O, Cao A (1997) Hyperbilirubinaemia in heterozygous beta-thalassaemia is related to co-inherited Gilbert's syndrome. *Br J Haematol* 99 (2):433-436
26. Galanello R, Piras S, Barella S, Leoni GB, Cipollina MD, Perseu L, Cao A (2001) Cholelithiasis and Gilbert's syndrome in homozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 115 (4):926-928
27. Sampietro M, Lupica L, Perrero L, Comino A, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD, Fiorelli G (1997) The expression of uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene is a major determinant of bilirubin level in heterozygous beta-thalassaemia and in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br J Haematol* 99 (2):437-439
28. Tzetis M, Kanavakis E, Tsezou A, Ladis V, Pateraki E, Georgakopoulou T, Kavazarakis E, Maragoudaki E, Karpathios T, Kitsiou-Tzeli S (2001) Gilbert syndrome associated with beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 18 (8):477-484. doi:10.1080/088800101753328439
29. Hershko C, Link G, Cabantchik I (1998) Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 850:191-201
30. Aessopos A, Kati M, Farmakis D (2007) Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 92 (5):658-665
31. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, Loukopoulos D (2001) Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 97 (11):3411-3416
32. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moyssakis I, Karagiorga M (2005) Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest* 127 (5):1523-1530. doi:10.1378/chest.127.5.1523
33. Camaschella C, Cappellini MD (1995) Thalassemia intermedia. *Haematologica* 80 (1):58-68
34. Camaschella C, Saglio G, Pich PG, Canavoso P, Ferraris R, Bianco G, Mazza U (1981) Thoracic extramedullary hematopoiesis in thalassemia intermedia during adult life: a report of 9 cases. *Haematologica* 66 (5):613-626
35. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD (2004) Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 328 (5):299-303
36. Mancuso P, Zingale A, Basile L, Chiaramonte I, Tropea R (1993) Cauda equina compression syndrome in a patient affected by thalassemia intermedia: complete regression with blood transfusion therapy. *Childs Nerv Syst* 9 (7):440-441
37. Tan TC, Tsao J, Cheung FC (2002) Extramedullary haemopoiesis in thalassemia intermedia presenting as paraplegia. *J Clin Neurosci* 9 (6):721-725
38. Voskaridou E, Terpos E (2004) New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 127 (2):127-139. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05143.x

39. Napoli N, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G (2006) Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone* 38 (6):888-892. doi:10.1016/j.bone.2005.11.018
40. Wonke B (1998) Bone disease in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 103 (4):897-901
41. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P (1995) The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42 (3):279-287
42. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV, Wonke B (1998) High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 103 (4):911-915
43. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K, Saned MS, Graziadei G, Cappellini MD (2010) Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 150 (4):486-489. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08220.x
44. Papadimas J, Goulis DG, Mandala E, Georgiadis G, Zournatzi V, Tarlatzis BC, Bontis JN (2002) beta-thalassemia and gonadal axis: a cross-sectional, clinical study in a Greek population. *Hormones (Athens)* 1 (3):179-187
45. Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, Dore F, De Mattia D, Di Palma A, Di Gregorio F, Romeo MA, Longhi R, Mangiagli A, Melevendi C, Pizzarelli G, Musumeci S (1998) Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99 (2):76-79. doi:40814
46. Eldor A, Rachmilewitz EA (2002) The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 99 (1):36-43
47. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD (2006) Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 96 (4):488-491
48. Butthep P, Bunyaratvej A, Funahara Y, Kitaguchi H, Fucharoen S, Sato S, Bhamarapravati N (1995) Alterations in vascular endothelial cell-related plasma proteins in thalassaemic patients and their correlation with clinical symptoms. *Thromb Haemost* 74 (4):1045-1049
49. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP (2000) Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 111 (2):467-473
50. Garozzo G, Distefano R, Miceli A, Bonomo P (2001) Detection of ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, PECAM-1 and VCAM-1, evaluation of hypercoagulable state and platelet aggregation in hemoglobinopathy patients with erythroblasts. *Haematologica* 86 (7):778-779
51. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Kyriakou ES, Liapi D, Kourelis TV, Passam F, Papadakis A (2001) Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. *Ann Hematol* 80 (10):577-583
52. Καναβάκη Ι (2008) Μελέτη των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
53. DeBaun MR, Kirkham FJ (2016) Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood* 127 (7):829-838. doi:10.1182/blood-2015-09-618579
54. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ (2006) Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *The Lancet Neurology* 5 (6):501-512. doi:10.1016/S1474-4422(06)70469-0
55. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk R, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson C, Sloan MA, Buchholz D (1998) Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 51 (1):169-176
56. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM (1998) Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 91 (1):288-294
57. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Vasile M, Kasbi F, Hau I, Madhi F, Fourmaux C, Biscardi S, Epaud R, Pondarre C (2015) Chronic and acute anemia and extracranial

internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood* 125 (10):1653-1661. doi:10.1182/blood-2014-09-599852

58. Bridgers WH (1939) Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia. *The American journal of pathology* 15 (3):353-362 355

59. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA (1972) Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *The New England journal of medicine* 287 (17):846-849. doi:10.1056/NEJM197210262871703

60. Adams RJ, Nichols FT, McKie V, McKie K, Milner P, Gammal TE (1988) Cerebral infarction in sickle cell anemia: mechanism based on CT and MRI. *Neurology* 38 (7):1012-1017

61. Gillams AR, McMahon L, Weinberg G, Carter AP (1998) MRA of the intracranial circulation in asymptomatic patients with sickle cell disease. *Pediatr Radiol* 28 (5):283-287. doi:10.1007/s002470050352

62. Pavlakakis SG, Bello J, Prohovnik I, Sutton M, Ince C, Mohr JP, Piomelli S, Hilal S, De Vivo DC (1988) Brain infarction in sickle cell anemia: magnetic resonance imaging correlates. *Ann Neurol* 23 (2):125-130. doi:10.1002/ana.410230204

63. Gerald B, Sebes JI, Langston JW (1980) Cerebral infarction secondary to sickle cell disease: arteriographic findings. *AJR American journal of roentgenology* 134 (6):1209-1212. doi:10.2214/ajr.134.6.1209

64. Nabavizadeh SA, Vossough A, Ichord RN, Kwiatkowski J, Pukenas BA, Smith MJ, Storm PB, Zager EL, Hurst RW (2015) Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: clinical and imaging findings. *Journal of neurointerventional surgery*. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011572

65. Preul MC, Cendes F, Just N, Mohr G (1998) Intracranial aneurysms and sickle cell anemia: multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurgery* 42 (5):971-977; discussion 977-978

66. Abboud MR, Cure J, Granger S, Gallagher D, Hsu L, Wang W, Woods G, Berman B, Brambilla D, Pegelow C, Lewin J, Zimmermann RA, Adams RJ, study S (2004) Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood* 103 (7):2822-2826. doi:10.1182/blood-2003-06-1972

67. Adams RJ (2005) TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatr Radiol* 35 (3):229-234. doi:10.1007/s00247-005-1409-7

68. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D (1992) The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *The New England journal of medicine* 326 (9):605-610. doi:10.1056/NEJM199202273260905

69. Buchanan ID, James-Herry A, Osunkwo I (2013) The other side of abnormal: a case series of low transcranial Doppler velocities associated with stroke in children with sickle cell disease. *Journal of pediatric hematology/oncology* 35 (7):543-546. doi:10.1097/MPH.0b013e318279caae

70. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia Trial I (2005) Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *The New England journal of medicine* 353 (26):2769-2778. doi:10.1056/NEJMoa050460

71. Adams RJ (2013) Toward a stroke-free childhood in sickle cell disease: the 2013 Sherman Lecture. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44 (10):2930-2934. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001312

72. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, Coic L, Leveille E, Lemarchand E, Lesprit E, Abadie I, Medejel N, Madhi F, Lemerle S, Biscardi S, Bardakdjian J, Galacteros F, Torres M, Kuentz M, Ferry C, Socie G, Reinert P, Delacourt C (2011) Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 117 (4):1130-1140; quiz 1436. doi:10.1182/blood-2010-06-293514

73. McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Li CS, Smeltzer MP, Adams R, Wang W (2008) Evaluation of a comprehensive transcranial doppler screening program for children with sickle cell anemia. *Pediatric blood & cancer* 50 (4):818-821. doi:10.1002/pbc.21430
74. Deane CR, Goss D, Bartram J, Pohl KR, Height SE, Sibtain N, Jarosz J, Thein SL, Rees DC (2010) Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anemia. *Haematologica* 95 (8):1287-1292. doi:10.3324/haematol.2010.022624
75. Verlhac S, Balandra S, Cussenot I, Kasbi F, Vasile M, Kheniche A, Elmaleh-Berges M, Ithier G, Benkerrou M, Bernaudin F, Sebag G (2014) Extracranial carotid arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 44 (5):587-596. doi:10.1007/s00247-014-2880-9
76. Haghpanah S, Karimi M (2012) Cerebral thrombosis in patients with beta-thalassemia: a systematic review. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 23 (3):212-217. doi:10.1097/MBC.0b013e3283502975
77. Taher AT, Musallam KM, Nasreddine W, Hourani R, Inati A, Beydoun A (2010) Asymptomatic brain magnetic resonance imaging abnormalities in splenectomized adults with thalassemia intermedia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8 (1):54-59. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03651.x
78. Manfre L, Giarratano E, Maggio A, Banco A, Vaccaro G, Lagalla R (1999) MR imaging of the brain: findings in asymptomatic patients with thalassemia intermedia and sickle cell-thalassemia disease. *AJR American journal of roentgenology* 173 (6):1477-1480. doi:10.2214/ajr.173.6.10584785
79. Karimi M, Bagheri H, Rastgu F, Rachmilewitz EA (2010) Magnetic resonance imaging to determine the incidence of brain ischaemia in patients with beta-thalassaemia intermedia. *Thromb Haemost* 103 (5):989-993. doi:10.1160/TH09-09-0661
80. Ashjzadeh N, Emami S, Petramfar P, Yaghoubi E, Karimi M (2012) Intracranial Blood Flow Velocity in Patients with beta-Thalassemia Intermedia Using Transcranial Doppler Sonography: A Case-Control Study. *Anemia* 2012:798296. doi:10.1155/2012/798296
81. Musallam KM, Beydoun A, Hourani R, Nasreddine W, Raad R, Koussa S, Taher AT (2011) Brain magnetic resonance angiography in splenectomized adults with beta-thalassemia intermedia. *European journal of haematology* 87 (6):539-546. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01706.x
82. Incorpora G, Di Gregorio F, Romeo MA, Pavone P, Trifiletti RR, Parano E (1999) Focal neurological deficits in children with beta-thalassemia major. *Neuropediatrics* 30 (1):45-48. doi:10.1055/s-2007-973457
83. Vassilopoulou S, Anagnostou E, Paraskevas G, Spengos K (2011) Etiology and treatment of ischaemic stroke in patients with beta-thalassemia major. *European journal of neurology* 18 (12):1426-1428. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03431.x
84. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R (2001) S100B expression in and effects on microglia. *Glia* 33 (2):131-142
85. Bloomfield SM, McKinney J, Smith L, Brisman J (2007) Reliability of S100B in predicting severity of central nervous system injury. *Neurocritical care* 6 (2):121-138. doi:10.1007/s12028-007-0008-x
86. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Goncalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO (2000) Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophrenia research* 43 (2-3):91-95
87. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO (2001) Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *Journal of psychiatric research* 35 (1):11-14
88. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H (1999) Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biological psychiatry* 45 (11):1508-1511

89. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, Ohlstein EH (1993) Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain research* 623 (1):77-82
90. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, Cova V, Scarpa E, Vignatelli L, Group NSES (2005) Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *European journal of neurology* 12 (5):369-374. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.01021.x
91. Anand N, Stead LG (2005) Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular diseases* 20 (4):213-219. doi:10.1159/000087701
92. Purkayastha S, Sorond F (2012) Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol* 32 (4):411-420. doi:10.1055/s-0032-1331812
93. Verlhac S (2011) Transcranial Doppler in children. *Pediatr Radiol* 41 Suppl 1:S153-165. doi:10.1007/s00247-011-2038-y
94. McCartney J P T-LKM, Gomez C R (1997) *Handbook of Transcranial Doppler*. Springer, New York
95. Brass LM, Pavlakis SG, DeVivo D, Piomelli S, Mohr JP (1988) Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 19 (12):1466-1469
96. Valadi N, Silva GS, Bowman LS, Ramsingh D, Vicari P, Filho AC, Massaro AR, Kutlar A, Nichols FT, Adams RJ (2006) Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology* 67 (4):572-574. doi:10.1212/01.wnl.0000230150.39429.8e
97. Adams RJ, Aaslid R, el Gammal T, Nichols FT, McKie V (1988) Detection of cerebral vasculopathy in sickle cell disease using transcranial Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging. Case report. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 19 (4):518-520
98. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM (2012) Hypercoagulability in beta-thalassemia: a status quo. *Expert review of hematology* 5 (5):505-511; quiz 512. doi:10.1586/ehm.12.42
99. Musallam KM, Taher AT, Rachmilewitz EA (2012) beta-thalassemia intermedia: a clinical perspective. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2 (7):a013482. doi:10.1101/cshperspect.a013482
100. Teli A, Economou M, Rudolf J, Tzovaras F, Gourtsa V, Kondou A, Kontopoulos E, Gombakis N, Athanassiou-Metaxa M, Zafeiriou D (2012) Subclinical central nervous system involvement and thrombophilic status in young thalassemia intermedia patients of Greek origin. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 23 (3):195-202. doi:10.1097/MBC.0b013e32834f0ac0
101. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor Jt, Morris CR, Nichols JS, Wang X, Poljakovic M, Morris SM, Jr., Gladwin MT (2006) Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 107 (6):2279-2285. doi:10.1182/blood-2005-06-2373
102. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Grazia Neonato M, Delacourt C (2008) G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood* 112 (10):4314-4317. doi:10.1182/blood-2008-03-143891
103. O'Driscoll S, Height SE, Dick MC, Rees DC (2008) Serum lactate dehydrogenase activity as a biomarker in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 140 (2):206-209. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06894.x