



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

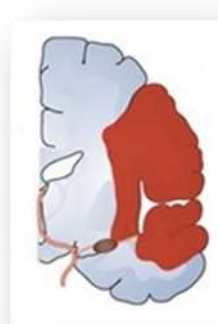
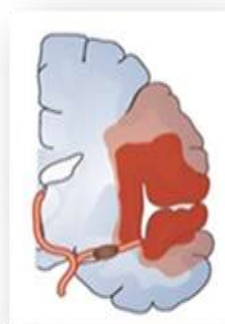
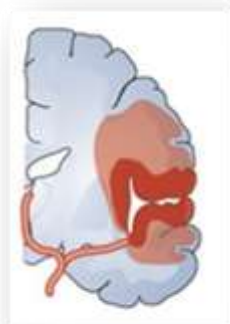
---

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ**

**‘Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ  
ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ’**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Αναστασία Σκαφίδα, Νευρολόγος**



**ΑΘΗΝΑ 2018**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

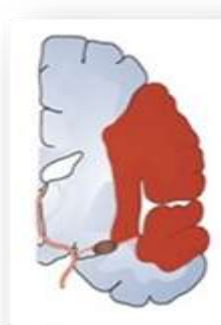
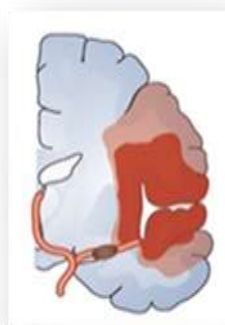
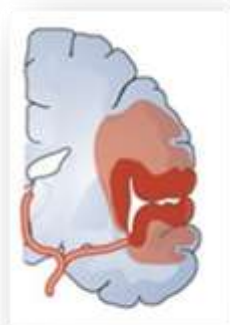
---

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ**

**‘Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ  
ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ’**

**Διδακτορική Διατριβή**

**Αναστασία Σκαφίδα, Νευρολόγος**



**ΑΘΗΝΑ 2018**

**Ημερομηνία αίτησης υποψηφίου διδάκτορα: 17/02/2010**

**Ορισμός Συμβουλευτικής επιτροπής: 30/06/2010**

**Σύνθεση τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

- **Μητράκου-Φαναριώτου Ασημίνα:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη-Μεταβολισμού, Π.Γ.Ν.Α.Αλεξάνδρα. Επιβλέπουσα καθηγήτρια
- **Αλεβιζάκη Μαρία:** Καθηγήτρια ενδοκρινολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν.Α.Αλεξάνδρα. Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής
- **Σπέγγος Κωνσταντίνος:** Αναπληρωτής Καθηγητής, Α Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αιγινήτειο. Μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

**Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 31/10/2011**

**Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 27/06/2018**

**Σύνθεση επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

- **Δημόπουλος Μελέτιος-Αθανάσιος:** Καθηγητής, Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα
- **Μητράκου-Φαναριώτου Ασημίνα:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη-Μεταβολισμού, Π.Γ.Ν.Α.Αλεξάνδρα
- **Σπέγγος Κωνσταντίνος:** Αναπληρωτής Καθηγητής, Α Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αιγινήτειο
- **Πρωτογέρου Αθανάσιος:** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Σταματελόπουλος Κίμων:** Αναπληρωτής Καθηγητής, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α.Αλεξάνδρα
- **Μανιός Ευστάθιος:** Επίκουρος Καθηγητής, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.Α.Αλεξάνδρα
- **Βασιλοπούλου Σοφία:** Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας. Α Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αιγινήτειο

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:** ΣΚΑΦΙΔΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 09/03/85

**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** Αμαρούσιο Αττικής

**ΥΠΗΚΟΟΤΗΣ:** Ελληνική

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** Κλήμεντος 5-7-9 Κ.Πετράλωνα, ΤΚ:11854

**ΠΟΛΗ:** Αθήνα, **ΧΩΡΑ:** Ελλάδα

**Τηλέφωνο:** 693220 2208, **Email:** anaskaf@yahoo.gr

**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:** Ιατρός, Νευρολόγος

**Άδεια άσκησης** ιατρικού επαγγέλματος 24/12/2008, ΑΜ: 8467 (ελληνική επικράτεια)

Άδεια άσκησης επαγγέλματος στο Ηνωμένο Βασίλειο (General Medical Council) 04/04/14, ΑΜ:7470254

**Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας** Νευρολογίας (16/05/2018), αρ.πρωτ:7836

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

Μέση εκπαίδευση: γενικό απολυτήριο λυκείου Κολλεγίου Αθηνών ‘άριστα’

**2002-2008** Ιατρική εκπαίδευση: πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (2008) ‘λίαν καλώς’

**07/2009-07/2010** Συμμετοχή στο κλινικό και ερευνητικό έργο της μονάδας οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων της θεραπευτικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του νοσοκομείου Αλεξάνδρα

**30/06/2010-27/06/2018** Υποψήφια διδάκτωρ στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Η σημασία της υπεργλυκαιμίας στο οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο»

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Δίπλωμα αγγλικών: CERTIFICATE OF PROFICIENCY IN ENGLISH (University of Cambridge), CERTIFICATE OF PROFICIENCY IN ENGLISH |(University of Michigan)

Δίπλωμα γαλλικών: DELF1 ενότητες A1,A2, A3, A4 και DELF2 ενότητα A5

## **ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**08/09/2010-1/11/2011** Ειδικευόμενη ιατρός Παθολογίας (στα πλαίσια της ειδικότητας της νευρολογίας) στο Γ.Ν.Λευκάδας

**08/12/2011-21/10/2013** Ειδικευόμενη ιατρός Νευρολογίας στο Γ. Ν. Τζάνειο

**09/06/14-05/08/14** Junior Specialist Doctor στο Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK στη Νευρολογική Κλινική

**21/08/14-03/02/15** Junior Specialist Doctor στο Queen Elizabeth Hospital Birmingham UK στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών

**11/2015-05/2018** Συμμετοχή στο κλινικό και επιστημονικό έργο του Ιατρείου Κινητικών διαταραχών Γ. ΓΝΑ Γεννηματάς

**03/06/2015-21/05/2018** Ειδικευόμενη ιατρός Νευρολογίας στο Γ. ΓΝΑ Γεννηματάς

**15/06/2018 έως σήμερα** Επικουρική νευρολόγος στο ΓΝ Τζάνειο

## **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ**

Συμμετοχή στο διήμερο εκπαιδευτικό σεμινάριο «ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ IBM SPSS STATISTICS:ΒΑΣΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ» του υπολογιστικού κέντρου του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (3-4 Ιουνίου 2013)

**ALS provider** (European Resuscitation Council ALS provider course) 16-17 Νοέμβρη 2013, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Συμμετοχή στο Educational courses in Biostatistics and Epidemiology της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιαγγειακής Έρευνας (4 Απριλίου 2015)

Εκπαιδευτικές ημερίδες εγκεφαλικών επεισοδίων 2015-2016 Αθήνα (30CME)

Εκπαιδευτικές ημερίδες εγκεφαλικών επεισοδίων 2016-2017 Αθήνα (16 CME)

10<sup>th</sup> MDS-ES Summer School for Young Neurologists Marburg, Germany July 21-23, 2017

Πενθήμερο εκπαιδευτικό σεμινάριο Ηλεκτρομυογραφίας 29/11-03/12 2017 (36CME)

### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

19<sup>th</sup> European Stroke Conference, Barcelona, Spain, 25-28 May 2010

20<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Berlin, Germany, June 19-23, 2016 (20.5 AMA PRA Category 1 Credits)

1<sup>st</sup> Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, June 20-23, 2015 (attendance of teaching course interventions in neurocritical care-level2)

27<sup>th</sup> European Stroke Conference 11-13 April 2018, Athens, Greece

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**Σφυροβραχιόνιος δείκτης: ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.** Α. Σκαφίδα, Π. Σάββαρη, Α.Βέμμου, Α.Μέλλου, Ι.Ζαφειρίου, Κ.Ψυχογιός, Κ.Βέμμος. Μονάδα Οξέων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Ιωάννινα, 13-16 Οκτωβρίου 2010 *Περίληψεις Ελληνικής Επιθεώρησης Αθηροσκλήρωσης, σ.20*

**Πρώιμη και απώτερη έκβαση ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω αθηροσκληρωτικής νόσου.** Α. Βέμμου, Α. Σκαφίδα, Π. Σάββαρη, Α. Μέλλου, Κ. Ψυχογιός, Κ. Βέμμος 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, Ιωάννινα, 13-16 Οκτωβρίου 2010 *Περίληψεις Ελληνικής Επιθεώρησης Αθηροσκλήρωσης, σ.113*

**Σύγχρονες τάσεις στη χορήγηση αντιθρομβωτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας στην κοινότητα και σε μια πανεπιστημιακή κλινική.** Π. Σάββαρη, Α. Βέμμου, Δ. Χιώτης, Ι. Ζαφειρίου, Α. Σκαφίδα, Ε. Κορομπόκη, Κ. Βέμμος 36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 4-8 Μάιος 2010 *Περίληψεις 36ου Ετήσιου Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου, σ. 78*

**Εκτίμηση του κόστους ενδονοσοκομειακής περίθαλψης ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε μονάδα εγκεφαλικών** Κ. Ψυχογιός, Δ. Παππά, Π. Σάββαρη, Α.

Βέμμου, **A. Σκαφίδα**, Σ. Σκαλίδη, Δ. Χιώτης, Κ. Βέμμος 36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 4-8 Μάιος 2010 *Περίληψεις 36ου Ετήσιου Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου*, σ. 77

**Η επίδραση της παχυσαρκίας στη θνησιμότητα μετά από πρωτοεμφανισθέν οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: το παράδοξο φαινόμενο της παχυσαρκίας.** Π. Σάββαρη, Σ. Σκαλίδη, Α. Βέμμου, **A. Σκαφίδα**, Κ. Τζανετάκος, Α. Κουνάλη, Κ. Βέμμος 36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 4-8 Μάιος 2010 *Περίληψεις 36ου Ετήσιου Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου*, σ. 77

**Αντιμετώπιση οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε πανεπιστημιακά και μη πανεπιστημιακά νοσοκομεία στην Ελλάδα** Σ. Βασιλοπούλου, **A. Σκαφίδα**, Ι. Κούζη, Α. Τερέντιο, Π. Σάββαρη, Α. Βέμμου, Μ. Γρύλια, Σ. Φιλιποπούλου, Σ. Μαρούση, Π. Σταθόπουλος, Κ. Ψυχογιός, Ι. Πλατύς, Μ. Σάλιαρης, Ν. Κομιτόπουλος, Κ. Μπακαλάκου, Κ. Μακαρίτσης, Κ. Βέμμος 36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 4-8 Μάιος 2010 *Περίληψεις 36ου Ετήσιου Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου*, σ. 77

#### **Μηνιγγίτιδα από Streptococcus Bovis**

Αλμυρούδη Μ, Κοννάρη Κ, Καρλής Γ, **Σκαφίδα Α**, Μάγκας Ν, Αρμένη Ε. Β Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Σισμανόγλειο", Αθήνα

18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 18 -20 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα

**Οξεία εγκατάσταση αμφοτερόπλευρων θαλαμικών βλαβών: Παρουσίαση περιστατικού, διαφορική διάγνωση.** **Σκαφίδα Α**, Κρανιδιώτης Γ, Καλαιτζάκη Σ., Ρουσσοπούλου Α., Κίντος Β., Ράλλης Δ., Κατσουλάκου Σ. 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων.

**Αιφνίδια πτώση άρκου ποδός συνεπεία γαγγλιακής κύστης στον αυχένα της περόνης.** **Σκαφίδα Α**, Αλεξόπουλος Γ, Ρουσσοπούλου Α, Καλαιτζάκη Σ, Κίντος Β, Ράλλης Δ, Κατσουλάκου Σ, Κούτρα Ε. 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων.

**Numb chin syndrome: Η αθώα εκδήλωση μίας σοβαρής υποκείμενης νόσου.** Καλαιτζάκη Σ, Ρουσσοπούλου Α, **Σκαφίδα Α**, Κίντος Β, Ράλλης Δ, Κατσουλάκου Σ, Αρβανίτης Μ, Λιναρδάκη Γ, Αντωνόπουλος Σ. Νευρολογικό Τμήμα ΓΝΠ Τζάνειο, Β' Παθολογική Κλινική ΓΝΠ Τζάνειο. 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων.

**Εγκεφαλικές μεταστάσεις από σάρκωμα Ewing σε ενήλικα ασθενή.** Κίντος Β.1, Σπυριδάκης Φ.2, **Σκαφίδα Α.1**, Καρακώστα Α.3, Πετσάνας Α.2, Ζήξη-Σερμπετζόγλου Α.4, Παρασκευαΐδης Μ.5, Κατσουλάκου Σ.1, Ράλλης Δ.1. 1.ΓΝΠ «Τζάνειο», Νευρολογική

Κλινική, 2 ΓΝΠ «Τζάνειο», Νευροχειρουργική Κλινική, 3 ΓΝ Νίκαιας «Αγίος Παντελεήμων», Παθολογοανατομικό τμήμα 4 ΓΝΠ «Τζάνειο», Παθολογοανατομικό Τμήμα, 5 ΕΑΝΠ «Μεταξά», Β ΑΚΘ, Ογκολογικό Τμήμα.

#### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**The direct hospital cost of stroke in an acute stroke unit in Greece** K. Psychogios, K. Spengos, D. Pappa, P. Savvari, A. Vemmou, **A. Skafida**, K. Vemmos 19th European Stroke Conference 2010, 25-28 May, Barcelona Spain *Abstract book of the European Stroke Conference 2010, p. 194*

**The effect of obesity on mortality after acute first-ever stroke: the obesity stroke paradox?** G. Ntaios, P. Savvari, S. Skalidi, A. Vemmou, **A. Skafida**, K. Spengos, K. Vemmos 19th European Stroke Conference 2010, 25-28 May, Barcelona Spain *Abstract book of the European Stroke Conference 2010, p. 54*

**Subcutaneous apomorphine reduces OFF time and dyskinesias and improves quality of life in Parkinson's disease (PD)-5 year follow-up of patients in Greece.** G.A.Tagaris, **A. Skafida**, D. Athanasopoulos, E. Trachani, S.Tsiara (Athens, Greece) 20<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2016 Berlin, Germany. *Abstract 1881 p121*

**In-hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature predict stroke mortality.** **A. Skafida**<sub>1</sub>, E. Vemmou<sub>1</sub>, G. Georgiopoulos<sub>1</sub>, I. Nikolakopoulos<sub>1</sub>, K. Spengos<sub>2</sub>, K. Takis<sub>3</sub>, E. Korompoki<sub>2</sub>, K. Vemmos<sub>1</sub>, 27<sup>th</sup> European Stroke Conference 11-13 April 2018, Athens, Greece. *Abstract ID:329, Programme ID:P 068.*

#### **AUDIT**

Lefkas Stroke Registry. Compliance with guide-lines in management and treatment of strokes. **Skafida Anastasia**, Oikonomou Dimitris. February 2012.

#### **ΑΡΘΡΑ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

Dimitrios Rallis, **Anastasia Skafida**, Georgios Alexopoulos, et al, Clinical Reasoning: a 51 year old woman with acute foot drop. *Neurology 2015;84:e48-e52.*

**A.Skafida**, A.Mitrakou, G.Georgiopoulos, M.Alevizaki, K.Spengos, K.Takis, G.Ntaios, C.Thomadakis, K.Vemmos. In-hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature

predict outcome in patients with acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal* 2018, Vol. 3(2) 174–184.

KatsiV<sup>1</sup>, Georgiopoulos G<sup>1</sup>, **Skafida A**<sup>2</sup>, Oikonomou D<sup>3</sup>, Klettas D<sup>1</sup>, Vemmos K<sup>2,4</sup>, Tousoulis D. Noncardioembolic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Angiology* 2018 Jul 31:3319718791711.

#### **ΑΡΘΡΑ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**Σκαφίδα Αναστασία**, Αλμυρούδη Μαρία-Παναγιώτα, Βέμμος Κωνσταντίνος. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στους νέους, Heart Vessels and brain thrombosis and antithrombosis, τευχος 9, Απρίλιος 2014

**Σκαφίδα Αναστασία**; Κρυπτογενή εγκεφαλικά επεισόδια, Heart Vessels and brain thrombosis and antithrombosis, τεύχος 13, Απρίλιος 2015

#### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

Υποτροφία «Σπ. Δεληγιάννης» από Εταιρεία ΕΚΟ-ΕΛΔΑ ΑΒΕΕ για εισαγωγή στην Ιατρική Αθήνας κατά το Ακαδημαϊκό έτος 2002-2003.

1<sup>ο</sup> βραβείο στο διαγωνισμό ειδικευόμενων Νευρολογίας στα πλαίσια της διημερίδας νευρολογίας στρατιωτικών νοσοκομείων 1-2 Απριλίου 2016

Υποτροφία Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας ακαδημαϊκού έτους 2018-2019

Junior Travel Grant 2018 of the 27<sup>th</sup> European Stroke Conference and the European Stroke Research Foundation (April 13<sup>th</sup> 2018) for abstract: in hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature predict stroke mortality.

Στους γονείς μου, Γρηγόρη και Κυριακή

γιατί ότι είμαι το οφείλω σε κείνους

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:**

**Anastasia Skafida**<sup>1,2</sup>, Asimina Mitrakou<sup>1</sup> , Georgios Georgiopoulos<sup>1</sup> , Maria Alevizaki<sup>1</sup> , Konstantinos Spengos<sup>3</sup> , Konstantinos Takis<sup>4</sup> , George Ntaios<sup>5</sup> , Christos Thomadakis<sup>6</sup> and Konstantinos Vemmos<sup>1,7</sup>. In-hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature predict outcome in patients with acute ischaemic stroke. European Stroke Journal 2018, Vol. 3(2) 174–184

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:**

**A. Skafida**<sub>1</sub>, E. Vemmou<sub>1</sub>, G. Georgiopoulos<sub>1</sub>, I. Nikolakopoulos<sub>1</sub>, K. Spengos<sub>2</sub>, K. Takis<sub>3</sub>, E. Korompoki<sub>2</sub>, K. Vemmos<sub>1</sub>. In-hospital dynamics of glucose, blood pressure and temperature predict stroke mortality. P068 27<sup>th</sup> European Stroke Conference 11-13 April 2018, Athens

## ΠΡΙΝ ΤΟΝ ΠΡΟΛΟΓΟ

Η πραγματοποίηση της μελέτης αυτής, αποτέλεσε για μένα ένα πρωτόγνωρο και δύσβατο μονοπάτι, από την πρώτη μου ουσιαστική επαφή με την κλινική ιατρική στον άγνωστο για μένα χώρο της έρευνας και της ανεξάντλητης ιατρικής βιβλιογραφίας. Αποτέλεσε ακόμα μια συγκινητική γνωριμία με τη σύγχρονη φροντίδα των ασθενών με οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ), απέναντι στη μηδενιστική αντίληψη ότι ελάχιστα μπορούμε να προσφέρουμε στους ασθενείς αυτούς. Η γνωριμία αυτή αποτέλεσε και το κίνητρο για μένα να εργαστώ αργότερα σε Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΜΑΕΕ) του εξωτερικού στο νοσοκομείο Queen Elizabeth του Birmingham εμπειρία για μένα πολύτιμη και αποκαλυπτική. Στην πορεία αυτή συνεργάστηκα με ανθρώπους στους οποίους οφείλω με ευγνωμοσύνη να αναφερθώ.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κ. Σπέγγο στο Αιγινήτειο, που με δέχτηκε χωρίς κανένα δισταγμό στο εξωτερικό ιατρείο ΑΕΕ του Αιγινήτειου, με εφοδίασε με εκπαιδευτικό υλικό και αποτέλεσε την πρώτη μου επαφή με τα ΑΕΕ. Ήταν ακόμα εκείνος που μου γνώρισε τον τότε υπεύθυνο και οργανωτή της ΜΑΕΕ του νοσοκομείου Αλεξάνδρα κο Κ. Βέμμο και αποτέλεσε στη συνέχεια μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της παρούσας διατριβής.

Η μελέτη αυτή δε θα ήταν εφικτή χωρίς την επιστημονική έγκριση και καθοδήγηση της επιβλέπουσας Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Ενδοκρινολογίας Α. Μητράκου καθώς και της Καθηγήτριας Ενδοκρινολογίας Μ. Αλεβιζάκη μέλους της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της παρούσας μελέτης, τις οποίες ευχαριστώ θερμά.

Θα ήθελα ακόμα να αναφερθώ στο βασικό συνοδοιπόρο μου στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης τον κο Κ. Βέμμο, Διευθυντή Παθολογίας ΕΣΥ, υπεύθυνο και οργανωτή της ΜΑΕΕ της Θεραπευτικής κλινικής του νοσοκομείου Αλεξάνδρα, που αποτέλεσε τη γενεσιουργό

αιτία της παρούσας διατριβής και παρέμεινε δίπλα μου σε όλη την πορεία της ως σταθερό σημείο αναφοράς και καθοδήγησης. Είχα την τύχη να βρεθώ κοντά του σχεδόν καθημερινά για ένα χρόνο παρακολουθώντας την ιατρική του σκέψη τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο, την πραγματική του αφοσίωσή στους ασθενείς και τους φροντιστές τους καθώς και συνολικά στην υπόθεση του ΑΕΕ στη χώρα, την αστείρευτη προσπάθεια εκπαίδευσης των νέων ιατρών που κατά καιρούς βρέθηκαν δίπλα του, στοιχείο που σπάνια συνάντησα στη μετέπειτα πορεία μου στα νοσοκομεία που εργάστηκα. Υπήρξε ακόμα για μένα παράδειγμα ήθους, σεμνότητας, εργατικότητας, συναδελφικότητας και ομαδικού πνεύματος. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω θερμά όλο το προσωπικό της ΜΑΕΕ της Θεραπευτικής κλινικής του νοσοκομείου Αλεξάνδρα για τη συνεργασία όλο το διάστημα της καθημερινής μου παρουσίας εκεί και ιδιαίτερα την τότε ειδικευόμενη παθολογίας στη Μονάδα Παρασκευή Σάββαρη, που ήταν για μένα παράδειγμα επιστημονικής κατάρτισης, αστείρευτης ενέργειας και συναδελφικότητας και έμαθα κοντά της πολλά.

Θα ήθελα ακόμα να αναφερθώ στην αμέριστη βοήθεια του επίκουρου καθηγητή Παθολογίας της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Γιώργου Ντάιου που με την επιμονή, την αισιοδοξία και την επιστημονική του κατάρτιση συνέβαλε καθοριστικά στην ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων καθώς στην τελική δημοσίευση της μελέτης.

Τέλος, η ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης δε θα ήταν εφικτή, χωρίς την πολύτιμη και σταθερή έως το τέλος βοήθεια του καρδιολόγου Γ.Γεωργιόπουλου επιστημονικού συνεργάτη στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα, στα ζητήματα βιοστατιστικής που ανέκυψαν κατά την ανάλυση των δεδομένων.

|                                                                                 |              |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....                                                                   | 4-5          |
| <b>Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                           |              |
| <b>1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΕΡΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ.....</b> | <b>6-16</b>  |
| Ορισμοί.....                                                                    | 6            |
| Επιδημιολογικά στοιχεία, τα ελληνικά δεδομένα.....                              | 7-8          |
| Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ισχαιμικού ΑΕΕ.....                                 | 9-10         |
| Ταξινόμηση.....                                                                 | 11           |
| Παράγοντες κινδύνου.....                                                        | 11-14        |
| Βιολογική ομοιόσταση στο οξύ ΑΕΕ.....                                           | 14-15        |
| Αντιμετώπιση στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων.....                   | 15-16        |
| <b>2. Η ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ..</b>              | <b>17-32</b> |
| Ισχαιμικό ΑΕΕ στους ασθενείς με ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη.....               | 19           |
| Υπεργλυκαιμία του stress.....                                                   | 20-21        |
| Υπεργλυκαιμία στους βαρέως πάσχοντες.....                                       | 22-24        |
| Υπεργλυκαιμία του stress στο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.....                      | 25           |
| Παθοφυσιολογία υπεργλυκαιμίας του stress στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.....             | 26-28        |
| Αποτελέσματα επιθετικής γλυκαιμικής ρύθμισης.....                               | 29-30        |
| Μεταβλητότητα της γλυκόζης .....                                                | 31           |

|                                                                            |              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Υπογλυκαιμία.....                                                          | 32           |
| <b>3. Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....</b> | <b>33-40</b> |
| Φυσιολογία αιμάτωσης του εγκεφάλου.....                                    | 33-36        |
| Διαταραχή της αυτορρύθμισης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.....                     | 34-36        |
| Η αρτηριακή υπέρταση στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ.....               | 37-38        |
| Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης .....                                      | 39           |
| Αντιμετώπιση αρτηριακής πίεσης στην οξεία φάση.....                        | 39-40        |
| <b>4. Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....</b>            | <b>41-45</b> |
| Η υπερθερμία στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.....                                    | 41-42        |
| Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....                                           | 43-44        |
| Αντιμετώπιση.....                                                          | 45           |
| <b>Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                     |              |
| <b>1. ΣΚΟΠΟΣ.....</b>                                                      | <b>46-47</b> |
| <b>2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>                                           | <b>48-52</b> |
| Καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, δεδομένων ιστορικού.....                 | 49           |
| Καταγραφή παραγόντων κατά τη νοσηλεία.....                                 | 50-51        |
| Κλινική εκτίμηση ασθενών.....                                              | 52           |
| <b>3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>                                          | <b>53-55</b> |

|                                                                                                                               |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>                                                                                                   | <b>56-67</b>   |
| Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με βάση τη θνητότητα στους 3 μήνες.....                                                         | 56-58          |
| Πολυπαραγοντική ανάλυση-Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες έκβασης,<br>διακριτική ανάλυση, επαναταξινόμηση του κινδύνου..... | 59-67          |
| <b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>                                                                                                       | <b>68-75</b>   |
| <b>6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT.....</b>                                                                                              | <b>76-79</b>   |
| <b>7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>                                                                                                   | <b>80-101</b>  |
| <b>8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>                                                                                                      | <b>102-105</b> |

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Οι εξελίξεις της τελευταίας 20ετίας έχουν αλλάξει ριζικά την αντιμετώπιση του Αγγειακού Εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Η δυνατότητα που παρέχουν οι σύγχρονες τεχνολογίες (MRI/MRA, CT/CTA, Transcranial Doppler) για εύκολη, γρήγορη και λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου και της κατάστασης των αγγείων, η δυνατότητα χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης, οι νέες τεχνικές για την ενδαγγειακή αφαίρεση των θρόμβων και η ανάπτυξη των Μονάδων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΜΑΕΕ) έχουν πολλαπλασιάσει την ικανότητά μας για ακριβή διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία, με αποτέλεσμα να περιορίζονται κατά πολύ πλέον οι καταστροφικές συνέπειες της νόσου. Έχουν ακόμα αναδείξει την οξεία φάση του ΑΕΕ ως κρίσιμη περίοδο για τη διάσωση εγκεφαλικού ιστού και την έκβαση του επεισοδίου.

Η οξεία φάση του ΑΕΕ συνοδεύεται από διαταραχές στη φυσιολογική ομοιόσταση και περιλαμβάνει μεταβολές στο σάκχαρο, την αρτηριακή πίεση (ΑΠ), και τη θερμοκρασία. Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης στις ΜΑΕΕ έχει σχετιστεί με καλύτερη έκβαση και η διαταραχή των κύριων τροποποιήσιμων φυσιολογικών παραγόντων έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας θνητότητας και αναπηρίας.

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ καθώς φαίνεται να είναι καθοριστική για τις διεργασίες που διαδραματίζονται στην ισχαιμική ζώνη γύρω από το έμφρακτο και έχει σχετιστεί με χειρότερη πρώιμη και αψώτερη έκβαση, ιδιαίτερα στους ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ). Παρόλα αυτά, μία σειρά ερωτημάτων παραμένουν ανοιχτά, γύρω απ' τον ακριβή ρόλο της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, με το ερώτημα γύρω από το αν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έκβασης ή απλώς απάντηση του οργανισμού στο βιολογικό stress που αναπτύσσεται να παραμένει ανοιχτό.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στη γλυκόζη εισόδου, αν και σε σειρά περιορισμένων μελετών γύρω από την πορεία της γλυκόζης στην οξεία και υποξεία φάση, σημαντικότερο ρόλο στην έκβαση φαίνεται να έχει η εμμένουσα υπεργλυκαιμία, καθώς οι πρώτες μέρες νοσηλείας αποτελούν κρίσιμο διάστημα για τις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στην ισχαιμική ζώνη γύρω από το έμφρακτο. Επίσης άλλοι φυσιολογικοί παράμετροι της οξείας φάσης που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κακής έκβασης όπως η υπέρταση και ο πυρετός έχουν συστηματικά αγνοηθεί στις έως τώρα μελέτες για την υπεργλυκαιμία στο οξύ ΑΕΕ και δεν έχουν συνεκτιμηθεί σε κοινό μοντέλο επιβίωσης.

Η παρούσα διατριβή φιλοδοξεί να μελετήσει και να συνεκτιμήσει τη σχέση των κύριων φυσιολογικών παραγόντων της οξείας φάσης του ισχαιμικού ΑΕΕ (γλυκόζη, ΑΠ, θερμοκρασία) με την έκβαση, με βάση πολλαπλές μετρήσεις των παραμέτρων αυτών κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας.

Στόχος της αποτελεί να εμβαθύνει τη γνώση μας γύρω απ' το ρόλο της γλυκόζης σε σχέση με τις άλλες κύριες φυσιολογικές παραμέτρους (ΑΠ, θερμοκρασία) στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν είναι δυνατόν να οδηγήσουν στην καλύτερη διαχείριση των παραγόντων αυτών στην οξεία φάση, σημαντική πλευρά της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ

## **Α1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΠΕΡΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**

**Ορισμοί:** Σύμφωνα με τον μέχρι πρότινος ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ως ΑΕΕ ορίζεται κάθε κλινικό σύνδρομο, ταχέως αναπτυσσόμενο, που οδηγεί σε εστιακή ή και γενική απώλεια της εγκεφαλικής λειτουργίας πάνω από 24 ώρες, αγγειακής και μόνο αιτιολογίας (1, 2). Συμπεριλαμβάνει τα ισχαιμικά ΑΕΕ, την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Στο σύνολο των ΑΕΕ, τα ισχαιμικά αποτελούν τη μεγάλη πλειοψηφία (περίπου 80%) και σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα κριτήρια (2013) της ASA/AHA οι ορισμοί για τα ισχαιμικά ΑΕΕ έχουν διαμορφωθεί ως εξής (3):

**Έμφρακτο κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (ASA/AHA 2013):** ο κυτταρικός θάνατος στον εγκεφαλικό ιστό, το νωτιαίο μυελό ή τον αμφιβληστροειδή χιτώνα λόγω ισχαιμίας με βάση:

παθολογικά, απεικονιστικά ή άλλα αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας σε καθορισμένη περιοχή αγγειακής κατανομής; Ή κλινικά στοιχεία περιοχικής ισχαιμίας με βάση συμπτώματα διάρκειας  $\geq 24$  ωρών ή που οδηγούν ταχέως στο θάνατο και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη εμφανή αιτία πέραν της αγγειακής.

**Ισχαιμικό ΑΕΕ (ASA/AHA 2013):** επεισόδιο νευρολογικής διαταραχής λόγω εστιακού εμφράκτου στον εγκεφαλικό ιστό, το νωτιαίο μυελό ή τον αμφιβληστροειδή χιτώνα (με βάση τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν)

### **Επιδημιολογικά στοιχεία**

Το ΑΕΕ είναι μια νόσος που προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπων σε όλο τον κόσμο, με πολύ σοβαρές ατομικές, κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες. 15 εκατομμύρια ασθενείς το χρόνο παγκοσμίως παρουσιάζουν οξύ ΑΕΕ με 750,000 νέα περιστατικά ανά έτος στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη και ένα στα τέσσερα επεισόδια σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών (4).

Σύμφωνα με πρόσφατους υπολογισμούς αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου και την κυριότερη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως (4, 5). Ειδικότερα, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών αποβιώνει (150.000 θάνατοι το χρόνο αναφέρονται για τις ΗΠΑ) και το ένα τρίτο παραμένει με βαριά μόνιμη αναπηρία. Σημαντικά είναι και τα ποσοστά υποτροπής με έναν στους τρεις ασθενείς να εμφανίζει νέο επεισόδιο. Αποτελεί ακόμα τη δεύτερη πιο συχνή αιτία εμφάνισης άνοιας, τη συχνότερη αιτία εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων στους ηλικιωμένους και συχνή αιτία κατάθλιψης (4).

Σημαντικές διαφορές στην επίπτωση, τον επιπολασμό και τη θνητότητα παρατηρούνται από χώρα σε χώρα ή και από περιοχή σε περιοχή μέσα στην ίδια χώρα. Οι διαφορές αυτές στη γεωγραφική κατανομή αν και δεν έχουν ερμηνευτεί επαρκώς, πιθανολογείται πως οφείλονται, σε διαφορές στην κατανομή των παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα, σημαντικές διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα στη Δυτική και την Ανατολική Ευρώπη με τα υψηλότερα ποσοστά ΑΥ και άλλων παραγόντων κινδύνου να οδηγούν σε σοβαρότερη επίπτωση της νόσου Ανατολικά.

Στις αναπτυγμένες χώρες τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει βελτίωση στους επιδημιολογικούς δείκτες (πρόσφατα στις ΗΠΑ ανακοινώθηκε πτώση του ΑΕΕ στην 4<sup>η</sup> θέση ως αιτία θανάτου καθώς βρίσκεται πλέον μετά τον καρκίνο του πνεύμονα) (6). Παρόλαυτά αξίζει να κάνουμε δύο παρατηρήσεις: πρώτον ο επιπολασμός της νόσου μάλλον παραμένει σταθερός ή και αυξάνεται, καθώς αυξάνεται ο μέσος όρος του προσδόκιμου επιβίωσης (7). Δεύτερο και

ιδιαίτερα ανησυχητικό, αυξάνεται η επίπτωση της νόσου στις νεότερες ηλικίες (μεταξύ 20-64 ετών) (8, 9).

Το οικονομικό κόστος από τις άμεσες και μακροπροθεσμες επιπτώσεις της νόσου είναι τεράστιο και περιλαμβάνει το κόστος νοσοκομειακής νοσηλείας, συνεχιζόμενης παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας, ιατρικής αποκατάστασης καθώς και απουσίας από την εργασία των ατόμων με σοβαρή αναπηρία. Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά το «βάρος της νόσου» με όρους επίπτωσης στη δημόσια υγεία (burden of disease), υπολογισμένο ως χαμένα χρόνια υγιούς ζωής (Disability Adjusted Life Year's-DALYs), το ΑΕΕ κατατάσσεται στην τρίτη θέση (10). Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως το 3-4% των άμεσων δαπανών υγείας και κατά μέσο όρο το 0,3% του Ακαθαριστου Εγχώριου Προϊόντος μιας σειράς αναπτυγμένων χωρών ξοδεύεται για το ΑΕΕ ενώ στις ΗΠΑ το συνολικό ετήσιο κόστος ανέρχεται στα 38 δισεκατομμύρια δολάρια, και αναμένεται να φτάσει στα 96 δισεκατομμύρια το 2030 (11, 12).

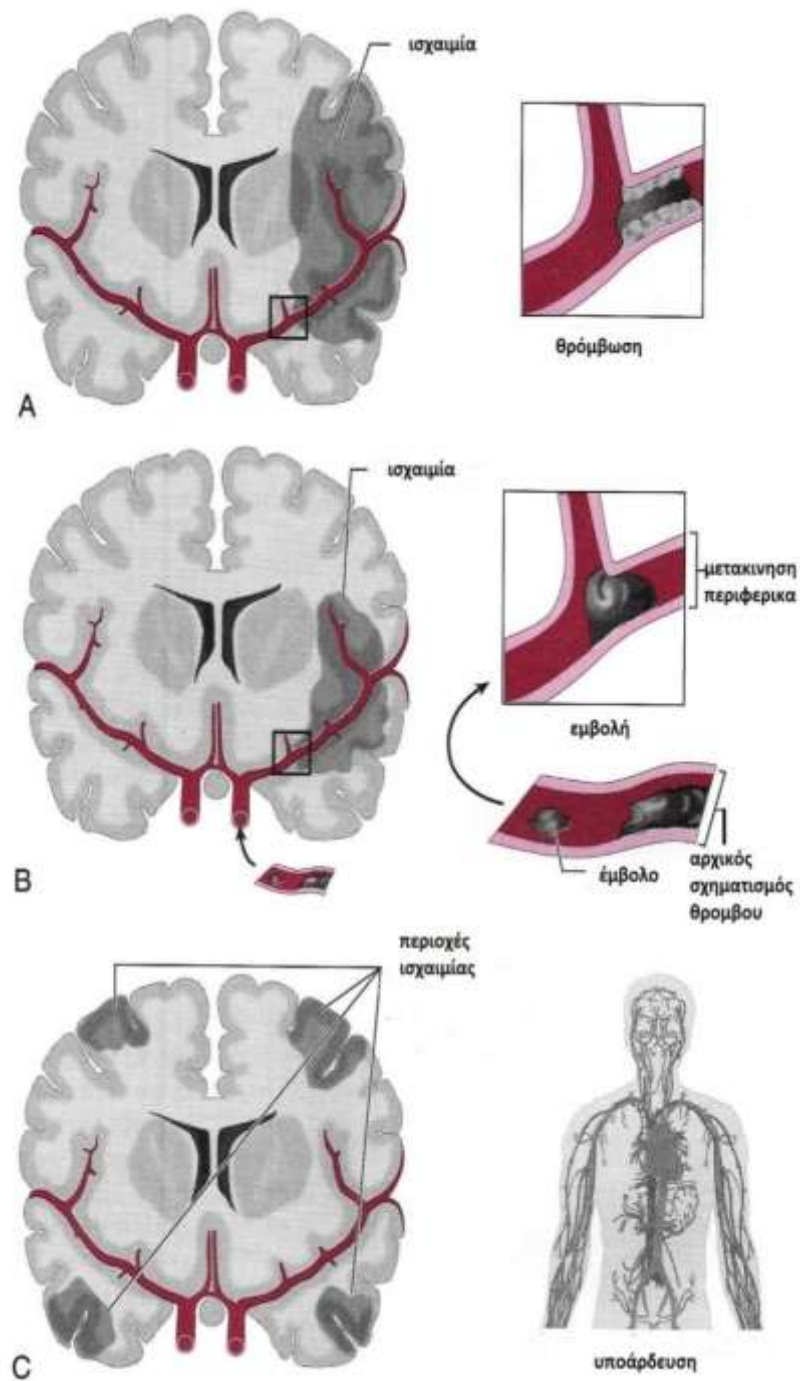
### **Τα ελληνικά δεδομένα**

Τα δεδομένα στην Ελλάδα δυστυχώς είναι ελάχιστα και ανεπαρκή. Βάσει των πιστοποιητικών θανάτων το 18% των Ελλήνων πεθαίνει από ΑΕΕ. Τα πιο αξιόπιστα στοιχεία που διαθέτουμε προέρχονται από την μελέτη (1993-1994) στο νομό Αρκαδίας (13) που δείχνει ότι η ετήσια συχνότητα ξεπερνά τις 250 νέες περιπτώσεις το χρόνο ανά 100000 πληθυσμού. Ένα χρόνο μετά, το 37% των ασθενών έχει πεθάνει, ενώ το 32% έχει βαριά μόνιμη ανικανότητα. Θα πρέπει συνεπώς να δεχθούμε ότι έχουμε τουλάχιστον 25.000-30.000 θύματα της νόσου ετησίως.

### Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ισχαιμίας

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ οφείλονται σε αποκοπή της αρτηριακής άρδευσης του εγκεφαλικού ιστού που οδηγεί σε νευρωνικό κυτταρικό θάνατο στο κέντρο της ισχαιμίας και οριακή νευρωνική βιωσιμότητα στην περιφερική ζώνη του εμφράκτου (penumbra). Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ισχαιμίας είναι (14):

- **Θρόμβωση:** διεργασία στένωσης και σταδιακά απόφραξης του αγγειακού αυλού λόγω βλάβης στο αγγειακό τοίχωμα ή επικάθηση θρόμβου με συχνότερη αιτία την αθηρωμάτωση. Σπανιότερες αιτίες που μπορεί να οδηγήσουν σε απόφραξη του αγγειακού αυλού αποτελούν η ινομυωματώδης δυσπλασία, η αγγειίτιδα, η αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας και η αγγειοσύσπαση.
- **Εμβολή:** απόφραξη από έμβολο καρδιογενούς (κολπική μαρμαρυγή, βαλβιδοπάθεια, θρόμβος ή όγκος στις καρδιακές κοιλότητες κτλ) ή αγγειογενούς αρχής (απόσπαση θρόμβου από αθηρωματικές βλάβες του καρωτιδικού, του σπονδυλοβασικού συστήματος ή του αορτικού τόξου). Σε έλλειμμα του μεσοκολπικού διαφράγματος μπορεί να παρατηρηθεί η λεγόμενη «παράδοξη» εμβολή με έμβολο από τη φλεβική κυκλοφορία. Σε σπανιότερες περιπτώσεις, αέρας, λίπος, μικροβιακό υλικό, ξένο σώμα ή καρκινικά κύτταρα μπορεί να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να προκαλέσουν απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών.
- **Υποάρδευση** του εγκεφάλου λόγω χαμηλής συστηματικής αρτηριακής πίεσης σε έδαφος καρδιακής ανεπάρκειας ή σοβαρής υπότασης άλλης αιτιολογίας.



**Εικόνα 1.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ισχαιμίας. Ανατύπωση και μετάφραση από L. Caplan's Stroke. A clinical approach. 4<sup>th</sup> edition. p27

## **Ταξινόμηση**

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη αιτιολογική ταξινόμηση των ισχαιμικών ΑΕΕ είναι η TOAST(15) σύμφωνα με την οποία κατατάσσονται σε:

- Αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων
- Καρδιοεμβολικά
- Νόσος μικρών αγγείων (κενοτοπιώδη)
- Άλλα αίτια
- ακαθόριστα αίτια (κρυπτογενή)

## **Παράγοντες κινδύνου**

Η προδιάθεση για εμφάνιση ΑΕΕ είναι από τις πιο σύνθετες και πολυπαραγοντικές. Πλειάδα παραγόντων κινδύνου έχει τεκμηριωθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για αθηρωματική νόσο και καρδιοεμβολή με αποτέλεσμα την εκδήλωση ισχαιμικού ΑΕΕ (4, 16, 17).

### **Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες**

**Φύλο:** Η επίπτωση του ΑΕΕ στο ανδρικό φύλο είναι 25-30% υψηλότερη ενώ οι άνδρες εμφανίζουν το πρώτο τους επεισόδιο σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τις γυναίκες. Ως προς την αιτία οι γυναίκες παρουσιάζουν συχνότερα καρδιοεμβολικά επεισόδια, ενδεχομένως λόγω του μεγαλύτερου προσδόκιμου επιβίωσης, ενώ στους άνδρες είναι συχνότερη η αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων και τα κενотоπιώδη έμφρακτα.

**Ηλικία:** Η επίπτωση του ΑΕΕ αυξάνεται με την ηλικία και ειδικότερα διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά τα 55 έτη.

**Φυλή:** η επίπτωση του ΑΕΕ και η θνητότητα από ΑΕΕ είναι μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή. Ως προς την αιτιολογία, στη λευκή φυλή παρατηρείται συχνότερα εξωκράνια αθηροσκλήρωση ενώ οι ενδοκράνιες στενώσεις είναι συχνότερες στη μαύρη φυλή και τους ασθενείς ισπανικής και ασιατικής καταγωγής.

**Γενετική προδιάθεση:** Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ. Ειδικότερα στους νέους ασθενείς, υπάρχουν κληρονομικές αρτηριοπάθειες που σχετίζονται με την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ (πχ. CADASIL, σύνδρομο Sneddon, νόσος του Fabry ή διαταραχές πήκτικότητας)

### **Τροποποιήσιμοι παράγοντες:**

**Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ):** Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας καθώς και το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ όλων των κατηγοριών. Παρουσιάζεται στο 80% των κενοτοπιδών εμφράκτων, στο 73% των αθηροθρομβωτικών, στο 62% των καρδιεμβολικών καθώς και στο 62% των κρυπτογενών ΑΕΕ. Η διατήρηση των τιμών της σε επίπεδα κάτω του 140/85 mmHg μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ και στεφανιαίων επεισοδίων.

**Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ):** Αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (κυρίως σε αθηροθρομβωτικά και κενοτοπιώδη), αν και η καλύτερη ρύθμιση των τιμών σακχάρου δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο. Στους ασθενείς με ΣΔ θα πρέπει να γίνεται επιθετικότερη ρύθμιση της ΑΠ σε τιμές < 130/80 mmHg ενώ η λήψη στατίνης μειώνει τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

**Δυσλιπιδαιμία:** Αν και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης τα στοιχεία για τη συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας με την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ δεν είναι επαρκή. Η εξαγωγή καθολικών συμπερασμάτων είναι δυσχερής λόγω της ετερογένειας των

παθοφυσιολογικών μηχανισμών και ενδεχομένως σχετίζεται με συγκεκριμένους υποτύπους της νόσου.

**Αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων (νόσος καρωτίδων, περιφερική αγγειοπάθεια):** Οι ασθενείς με αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ και καρδιαγγειακού θανάτου.

**Ισχαιμική καρδιοπάθεια:** Η στεφανιαία νόσος μοιράζεται πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου με το ισχαιμικό ΑΕΕ. Η παρουσία στεφανιαίας νόσου αποτελεί παράγοντα κινδύνου γενικευμένης αθηρωμάτωσης και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.

**Καπνισμα:** Διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ενώ μετά τη διακοπή του η πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ μειώνεται στο μισό.

**Υπερκατανάλωση αλκοόλ:** Αν και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά, η αυξημένη κατανάλωση (>60 g/day) αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού και αιμορραγικού ΑΕΕ. Ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου φαίνεται πως αποτελεί και η οξεία κατανάλωση οινοπνευματωδών.

**Έλλειψη φυσικής άσκησης:** Η φυσική άσκηση συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ και μειωμένη θνητότητα. Ειδικότερα η εντατική φυσική άσκηση φαίνεται να σχετίζεται με 27% χαμηλότερη επίπτωση της νόσου.

**Κακή διατροφή, παχυσαρκία:** Η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά. Παρ'όλα αυτά ο ρόλος της παχυσαρκίας ( $BMI \geq 25$ ) στο ισχαιμικό ΑΕΕ δεν είναι ξεκάθαρος. Ενώ περιγράφεται συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και συχνά συννοσηρότητα με ΑΥ και ΣΔ, υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν μια παράδοξη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και μειωμένης επίπτωσης και θνητότητας από ΑΕΕ.

**Κολπική Μαρμαρυγή (ΚΜ):** Αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καθώς το ρίσκο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ στους ασθενείς με ΚΜ είναι περίπου 3-4% το χρόνο. Το ρίσκο αυτό εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (πχ συννοσηρότητα με ΑΥ, ΣΔ, ΚΑ, ηλικία, παλαιό ΑΕΕ κτλ.) και διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς. Συνεπώς θα πρέπει να εκτιμάται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση το CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> score για την επίτευξη βέλτιστης αντιμετώπισης και την εκτίμηση της αναγκαιότητας λήψης αντιπηκτικής αγωγής.

### **Η βιολογική ομοιόσταση στο οξύ ΑΕΕ**

Η οξεία φάση του ΑΕΕ συνοδεύεται από διαταραχές στη φυσιολογική ομοιόσταση και περιλαμβάνει μεταβολές στην ΑΠ, το σάκχαρο και τη θερμοκρασία (18-20). Ειδικότερα, συνοδεύεται από αύξηση των τιμών της ΑΠ ακόμα και σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ΑΥ που στις περισσότερες περιπτώσεις σταδιακά ομαλοποιούνται, ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας ακόμα και σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό ΣΔ καθώς και ανάπτυξη υπερθερμίας. Οι μεταβολές αυτές έχουν σχετιστεί με κακή έκβαση αν και οι μέχρι τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης με τη χρήση αντιυπερτασικών, εντατικής ινσουλινοθεραπείας, ή θεραπευτικής υποθερμίας αντίστοιχα δεν έχουν αναδείξει όφελος. Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί και η συζήτηση γύρω απ' το αν αποτελούν απλώς αντίδραση στο stress του οργανισμού που αναπτύσσεται ή παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση παραμένει ανοιχτή.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η εντατική παρακολούθηση των φυσιολογικών παραγόντων και η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης στις Μονάδες Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων έχει σχετιστεί με καλύτερη έκβαση και η ρύθμιση των παραγόντων αυτών με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν διαμορφωθεί από τις έως τώρα μελέτες, αποτελεί κοινή πρακτική (21-23).

Η καλύτερη κατανόηση της σχέσης των φυσιολογικών παραμέτρων με την έκβαση στο οξύ ΑΕΕ είναι αναγκαία καθώς αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες με ενδεχομένως σημαντική προγνωστική αξία. Είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψιν ότι το οξύ ΑΕΕ αποτελεί μια πολύπλοκη παθοφυσιολογική διεργασία όπου κάθε φυσιολογική μεταβλητή αποτελεί κομμάτι ενός κοινού βιολογικού συστήματος με πιθανές συσχετίσεις και συνεργικές επιδράσεις (24). Ο σχεδιασμός νέων τυχαιοποιημένων μελετών με συνδυαστική ανάλυση των ανωτέρω παραμέτρων και της σχέσης τους με την έκβαση είναι αναγκαία καθώς από τις έως τώρα μελέτες, ο κάθε παράγοντας έχει μελετηθεί ξεχωριστά και δεν υπάρχουν στοιχεία γύρω από τη συνδυαστική τους επίδραση.

#### **Αντιμετώπιση στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΜΑΕΕ)**

Η κρισιμότητα της οξείας φάσης του ΑΕΕ για τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών σε συνδυασμό με τις εξελίξεις των τελευταίων 20 χρόνων στη διάγνωση και την αντιμετώπιση του ΑΕΕ, έχουν οδηγήσει σε ριζική αλλαγή της αντιμετώπισης της νόσου με βασική πλευρά την ανάπτυξη Μονάδων Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΜΑΕΕ). Η δυνατότητα που παρέχουν οι σύγχρονες τεχνολογίες (MRI/MRA , CT/CTA, Transcranial Doppler) για εύκολη, γρήγορη και λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου και της κατάστασης των αγγείων, η δυνατότητα χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης, οι νέες τεχνικές για την ενδαγγειακή αφαίρεση των θρόμβων και η ανάπτυξη των μονάδων εγκεφαλικών έχουν φέρει κυριολεκτικά «επανάσταση».

Ως Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων ορίζεται «ένα ξεχωριστό τμήμα του νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύονται οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ και στελεχώνεται από πολυδύναμη θεραπευτική ομάδα εξειδικευμένη στην αντιμετώπιση του ΑΕΕ» (25, 26).

Η νοσηλεία σε MAEE συνδέεται με μειωμένη θνητότητα, αναπηρία και ιδρυματοποίηση, μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και εμφάνιση ενδοноσοκομειακών επιπλοκών καθώς και με μειωμένα κόστη ενδοноσοκομειακής νοσηλείας (26, 27).

Ο λόγος της αποτελεσματικότητας των MAEE είναι πολυπαραγοντικός. Από την συστηματική ανασκόπηση των μελετών, είναι σαφές ότι τα οφέλη επιτυγχάνονται ανεξάρτητα από τη δομή, το περιβάλλον του τμήματος, τον συνδυασμό ή τη διαθεσιμότητα του ιατρικού ή νοσηλευτικού προσωπικού και του είδους της θεραπευτικής αγωγής. Η συντονισμένη προσέγγιση της πολυδύναμης ομάδας, που είναι κοινή σε όλες τις MAEE, διασφαλίζει την εφαρμογή αναγνωρισμένων πρωτοκόλλων αντιμετώπισης και οδηγεί σε ακριβή διάγνωση, κατάλληλες επεμβατικές πράξεις, εξατομικευμένη φροντίδα και λιγότερες δευτεροπαθείς επιπλοκές.

Ένας από τους παράγοντες που έχει σχετιστεί με την καλύτερη πρόγνωση, αν και τα αποτελέσματα από τις έως τώρα μελέτες είναι αμφιλεγόμενα, είναι η εντατική παρακολούθηση των φυσιολογικών παραμέτρων στην οξεία φάση (πχ. ΑΠ, κορεσμός οξυγόνου, θερμοκρασία, καρδιακή συχνότητα και ρυθμός) (21-23). Η παρακολούθηση αυτή εξασφαλίζει τη δυνατότητα καλύτερης ρύθμισης της βιολογικής ομοιόστασης των ασθενών (ρύθμιση της ΑΠ, αντιμετώπιση της υπερθερμίας και της υπεργλυκαιμίας), την πρόληψη ανάδειξη καρδιακών αρρυθμιών καθώς και την άμεση ιατρική παρέμβαση όπου χρειάζεται για την πρόληψη και αντιμετώπιση δευτερογενών επιπλοκών. Η συζήτηση γύρω από την ανάγκη εντατικής παρακολούθησης των φυσιολογικών παραμέτρων στην οξεία φάση παραμένει ανοιχτή καθώς έχει ισχυρό αντίκτυπο στον τρόπο οργάνωσης των MEE ως προς τον αριθμό του προσωπικού, της υλικοτεχνικής υποδομής και του κόστους. Κοινή πρακτική αποτελεί η μέτρηση ζωτικών σημείων τουλάχιστον ανά τέσσερις ώρες για όλους τους ασθενείς.

## **A2. Η ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

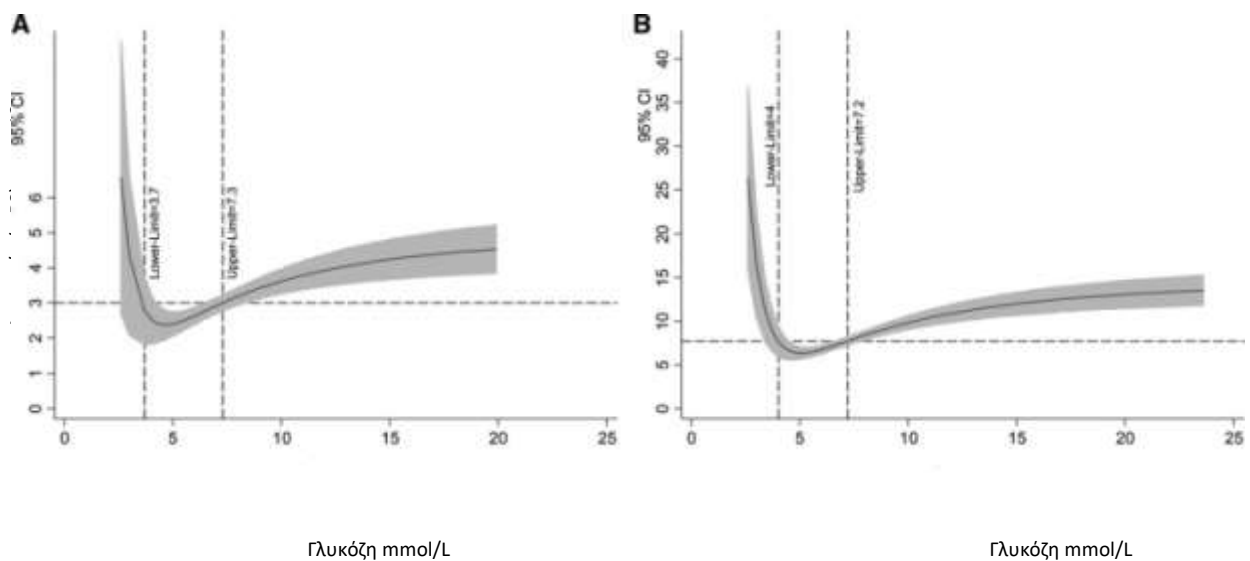
### **Η υπεργλυκαιμία στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρουσία και ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα μελέτες, υπεργλυκαιμία στην οξεία φάση εμφανίζεται στο 20-50% των ασθενών, σε όλες τις υποκατηγορίες ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Στους τελευταίους, που υπερβαίνουν το 50%, η υπεργλυκαιμία αποτελεί είτε έκφραση άγνωστου προϋπάρχοντα διαβήτη είτε αποτέλεσμα απάντησης του οργανισμού στο βιολογικό stress που αναπτύσσεται (**υπεργλυκαιμία του stress**) (28, 29).

Η υπεργλυκαιμία φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόιμη και απώτερη έκβαση ιδιαίτερα στους ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (30-34). Ειδικότερα, έχει συνδεθεί με υψηλότερη πρόιμη και απώτερη θνητότητα (35, 36) καθώς και με μειωμένη λειτουργική αποκατάσταση (j-καμπύλη) (**σχήμα 1**) (37). Σχετίζεται με χειρότερη έκβαση και αυξημένη εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος και αιμορραγικής μετατροπής σε εγκεφαλικά επεισόδια μεγαλύτερης νευρολογικής βαρύτητας, ιδιαίτερα σε έμφρακτα κατανομής μεγάλων αγγείων, με αυξημένο όγκο εμφράκτου στην MRI εγκεφάλου και συμμετοχή του φλοιού (38). Δε φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση στα κενотоπιώδη έμφρακτα, όπου η μέτρια υπεργλυκαιμία έχει σχετιστεί ακόμα και με καλύτερη πρόγνωση.

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και στην έκβαση μετά από τη χορήγηση θρομβόλυσης καθώς αποτελεί μαζί με την ηλικία, τη νευρολογική βαρύτητα του επεισοδίου και το χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη χορήγηση της θεραπείας, ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα (39-41). Συγκεκριμένα συνδέεται με μεγαλύτερη έκταση του εμφράκτου, μειωμένη νευρολογική αποκατάσταση και αυξημένα ποσοστά δευτεροπαθούς συμπτωματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

Αν και οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στη γλυκόζη εισόδου (42, 43), σε σειρά περιορισμένων μελετών γύρω από την πορεία της γλυκόζης τις πρώτες μέρες νοσηλείας, σημαντικότερο ρόλο στην έκβαση φαίνεται να έχει η εμμένουσα υπεργλυκαιμία των πρώτων ημερών νοσηλείας (44-46). Η υπεργλυκαιμία αυτή με διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που θα αναλυθούν παρακάτω, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα για τη διάσωση εγκεφαλικού ιστού στην περιφερική ισχαιμική ζώνη καθώς και για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς εγκεφαλικής βλάβης και περαιτέρω επιδείνωσης της νευρολογικής κατάστασης με την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και αιμορραγικής μετατροπής.



**Σχήμα 1.** Ανατύπωση από: G.Ntaios et al. J-Shaped Association Between Serum Glucose and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2010;41:2366-2370.

## **Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο στους ασθενείς με ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη**

Το ιστορικό ΣΔ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων ενώ οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν συχνά συννοσηρότητα με ΑΥ, δυσλιπιδαιμία και ΣΝ. Ειδικότερα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ΑΕΕ, με τους διαβητικούς ασθενείς να έχουν 2-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (30, 47, 48) ιδιαίτερα σε ηλικίες κάτω των 65 ετών και ειδικότερα στην ηλικιακή κατηγορία των 45-55 ετών (48). Συχνότερα είναι τα αθηροθρομβωτικά και τα κενотоπιώδη έμφρακτα (15-29% στις μελέτες GRASP και THIS) (49, 50) και ακολουθεί σημαντικός αριθμός καρδιοεμβολικών επεισοδίων καθώς ο ΣΔ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Σχετίζεται ακόμα με μεγαλύτερη συχνότητα σιωπηλών εμφράκτων γεγονός που συμβάλει στη μεγαλύτερη επίπτωση ανοικτής συνδρομής.

Μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ, το ιστορικό ΣΔ συνδέεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα της θρομβόλυσης, αυξημένη απώτερη θνητότητα, αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και χειρότερη λειτουργική αποκατάσταση (51).

Σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση ενδεχομένως διαδραματίζουν οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές της οξείας και χρόνιας υπεργλυκαιμίας στη μικροκυκλοφορία (εκφύλιση ενδοθηλιακών κυττάρων και περικυττάρων, πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών, αύξηση συσσώρευσης αιμοπεταλίων, πολλαπλασιασμός λείων μυικών κυττάρων των αγγείων) με αποτέλεσμα εκτεταμένη υποκείμενη αγγειοπάθεια τόσο στα μικρά όσο και στα μεγάλα ενδοκράνια και εξωκράνια αγγεία του εγκεφάλου καθώς και διαταραχές του αγγειακού ενδοθηλίου και της εγκεφαλικής αιματικής ροής.

### Υπεργλυκαιμία του stress

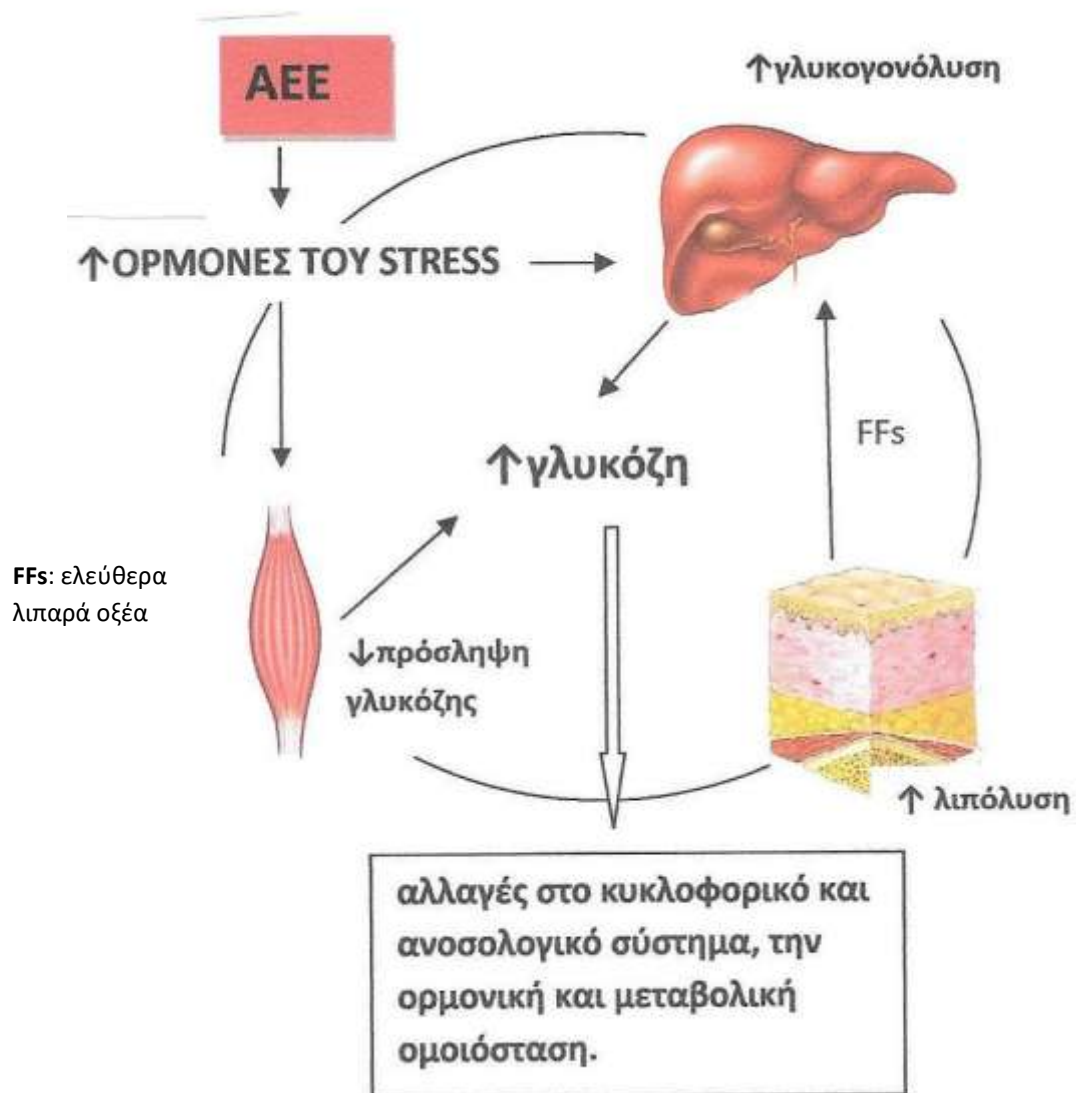
Η υπεργλυκαιμία του stress αναφέρεται στην **αύξηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, απουσίας ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με σοβαρή νόσο** (βαρέως πάσχοντες που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ασθενείς με ΑΕΕ, ενδαρτηρεκτομή, ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, σήψη, τραύμα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ) Αποτελεί την απάντηση του οργανισμού στο βιολογικό stress που αναπτύσσεται, περιλαμβάνει αλλαγές στο κυκλοφορικό και ανοσολογικό σύστημα, την ορμονική και μεταβολική ομοιόσταση και αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό δείκτη (52).

Ειδικότερα περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-φλοιού επινεφριδίων και του συμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ορμονών του stress (κορτιζόλη, αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, γλυκαγόνη, βαζοπρεσσίνη αυξητική ορμόνη) στο αίμα που αποσκοπούν στη διατήρηση της κυκλοφορίας και της αιμάτωσης των ιστών. Τα υψηλά επίπεδα ορμονών του stress οδηγούν σε αυξημένη γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση, πρωτεόλυση και λιπόλυση καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Η απάντηση στο stress συνοδεύεται ακόμα από αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση με απελευθέρωση κυτταροκινών όπως παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) και ιντερλευκινών που ενισχύουν με τη σειρά τους την ινσουλινοαντίσταση.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη που αναπτύσσεται αποδίδεται στη συνδυασμένη επίδραση υψηλών επιπέδων ορμονών του stress, ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) και κυτταροκινών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Οδηγεί στην αδυναμία καταστολής της ηπατικής γλυκονεογένεσης και την αδυναμία πρόσληψης της γλυκόζης από τους

περιφερικούς ιστούς ενώ επάγει τη λιπόλυση και την αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγώντας τελικά σε ένα φαύλο κύκλο περαιτέρω υπεργλυκαιμίας.

**Εικόνα 2.**

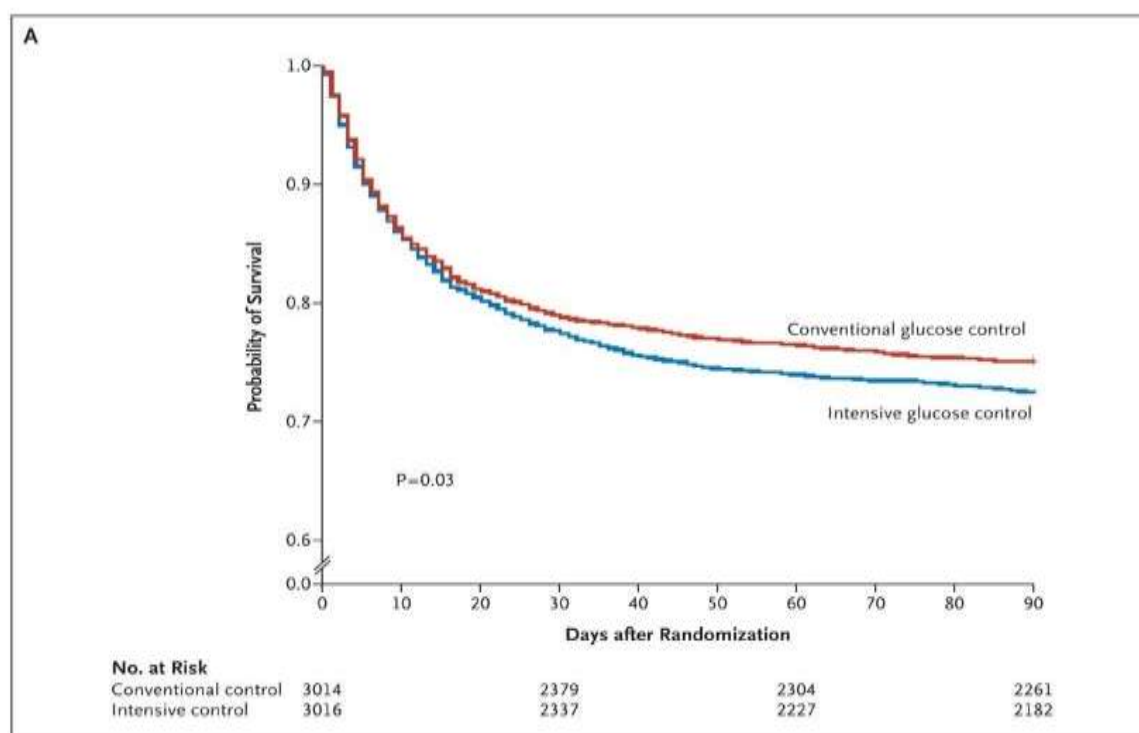


### Υπεργλυκαιμία στους βαρέως πάσχοντες

Η ευγλυκαιμία στους βαρέως πάσχοντες φαίνεται να συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση ανεξάρτητα από την ύπαρξη ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη. Ειδικότερα η υπεργλυκαιμία του stress έχει σχετιστεί με ανάπτυξη αυξημένων ενδονοσοκομειακών επιπλοκών καθώς και με αύξηση της θνητότητας (στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί συσχέτιση τύπου καμπύλης U) (53, 54). Η ανάπτυξη οξειδωτικού stress, η αυξημένη συστηματική φλεγμονώδης απάντηση, η διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης, η διαταραχή της πήξης και της ενδοθηλιακής λειτουργίας που τη συνοδεύουν, έχουν σχετιστεί με συχνότερη εμφάνιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, οργανική ανεπάρκεια, μειωμένη επούλωση τραύματος, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, και θρομβωτικά επεισόδια (53, 54).

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη επιθετικής ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας σε βαρέως πάσχοντες το 2001 στο Leuven του Βελγίου (Van den Berghe and colleagues) (55), περιελάμβανε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε χειρουργική μονάδα εντατικής θεραπείας, 63% των οποίων είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και ανέδειξε σημαντική μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας και νοσηρότητας εγκαινιάζοντας την επιθετική προσέγγιση της γλυκαιμικής ρύθμισης από την επιστημονική ιατρική κοινότητα στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, την αρχική αισιοδοξία σύντομα διαδέχθηκε προβληματισμός γύρω από τις δυσκολίες εφαρμογής ασφαλών πρωτοκόλλων εντατικής ινσουλinoθεραπείας, την ανάπτυξη υπογλυκαιμιών, την ανάγκη αυξημένης συχνότητας μετρήσεων και κατάλληλων συσκευών μέτρησης και παρακολούθησης των τιμών του σακχάρου.

Στις μελέτες που ακολούθησαν συμπεριλαμβανομένης και νέας μελέτης της ερευνητικής ομάδας του Leuven η επιθετική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας απέτυχε να αναδείξει όφελος. Ορόσημο αποτελεί η διεθνής προοπτική τυχαιοποιημένη μη τυφλή κλινική μελέτη NICE-SUGAR (σχήμα 2) (56) όπου 6.104 ασθενείς που θα έμεναν για περισσότερες από 3 ημέρες σε μονάδα εντατικής θεραπείας τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Μία ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας με γλυκαιμικό στόχο 80-108 mg/dl και μία ομάδα συμβατικής γλυκαιμικής ρύθμισης με στόχο <180mg/dL. Η αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης όχι μόνο δε βελτίωσε την έκβαση αλλά οδήγησε σε αύξηση της θνητότητας στις 90 ημέρες 27,5% vs 24,9% ( $p = 0,02$ ), περισσότερους θανάτους από καρδιαγγειακά συμβάματα και περισσότερες υπογλυκαιμίες 6,6% vs 0,5% ( $p < 0,001$ )



**Σχήμα 2.**

Ανατύπωση από: NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283– 1297

Από τις μελέτες και τις μεταανασυλύνσεις που ακολουθήσαν προκύπτει το κοινό συμπέρασμα ότι αν και η υπεργλυκαιμία στους βαρέως πάσχοντες σχετίζεται με φτωγή πρόγνωση, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν οδηγεί σε βελτίωση της έκβασης και προκαλεί συχνότερες υπογλυκαιμίες οι οποίες αναγνωρίζονται ως προγνωσητικός παράγοντας θνησιμότητας καθώς συνδέονται με μη αναστρέψιμη νευρική βλάβη, καρδιακές αρρυθμίες και ισχαιμία του μυοκαρδίου (57). Από τα έως τώρα δεδομένα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) και της ADA (American Diabetes association) για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους βαρέως πάσχοντες, συστήνεται εύρος τιμών γλυκόζης 140-180mg/dL(58).

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει τα πρωτόκολλα ινσουλινοθεραπείας που εφαρμόζονται να είναι βασισμένα σε τυποποιημένους αλγόριθμους συμφωνημένους από διεπιστημονική ομάδα που εμπλέκεται στη φροντίδα των ασθενών. Βασική προϋπόθεση ασφαλούς εφαρμογής αποτελεί ο κατάλληλος ανθρωπο-υλικοτεχνικός εξοπλισμός που θα εξασφαλίζει συχνές μετρήσεις γλυκόζης με δείγματα φλεβικού ή αρτηριακού αίματος και αποφυγή δειγμάτων τριχοειδικού αίματος, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας καθώς και η διακύμανση των τιμών της γλυκόζης παράγοντες που φαίνεται ότι οδηγούν σε κακή έκβαση.

### **Υπεργλυκαιμία του stress στο Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο (ΟΣΕ)**

Υπεργλυκαιμία εισόδου παρατηρείται στο 25-50% των ασθενών με ΟΣΕ και συνδέεται με άύξηση της πρώιμης και της αψότερης θνητότητας, καθώς και του κινδύνου ενδονοσοκομειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΔ. Ειδικότερα για τους ασθενείς με ΣΔ, τα επίπεδα των τιμών σακχάρου φαίνεται να σχετίζονται με καμπύλη τύπου U με τη θνητότητα αναδεικνύοντας τόσο την υπογλυκαιμία όσο και την υπεργλυκαιμία ως παράγοντες κακής έκβασης (59, 60).

Η υπεργλυκαιμία του stress στους ασθενείς με ΟΣΕ φαίνεται να προκαλεί διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου και αγγειακή φλεγμονή, ενώ συνδέεται με την ανάπτυξη υπερπηκτικής κατάστασης, ινσουλινοαντίσταση και μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από το μυοκάρδιο. Έχει σχετιστεί με μειωμένη επαναιμάτωση και ισχαιμική προετοιμασία, μειωμένη παράπλευρη κυκλοφορία και μεγαλύτερη έκταση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αυξημένα ποσοστά μετεμφραγματικής αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, αύξηση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης και παράταση του QT διαστήματος. Ακόμα, η αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων που τη συνοδεύει φαίνεται να σχετίζεται με κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες (59, 60).

Καθώς τα αποτελέσματα από τις έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης δεν έχουν αναδείξει όφελος της επιθετικής ινσουλινοθεραπείας στην έκβαση των ασθενών αυτών, έχει επικρατήσει στις κατευθυντήριες οδηγίες η χορήγηση ινсуλίνης σε τιμές σακχάρου >180mg/dL με προσοχή για την αποφυγή σοβαρών υπογλυκαιμιών (61).

## Παθοφυσιολογία υπεργλυκαιμίας του stress στο οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

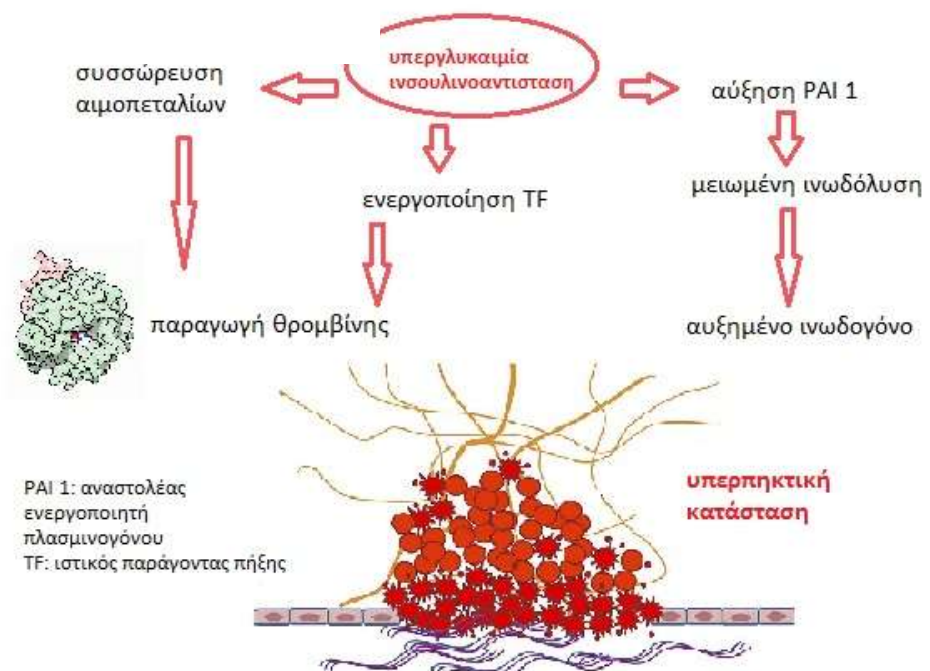
Ισχυρό είναι το ενδιαφέρον γύρω απ' τη δράση της υπεργλυκαιμίας στον εγκεφαλικό ιστό στο οξύ ΑΕΕ. Μέσω διαφόρων βιοχημικών μηχανισμών φαίνεται να συνδέεται τόσο με την έκταση όσο και με την εξέλιξη της βλάβης επηρεάζοντας την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος, τη δυνατότητα διάσωσης εγκεφαλικού ιστού γύρω απ' τη βλάβη καθώς και την αιμορραγική μετατροπή του εμφράκτου (62-65).

Παρακάτω αναφέρονται οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία επηρεάζει την εξέλιξη της εγκεφαλικής ισχαιμίας (62-64).

### **α) Υπερπηκτικότητα.**

Η υπεργλυκαιμία ενισχύει την παραγωγή συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης, την ενεργοποίηση του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα πήξης, και την αύξηση παραγωγής αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου, δυσχεραίνοντας τη διαδικασία επαναιμάτωσης της περιοχής που ισχαιμεί.

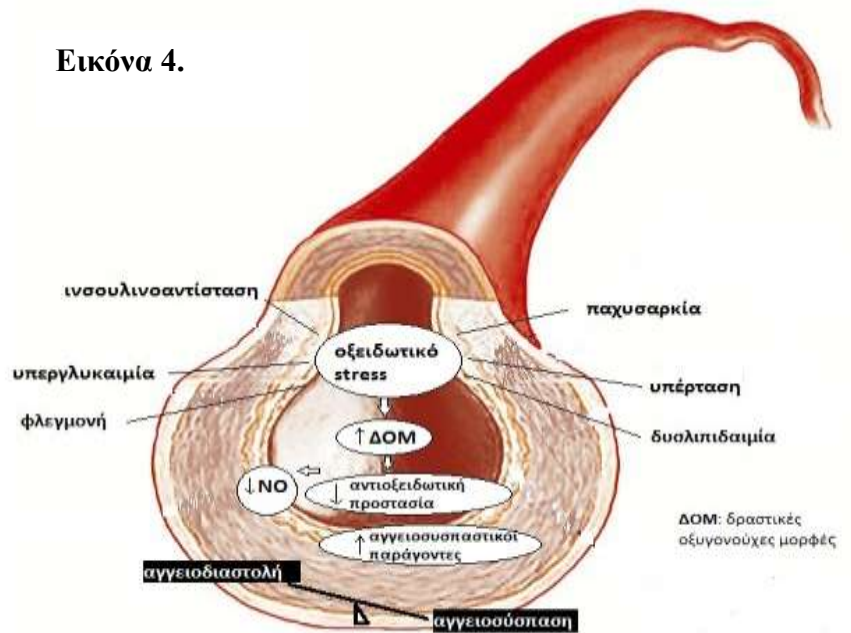
**Εικόνα 3**



β) **Αγγειοσύσπαση-  
ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.**

Η υπεργλυκαιμία και το επαγόμενο οξειδωτικό stress οδηγούν σε ανισορροπία μεταξύ παραγωγής του αγγειοδιασταλτικού NO και καταστροφής του, καθώς και σε αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών

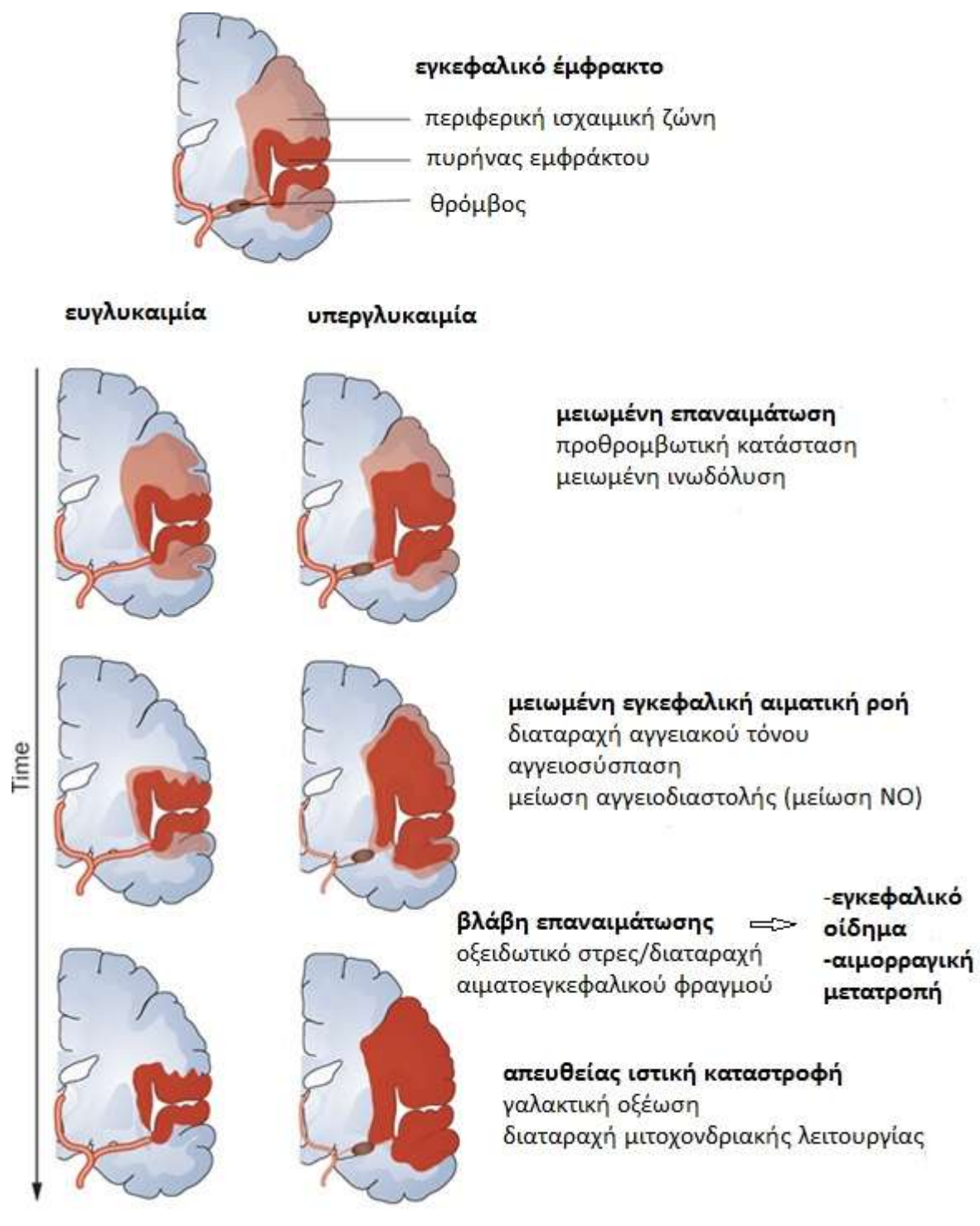
Εικόνα 4.



προσταγλανδινών και εικοσανοειδών. Οι παθοφυσιολογικές αυτές μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου, του αγγειακού τόνου και τελικά τη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Η υπερβολική απελευθέρωση ΕΛΟ από το λιπώδη ιστό συμβάλλει ακόμα στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

γ) **Διαταραχή αιματοεγκεφαλικού φραγμού και κυτταρικό οίδημα.** Το οξειδωτικό stress και η αυξημένη φλεγμονώδης απάντηση με τη διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και τη διήθηση του εγκεφαλικού ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα διαταράσσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν το λεγόμενο κυτταροτοξικό οίδημα στα κύτταρα του εγκεφαλικού ιστού.

δ) **Απευθείας νευροτοξική δράση.** Η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας καθώς και ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκεφαλικό ιστό που ισχαιμεί και προκαλεί συσσώρευση γαλακτικού οξέος, οδηγούν σε ενδοκυττάρια οξέωση, συσσώρευση ενδοκυττάρια ασβεστίου και κυτταρικό θάνατο.



**Εικόνα 5.** Ανατύπωση και μετάφραση από Kruyt ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. Nat Rev Neurol 2010;6(3):145-55.

## Αποτελέσματα επιθετικής γλυκαιμικής ρύθμισης με σχήμα εντατικής ινσουλinoθεραπείας

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ανακύπτει ο προβληματισμός για την επίδραση της μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης στην οξεία φάση στην έκβαση των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και υπεργλυκαιμία.

Τα στοιχεία από τις έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες γύρω από το πιθανό όφελος της επιθετικής αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ είναι ελλιπή. Ειδικότερα η μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη GIST-UK (2007) (66) που εξέτασε την ελάττωση των τιμών γλυκόζης με τη χορήγηση διαλύματος γλυκόζης, καλίου και ινσουλίνης, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού σε 933 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ δεν ανέδειξε καμιά διαφορά στη θνησιμότητα ή στο βαθμό αναπηρίας των ασθενών με ήπια έως μέτρια αύξηση των τιμών γλυκόζης (ενδιάμεση τιμή 137 mg/dl). Το θεραπευτικό αυτό σχήμα αποδείχτηκε δύσχρηστο και σχετίστηκε με επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Καθώς οι έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες (GIST, THIS, GRASP, INSULINFARCT) (49, 50, 66-68) απέτυχαν να αναδείξουν όφελος της επιθετικής ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ, το ερώτημα για το αν η υπεργλυκαιμία αυτή αποτελεί αθώο δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου ή μεσολαβητή που προσδιορίζει την κακή έκβαση παραμένει ανοιχτό. Οι κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται σε δεδομένα παρατήρησης και απόψεις ειδικών, και συστήνουν τη χορήγηση ινσουλίνης σε τιμές σακχάρου >180mg/dL (Class IV, GCP, ESO guidelines 2008) (16) με επιθυμητό εύρος τιμών γλυκόζης 140-180mg/dL (Class IIa; Level of Evidence C-LD, ASA/AHA guidelines 2018) (69). Σύμφωνα με την ASA τιμές σακχάρου έως και 200mg/dL είναι ανεκτές ανάλογα με τη δυνατότητα του κάθε νοσοκομείου για ασφαλή εφαρμογή πρωτοκόλλου ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης. Συστήνεται ακόμα ενυδάτωση με χορήγηση φυσιολογικού ορού για το πρώτο 24ωρο και αποφυγή χορήγησης

διαλύματος γλυκόζης. Συχνές μετρήσεις του σακχάρου αίματος είναι αναγκαίες και ανάλογη προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης για την αποφυγή υπογλυκαιμίας.

Όπως είναι φανερό, μία σειρά ερωτημάτων παραμένουν ανοιχτά, γύρω απ' τον ακριβή ρόλο της υπεργλυκαιμίας στην εξέλιξη και την έκβαση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σημαντικές διαφωνίες παραμένουν γύρω από την παρακολούθηση, τις ιδανικές τιμές γλυκόζης και τη βέλτιστη μέθοδο επίτευξης των τιμών αυτών. Μελέτες γύρω απ' τα ερωτήματα βρίσκονται σε εξέλιξη, με σημαντικότερη τη μελέτη SHINE (70) που θα συγκρίνει τη συμβατική με την επιθετική ινσουλινοθεραπεία στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν θρομβόλυση.

Συμπερασματικά, από τα έως τώρα δεδομένα, στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, βασική προϋπόθεση για αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση παραμένουν τα ασφαλή πρωτόκολλα ινσουλινοθεραπείας, σχεδιασμένα από διεπιστημονική ομάδα του νοσοκομείου (διαβητολόγοι, διατροφολόγοι, νοσηλευτές και θεράποντες ιατροί) και προσαρμοσμένα στην ανθρωπο-υλικοτεχνική υποδομή των τμημάτων καθώς και στις συνθήκες θρέψης του κάθε ασθενή. Αναγκαίες κρίνονται οι τακτικές μετρήσεις τιμών σακχάρου με δείγμα αρτηριακού ή φλεβικού αίματος και αποφυγή δείγματος τριχοειδικού αίματος για την ελαχιστοποίηση επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

## **Μεταβλητότητα της γλυκόζης**

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συζήτηση που γίνεται τελευταία γύρω απ' το ρόλο της μεταβλητότητας της γλυκόζης. Σε πρόσφατες μελέτες έχει περιγραφεί ότι οι μεγάλες διακυμάνσεις στις τιμές της γλυκόζης ενισχύουν τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και αυξάνουν το οξειδωτικό stress περισσότερο από την εμμένουσα υπεργλυκαιμία, με αποτέλεσμα αγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η μεταβλητότητα της γλυκόζης φαίνεται ακόμα να σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και αναπηρία στους βαρέως πάσχοντες αλλά και στους ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη (71, 72). Έχει ακόμα σχετιστεί με αυξημένη συχνότητα σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μειωμένη επανασηραγγοποίηση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αγγειοπλαστική στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (73).

Αν και έχει συστηματικά αγνοηθεί στις έως τώρα μελέτες στο οξύ ΑΕΕ, σε αναδρομική μελέτη ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση η μεταβλητότητα της γλυκόζης το πρώτο 24ωρο παρουσίασε τάση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης με τη θνητότητα στους 3 μήνες (74). Καθώς η οξεία φάση του ΑΕΕ είναι μια δυναμική διεργασία κατά την οποία οι τιμές του σακχάρου μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικές διακυμάνσεις, η μεταβλητότητα της γλυκόζης θα μπορούσε να αποτελέσει μία περισσότερο αντιπροσωπευτική παράμετρο από τη γλυκόζη εισόδου που έχει ευρέως μελετηθεί και αποτελεί απλά μια χρονική στιγμή στην περίοδο της εξελισσόμενης εγκεφαλικής ισχαιμίας (75). Θα μπορούσε να συμβάλλει σε μια νέα προσέγγιση στα ανοιχτά ερωτήματα γύρω από ρόλο της γλυκόζης στο οξύ ΑΕΕ καθώς και στην κατανόηση των αρνητικών αποτελεσμάτων των μελετών επιθετικής αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας παρά την αδιαμφισβήτητη συσχέτισή της με κακή έκβαση.

## Υπογλυκαιμία

Η σοβαρή (συνήθως τιμές  $<47\text{mg/dL}$ ) ή παρατεταμένη υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα απ' το αυτόνομο καθώς και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (πχ επιληπτικές κρίσεις ή συμπτώματα που μιμούνται εγκεφαλικό επεισόδιο) και αν δε διορθωθεί άμεσα να οδηγήσει ακόμα και σε μόνιμη εγκεφαλική βλάβη. Σε πολλές περιπτώσεις τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα αποτελούν την πρώτη εκδήλωση ενώ οι ο ουδός εκδήλωσης των συμπτωμάτων διαφέρει ανά ασθενή και μετατοπίζεται προς τα πάνω σε ασθενείς με αρρύθμιστο διαβήτη.

Στο οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, αν και δεν απαντάται τόσο συχνά και συνήθως συνδέεται με τη λήψη αντιδιαβητικών σκευασμάτων, έχει συνδεθεί με κακή έκβαση. Έχει ακόμα περιγραφεί ότι τόσο οι υψηλές όσο και οι χαμηλές τιμές γλυκόζης στην οξεία φάση του ΑΕΕ συνδέονται με αύξηση της αναπηρίας, παρατήρηση που παριστάνεται γραφικά με καμπύλη μορφής J (**σχήμα 1**) (37).

Η υπογλυκαιμία σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ιδιαίτερα σε όσους παρουσιάζονται με επεισόδιο μεγάλης νευρολογικής βαρύτητας και διαταραχή του επιπέδου επικοινωνίας μπορεί εύκολα να διαλάθει της προσοχής. Θα πρέπει να διενεργούνται συχνές μετρήσεις σακχάρου για την αποφυγή υπογλυκαιμίας η οποία θα πρέπει άμεσα να διορθώνεται σε τιμές  $<50\text{mg/dl}$  (CLASS IV GCP, ESO 2008,  $<60\text{mg/dL}$  σύμφωνα με την ASA, *Class I*; Level of Evidence C) με iv dextrose ή έγχυση διαλύματος 10-20% γλυκόζης ( CLASS IV GCP, ESO guidelines 2008) Η από το στόμα χορήγηση σακχαρούχου διαλύματος έχει πιο αργή δράση και μπορεί να μην είναι εφικτή σε ασθενείς με δυσφαγία (16, 69).

### **Α3. Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

#### **Φυσιολογία αιμάτωσης του εγκεφάλου**

Το ΚΝΣ χρησιμοποιεί κυρίως γλυκόζη ως ενεργειακό υπόστρωμα και έχει υψηλή μεταβολική κατανάλωση O<sub>2</sub> (CMRO<sub>2</sub>) με αποτέλεσμα υψηλές απαιτήσεις σε οξυγόνο και γλυκόζη. Συνεπώς αν και ο εγκεφαλος των ενηλίκων αντιστοιχεί στο 2-3 % του σωματικού βάρους, δέχεται το 15-20 % της καρδιακής παροχής. Αύξηση των μεταβολικών απαιτήσεων του εγκεφάλου μεταβάλλει ανάλογα και την αιματική ροή (72,73,76).

#### **Αιματική εγκεφαλική ροή (CBF)**

Η ροή αίματος στα εγκεφαλικά αγγεία (Cerebral blood flow – CBF) ρυθμίζεται από τη σχέση μεταξύ της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου ( cerebral perfusion pressure – CPP) και της αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων (cerebrovascular resistance – CVR) και η φυσιολογική τιμή της είναι περίπου 50 ml/100 gr εγκεφαλικού ιστού/min:

$$CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

#### **Πίεση άρδευσης εγκεφάλου (CPP)**

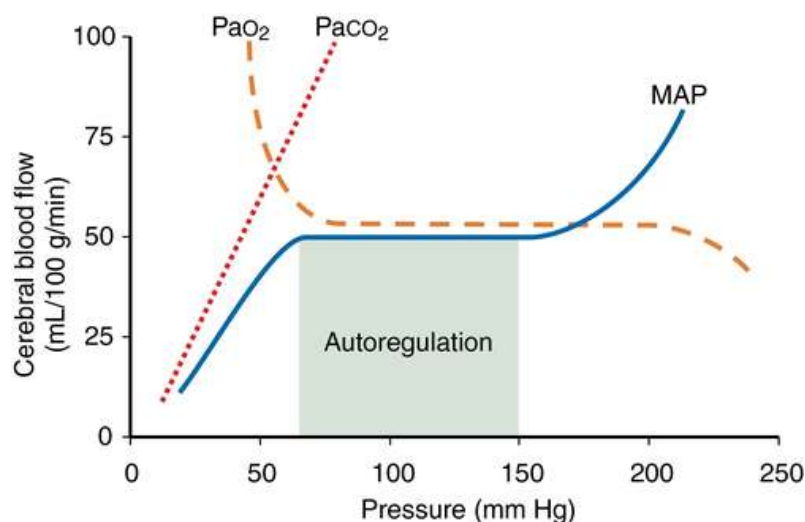
Η CPP αποτελεί την οδηγό δύναμη άρδευσης του εγκεφάλου, ορίζεται από τη διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) πλην την ενδοκράνια πίεση (ICP) και για υγιή εγκεφαλο, διατηρείται σταθερή. Μείωση της CPP μπορεί να προκληθεί από μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης ή από αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης (ICP).

$$CPP=MAP-ICP$$

### Αυτορρύθμιση εγκεφάλου

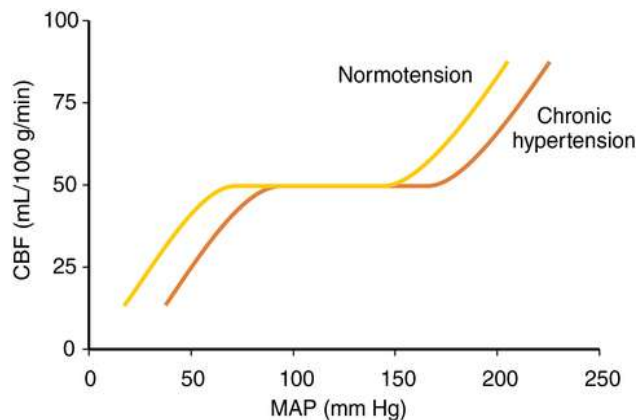
Αυτορρύθμιση είναι η ικανότητα του εγκεφάλου να διατηρεί σταθερή CBF ακόμα και σε μεγάλου εύρους μεταβολές της CPP (πχ υπόταση ή αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης) μέσω μεταβολών της CVR. Αύξηση της CPP προκαλεί αγγειοσυστολή (αύξηση της CVR) και μείωση προκαλεί αγγειοδιαστολή (μείωση της CVR) (77, 78).

Από τους παράγοντες που παρεμβαίνουν στη ρύθμιση των εγκεφαλικών αγγειακών αντιστάσεων για τον έλεγχο της CBF, η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ( $PaCO_2$ ) είναι ο πιο σημαντικός και η σχέση της με τη CBF είναι γραμμική για τιμές  $PaCO_2$  μεταξύ 20 και 80 mm Hg (79) (Σχήμα 3). Η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $PaO_2$ ) είναι ένας επιπλέον παράγοντας αν και επηρεάζει τη CBF (την αυξάνει) μόνο όταν πέσει κάτω από 50 mm Hg. Έτσι, τόσο η υπερκαπνία όσο και η υποξία μπορούν να αυξήσουν πολύ την ICP, αυξάνοντας τη CBF, ενώ η υποκαπνία μπορεί να μειώσει τη CBF κι έτσι και την ICP. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) ασκεί περιορισμένο έλεγχο στην εγκεφαλική κυκλοφορία με τη μέγιστη συμπαθητική διέγερση να ελαττώνει τη CBF μόνον κατά 20%.



**Σχήμα 3.** Ανατύπωση από: Faust's Anesthesiology Review, 4<sup>th</sup> edition by Michael J. Murray et al, Ch.42. Factors affecting cerebral blood flow.

Το φυσιολογικό εύρος της αυτορύθμισης είναι 60-150 mmHg μέσης αρτηριακής πίεσης ενώ εκτός αυτών των ορίων, η CBF μεταβάλλεται αναλόγως της MAP. Σε περιπτώσεις αυξημένης ICP η αιμάτωση του εγκεφάλου διατηρείται μέχρις ότου η ICP υπερβεί τα 30-40 mm Hg. Σε υψηλότερες ενδοκρανιακές πιέσεις προκαλείται ενεργοποίηση του αυτόνομου συστήματος με συνοδό αύξηση της MAP ώστε να διατηρηθεί η CPP (αντίδραση Cushing).



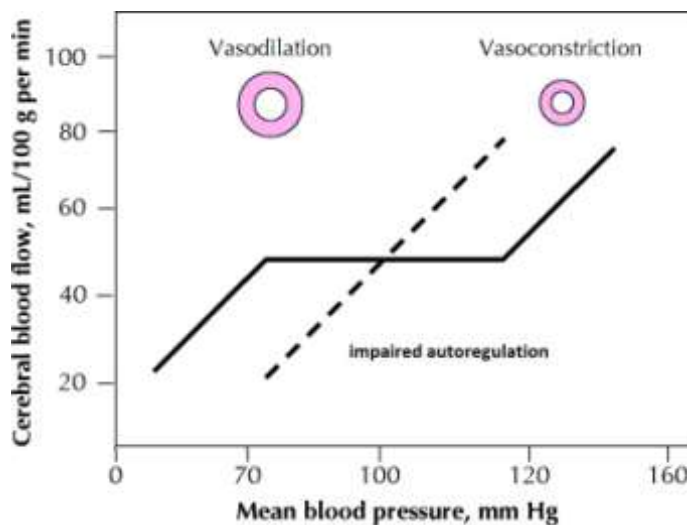
**Σχήμα 4.** ανατύπωση από Faust's Anesthesiology Review, 4<sup>th</sup> edition by Michael J. Murray, Ch.42. Factors affecting cerebral blood flow

Η χρόνια υπέρταση επιφέρει δομικές, αλλά και λειτουργικές, αιμοδυναμικές διαταραχές στα εγκεφαλικά αγγεία που σε βάθος χρόνου, αναπτύσσουν πάχυνση του μυϊκού χιτώνα των αρτηριών, κάτι που συνεπάγεται την αύξηση των αντιστάσεων και ως εκ τούτου, την αυτορρύθμιση της CBF προς υψηλότερες τιμές (μετατόπιση της καμπύλης αυτορρύθμισης προς τα δεξιά.) (77-79) (σχήμα 4)

### Διαταραχή της αυτορρύθμισης στο ισχαιμικό ΑΕΕ

Η ικανότητα για αυτορρύθμιση της CBF στον νευρικό ιστό που ισχαιμεί είναι μειωμένη και ο εγκεφαλικός ιστός είναι πιο ευάλωτος στις μεταβολές της MAP (σχήμα 5) με αποτέλεσμα η συστηματική αρτηριακή πίεση στο οξύ ΑΕΕ να είναι κρίσιμης σημασίας για την εξέλιξη του εμφράκτου.

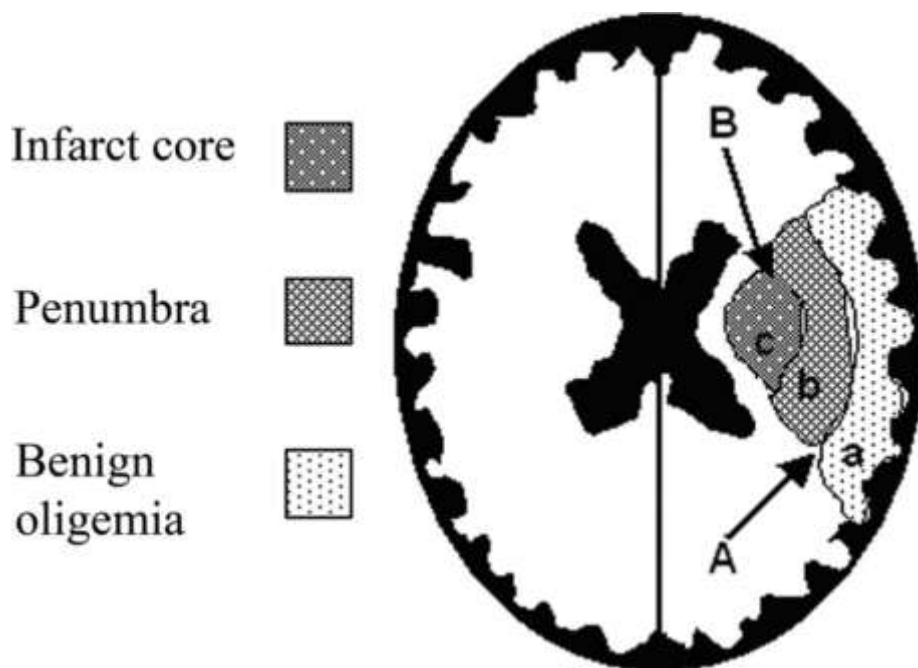
Ειδικότερα, υψηλές τιμές συστηματικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσουν σε υπέρμετρη αύξηση της CBF και ανάπτυξη νευρολογικών επιπλοκών με καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και εγκεφαλικό οίδημα, ενώ χαμηλές τιμές μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της CBF και αύξηση του μεγέθους και της σοβαρότητας της ισχαιμίας. Ειδικότερα, μόνιμη νευρωνική βλάβη επέρχεται, αν  $CBF < 10\text{--}15\text{ ml}/100\text{ gr}/\text{min}$ , ενώ για τιμές  $15\text{--}20\text{ ml}/100\text{ gr}/\text{min}$  η νευρωνική βλάβη μπορεί να είναι αναστρέψιμη (80).



**Σχήμα 5.** Ανατύπωση από Semplicini A, Calò L. Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: timing is everything. CMAJ. 2005 Mar 1; 172(5): 625–626.

## Η ισχαιμική περιφερική ζώνη

Με βάση μελέτες σε ζώα για τις παθοφυσιολογικές μεταβολές στον εγκεφαλικό ιστό στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ, κατά την απόφραξη μιας αρτηρίας δημιουργείται ο πυρήνας του εμφράκτου και η ζώνη περιφερικής ισχαιμίας (penumbra). Ο πυρήνας αποτελεί την περιοχή μη αναστρέψιμης νευρωνικής βλάβης ενώ η penumbra αποτελεί την περιοχή μειωμένης αιμάτωσης που περιβάλλει τον πυρήνα όπου οι νευρωνική βλάβη είναι δυνητικά αναστρέψιμη και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παράπλευρη ροή και άρα από τη CPP. Συνεπώς η μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης μπορεί μέσω της επακόλουθης μείωσης της CBF να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο του εγκεφαλικού ιστού στην κρίσιμη περιοχή της περιφερικής ισχαιμικής ζώνης (εικόνα 6) (81).



**Εικόνα 6.** Αναπαράσταση πυρήνα εμφράκτου (a), περιφερικής ισχαιμικής ζώνης (penumbra) (b) και ζώνης καλοήθους ολιγαϊμίας. Ανατύπωση από Bandera E et al. Cerebral Blood Flow Threshold of Ischemic Penumbra and Infarct Core in Acute Ischemic Stroke. A Systematic Review. Stroke 2006;37:13334-1339

## **Η αρτηριακή υπέρταση στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ**

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ( $>140/90$  όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας) στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ εμφανίζεται περίπου στο 80% των ασθενών και αποτελεί συχνό φαινόμενο ακόμα και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Στους περισσότερους φαίνεται να παρουσιάζει σταδιακά αυτόματη πτώση μέσα στις πρώτες δύο εβδομάδες νοσηλείας ενώ περίπου το 40% των ασθενών παραμένουν υπερτασικοί (82).

Η αύξηση αυτή είναι αποτέλεσμα συνδυασμού παραγόντων. Συμπτώματα, όπως επίσχεση ούρων με διατεταμένη ουροδόχο κύστη, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος, διέγερση, συνυπάρχον stress λόγω της εισαγωγής στο νοσοκομείο ευθύνονται συχνά για την υπάρχουσα υπέρταση και η αντιμετώπισή τους συμβάλλει σημαντικά στην επάνοδο της ΑΠ στο φυσιολογικό. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν είναι η παρουσία προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης, η υποξαιμία, το stress και η ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος ή προστατευτική αντίδραση στην αυξημένη ενδοκράνια πίεση και το εγκεφαλικό οίδημα για τη διατήρηση της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης (Cushing reflex) (83-86). Παρ'όλα αυτά η συζήτηση γύρω απ' το αν η αρτηριακή υπέρταση στην οξεία φάση του ΑΕΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα έκβασης ή απλό δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου παραμένει ανοιχτή.

Σύμφωνα με τις έως τώρα μελέτες αν και τα αποτελέσματα είναι ποικίλα και κάποιες φορές αντικρουόμενα (87), φαίνεται να σχετίζεται με κακή πρώιμη και αργότερη έκβαση, επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος και αιμορραγική μετατροπή ιδιαίτερα σε ασθενείς που έλαβαν θρομβολυτική αγωγή (2, 88-91). Ειδικότερα, τόσο οι χαμηλές (92) όσο και οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης έχουν σχετιστεί με αύξηση της θνητότητας, της αναπηρίας και της εμφάνισης νέου εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, σε πρόσφατες μελέτες η σχέση αρτηριακής πίεσης και έκβασης έχει περιγραφεί με καμπύλη σχήματος U ή J (93-95).

### **Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης στην οξεία φάση του ΑΕΕ**

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συζήτηση γύρω από το ρόλο της μεταβλητότητας της ΑΠ στο οξύ ΑΕΕ η οποία φαίνεται να αναγνωρίζεται ως πιθανός παράγοντας έκβασης και νέος στόχος θεραπευτικής παρέμβασης (96-99). Συγκεκριμένα, από τις έως τώρα μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση με αυξημένη θνητότητα και αναπηρία, ειδικότερα για τη μεταβλητότητα τις πρώτες ώρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων που είναι κρίσιμες για τη διάσωση της περιφερικής ισχαιμικής ζώνης. Οι διακυμάνσεις της ΑΠ έχουν ακόμα σχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μετά τη λήψη θρομβόλυσης. Πιθανώς ο εγκεφαλικός ιστός που ισχαιμεί, με τη χαμηλή δυνατότητα αυτορρύθμισης, είναι πιο ευάλωτος στις μεγάλες διακυμάνσεις της ΑΠ με αποτέλεσμα την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος σε απότομες αυξήσεις ή τη μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή και την επιδείνωση της ισχαιμίας σε απότομες μειώσεις. Η επίπτωση των διακυμάνσεων αυτών φαίνεται να εξαρτάται από το βαθμό διαταραχής της αυτορρύθμισης και να είναι συνεπώς μεγαλύτερη σε ασθενείς με μεγάλο μέγεθος εμφράκτου.

### **Αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ**

Παρά τη συσχέτιση της υψηλής ΑΠ με κακή έκβαση, οι έως τώρα κλινικές μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν όφελος από τη μείωση των τιμών της με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής (VENUS, CATIS, SCAST, COSSACS, Wang et al) (100-108). Η προσέγγιση της αντιμετώπισης της ΑΠ παραμένει συντηρητική καθώς δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν το όφελος από τη μείωση των τιμών της υπερβαίνει το συνοδό κίνδυνο μείωσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής και επιδείνωσης της ισχαιμίας.

Οι διαφορές στο μέγεθος του δείγματος, στα κριτήρια εισαγωγής, στη μέθοδο μέτρησης και τη διάρκεια παρακολούθησης της ΑΠ, οι διαφορές στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η χρήση διαφορετικών στατιστικών μεθόδων (με διχοτόμηση και χρήση διαφορετικών ορίων

τιμών) καθώς και η επιλογή διαφορετικών ανεξάρτητων μεταβλητών στην πολυπαραγοντική ανάλυση εξηγούν μερικώς τα διαφορετικά αποτελέσματα από τις έως τώρα μελέτες.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (ESO 2008, AHA/ASA 2018) (16, 69) συστήνεται προσεκτική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές ( $>220/120\text{mmHg}$ ) ή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, αορτικό διαχωρισμό ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (Class IV, GCP). Σύμφωνα με την AHA/ASA, μείωση της ΑΠ συστήνεται ακόμα σε συνοδό οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μετά από θρομβόλυση και εκλαμψία (69). Σε ασθενείς που λαμβάνουν θρομβόλυση θα πρέπει η ΑΠ να σταθεροποιείται σε τιμές  $<185/110$ . Συστήνεται ακόμα να αποφεύγεται η απότομη μείωση της ΑΠ (Class II, Level C) και θεωρείται δόκιμη η μείωση της ΑΠ κατά 15% το πρώτο 24ωρο νοσηλείας. Η χαμηλή ΑΠ λόγω υπογκαιμίας ή σχετιζόμενη με επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης θα πρέπει να διορθώνεται με χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών (Class IV GCP)

#### **Α4. Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

##### **Η υπερθερμία στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ**

Η εμφάνιση πυρετού αποτελεί σύνηθες φαινόμενο στην οξεία και υποξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ καθώς απαντάται στο 30-40% των ασθενών ιδιαίτερα σε επεισόδια αυξημένης νευρολογικής βαρύτητας και έχει ενοχοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας έκβασης (109-115). Αν και έχει σχετιστεί με αύξηση της θνητότητας και της αναπηρίας, αύξηση του μεγέθους του εμφράκτου και μειωμένα ποσοστά επαναιμάτωσης (116), από τις έως τώρα κλινικές μελέτες δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στον πυρετό και την έκβαση στο οξύ ΑΕΕ.

Η παρουσία υπερθερμίας θα μπορούσε να είναι απλός δείκτης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στην εγκεφαλική ισχαιμία, αποτέλεσμα άμεσης ισχαιμικής βλάβης του θερμορρυθμιστικού κέντρου του εγκεφάλου ή ένδειξη παρουσίας λοιμώξεων που συχνά επιπλέκουν το ΑΕΕ (αναπνευστικού, ουροποιητικού, θρομβοφλεβίτιδα) (117, 118).

Οι κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες με χρήση διαφόρων ορισμών, παραμέτρων και μεθόδων αξιολόγησης και στατιστικής ανάλυσης της υπερθερμίας και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ειδικότερα, περιλαμβάνουν τη μελέτη της πρώιμης (119) ή όψιμης (120) υπερθερμίας, της διάρκειας (121) και της πορείας (122) του πυρετού στην οξεία και υποξεία φάση σε σχέση με την έκβαση, με τη χρήση πολλές φορές διαφορετικών ορίων τιμών, γεγονός που περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και αφήνει αρκετά ερωτήματα αναπάντητα.

## Ενδοεγκεφαλική θερμοκρασία

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ανάπτυξης υπερθερμίας στην περιοχή της ισχαιμίας ενδοεγκεφαλικά. Η θερμοκρασία του εγκεφάλου είναι περίπου 1.5°C μεγαλύτερη από τη θερμοκρασία στο ορθό, ενώ στους ασθενείς με εγκεφαλική ισχαιμία η διαφορά αυτή φαίνεται να είναι μεγαλύτερη. Με την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών μέτρησης της θερμοκρασίας ενδοεγκεφαλικά παρατηρήθηκε αύξηση ιδιαίτερα στη περιοχή της penumbra χωρίς όμως ανάλογη άύξηση της θερμοκρασίας σώματος ή συσχέτιση με την έκβαση του ΑΕΕ (123-125). Η σημασία της παρατήρησης αυτής στην ανοιχτή συζήτηση γύρω από το ρόλο των αυξημένων τιμών θερμοκρασίας στο οξύ ΑΕΕ χρήζει περαιτέρω μελέτης.

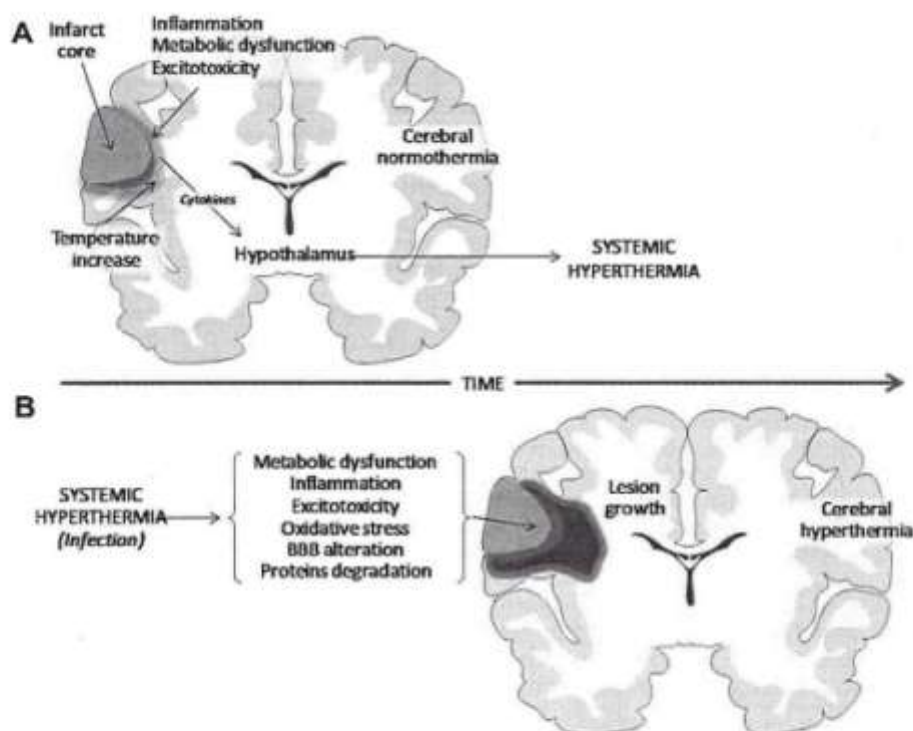


Fig. 2. Brain damage on ischemic stroke mediated by temperature. (A) In early stages, metabolic alterations, inflammation and excitotoxicity in the periphery of the infarct region lead to a local increase of brain temperature and, occasionally, hypothalamic stimulation and systemic hyperthermia. (B) In a later stage, infection related hyperthermia starts up molecular mechanisms that cause an increase of the ischemic lesion.

**Εικόνα 7** Ανατύπωση από Campos F. et al. Influence of temperature on ischemic brain: Basic and clinical principles. Neurochemistry International 60(2012)495-505.

## **Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

Σύμφωνα με τις πληροφορίες που έχουμε από εργαστηριακές μελέτες προκλητής ισχαιμίας σε ζώα έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της υπερθερμίας με αυξημένη έκταση εκφράκτου και αυξημένη θνητότητα, ενώ από τη διενέργεια πειραμάτων αναγνωρίζεται ότι ο θάνατος των νευρικών κυττάρων επηρεάζεται από τη θερμοκρασία ιδιαίτερα στην περιοχή της περιφερικής ισχαιμικής ζώνης μέσω διάφορων παθοφυσιολογικών μηχανισμών (117, 118).

### **Αύξηση μεταβολισμού:**

Η υπερθερμία αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό στον εγκεφαλικό ιστό που ισχαιμεί σε επίπεδο ATP, φωσφοκρεατίνης και CaM κινάσης II, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση γαλακτικού οξέος και την επιτάχυνση του κυτταρικού θανάτου.

### **Διεγερτοτοξικότητα:**

Η αποσταθεροποίηση κυτταρικών μεμβρανών και η αυξημένη απελευθέρωση των διεγερτικών αμινοξέων γλουταμικού και γλυκίνης στην υπερθερμία κατά την οξεία φάση της ισχαιμίας, οδηγεί σε διεγερτοτοξικότητα και νευρωνικό κυτταρικό θάνατο.

### **Διαταραχή αιματοεγκεφαλικού φραγμού:**

Η περισχαιμική υπερθερμία φαίνεται να οδηγεί σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και του «θερμοευαίσθητου» αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

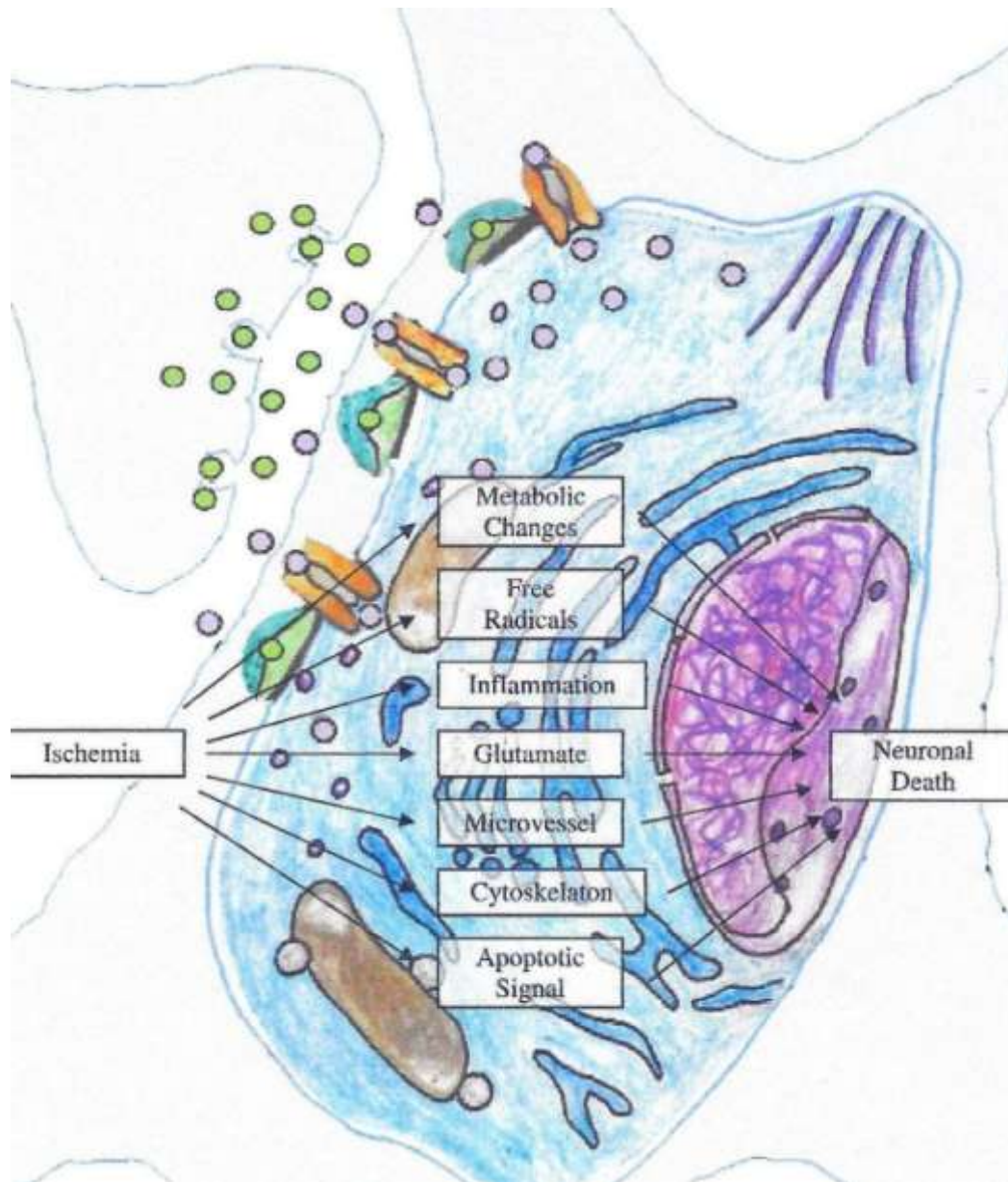
### **Οξειδωτικό stress:**

Η υπερθερμία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών και οξειδωτικό stress.

### **Αύξηση φλεγμονώδους απάντησης**

### Διαταραχή κυτταροσκελετού:

Η υπερθερμία προάγει δομικές διαταραχές του κυτταροσκελετού (πχ. διαταραχή στους μικροσωληνίσκους) με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο.



**Εικόνα 8.** Ανατύπωση από Wang CX et al. Hyperthermia exacerbates ischemic brain injury. Int J Stroke. 2009 Aug;4(4):274-84

## **Αντιμετώπιση**

Παρά τη συσχέτιση της υπερθερμίας με κακή έκβαση, δεν υπάρχουν έως σήμερα επαρκή δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες για το όφελος της θεραπευτικής υποθερμίας στο οξύ ΑΕΕ (126-128).

Παρά το ενδεχόμενο όφελος της θεραπευτικής υποθερμίας σε ζωικά μοντέλα με εγκεφαλική ισχαιμία (129, 130) αλλά και σε ασθενείς με υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια μετά από καρδιακή ανακοπή, οξεία τραυματική εγκεφαλική βλάβη και περιγεννητική ασφυξία, τα στοιχεία για το όφελος στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι ελλιπή. Παρόλα αυτά, ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη όπου η θεραπευτική υποθερμία μετά από θεραπεία επανασηραγγοποίησης φάνηκε να σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού οιδήματος και αιμορραγικής μετατροπής και καλύτερη πρόγνωση (131).

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (16) (ESO 2008) η παρουσία πυρετού (θερμοκρασία  $>37.5^{\circ}\text{C}$ ) στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση παρακεταμόλης (Class III, Level C) και θα πρέπει να οδηγεί το θεράποντα σε έλεγχο για πιθανή παρουσία λοίμωξης (Class IV, GCP). Η προφυλακτική χορήγηση αντιπυρετικών ή η πρόκληση υποθερμίας με φαρμακευτικά ή φυσικά μέσα δε συστήνεται. Παρ' όλα αυτά συστήνεται η πρόληψη της εμφάνισης πυρετού μέσω της ορθής αξιολόγησης της δυσφαγίας για την αποφυγή εισρόφησης, της αποφυγής ουρολοιμώξεων καθώς και ελκών κατάκλισης.

## **B1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η συζήτηση γύρω από το ρόλο της φυσιολογικής ομοιόστασης και τη βέλτιστη διαχείριση των κύριων τροποποιήσιμων φυσιολογικών παραγόντων (γλυκόζη, ΑΠ, θερμοκρασία) στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ. Αν και οι ανωτέρω παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κακής έκβασης, οι έως τώρα μελέτες παρέμβασης δεν έχουν αναδείξει όφελος και αν και οι διεθνείς οδηγίες αναγνωρίζουν την ανάγκη ρύθμισης των παραγόντων αυτών, υπάρχουν σημαντικές διαφωνίες γύρω από την παρακολούθηση, τις ιδανικές τιμές και τη βέλτιστη μέθοδο επίτευξης των τιμών αυτών. Επιπλέον το ερώτημα γύρω από το αν αποτελούν απλούς δείκτες βαρύτητας του ΑΕΕ ή βλαπτικούς παράγοντες που αλλάζουν την πρόγνωση παραμένει ανοιχτό.

Σκοπός της μελέτης είναι:

- Να μελετηθεί η γλυκόζη στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού με σύγχρονη συνεκτίμηση και των άλλων κύριων τροποποιήσιμων φυσιολογικών παραγόντων (ΑΠ, θερμοκρασία) σε σχέση με την έκβαση. Αν και κάθε παράγοντα ξεχωριστά έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας και αναπηρίας, οι πιθανές μεταξύ τους συσχετίσεις έχουν συστηματικά αγνοηθεί στη βιβλιογραφία και οι μελέτες παρέμβασης που έχουν έως τώρα σχεδιαστεί, στοχεύουν τον κάθε παράγοντα ξεχωριστά και όχι σε συνδυασμό.
- Να μελετηθεί η σχέση των ανωτέρων παραγόντων με την έκβαση, με βάση πολλαπλές μετρήσεις κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας και όχι με βάση μεμονωμένες τιμές, καθώς φαίνεται πως η βιολογική ομοιόσταση επηρεάζει τις διεργασίες για τη διάσωση της περιφερικής ισχαιμικής ζώνης και την ανάπτυξη νευρολογικών επιπλοκών

(εγκεφαλικό οίδημα, αιμορραγική μετατροπή) που διαδραματίζονται κατά το κρίσιμο διάστημα των πρώτων ημερών νοσηλείας.

- Να μελετηθούν διαφορετικοί παράμετροι για κάθε έναν από τους προαναφερθέντες παράγοντες, καθώς ο ακριβής τρόπος που κάθε ένας απ' αυτούς επηρεάζει την έκβαση δεν έχει επαρκώς μελετηθεί με διαφορετικά και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα από την προυπάρχουσα βιβλιογραφία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η συζήτηση γύρω από το ρόλο της μεταβλητότητας της γλυκόζης, τη μεταβλητότητα της ΑΠ καθώς και τις ποικίλες προσεγγίσεις για τον πυρετό (τη διάρκεια, την πρώιμη ή αργότερη εμφάνιση, το ύψος κτλ)

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι να εμβαθύνει τη γνώση μας γύρω από το ρόλο της βιολογικής ομοιόστασης στο οξύ ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα της μελέτης ενδέχεται να βοηθήσουν στην καλύτερη διαχείριση των παραγόντων αυτών στην οξεία φάση, σημαντική πλευρά της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ καθώς και στο σχεδιασμό νέων μελετών συνδυασμένης παρέμβασης με ενδεχόμενα οφέλη.

## **B2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η μελέτη αποτελεί προοπτική μελέτη παρατήρησης σε διαδοχικούς ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που εισήχθησαν εντός 24ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων της Θεραπευτικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αλεξάνδρα (Αθήνα, Ελλάδα) μεταξύ 2001 και 2010. Μερικά στοιχεία αντλήθηκαν αναδρομικά από τους φακέλους των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων. Για τον προσδιορισμό αυτών χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του ΠΟΥ σύμφωνα με τον οποίο ως ΑΕΕ ορίζεται κάθε κλινικό σύνδρομο ταχέως αναπτυσσόμενο που οδηγεί σε εστιακή ή και γενική απώλεια της εγκεφαλικής λειτουργίας πάνω από 24 ώρες, αγγειακής και μόνο αιτιολογίας, συνδυαζόμενος με την απεικόνιση εισαγωγής με υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου. Στα ισχαιμικά ΑΕΕ άγνωστης έναρξης ή παρουσίας συμπτωμάτων με την αφύπνιση, ώρα έναρξης ορίστηκε ως ο χρόνος που ο ασθενής ήταν ξύπνιος τελευταία και ελεύθερος συμπτωμάτων.

Με βάση τα παραπάνω αποκλείστηκαν από τη μελέτη:

- Οι ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑς) (σημειολογία <24 ώρες και χωρίς απεικόνιση σχετιζόμενου εμφράκτου)
- Ασθενείς με ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδή αιμορραγία
- Ασθενείς που η σημειολογία είχε αρχίσει >24 ώρες από την προσέλευση στο νοσοκομείο (δηλαδή αποκλείστηκαν τα μη οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ)
- Ασθενείς με ιστορικό παλαιού ΑΕΕ

Τελικά εισήχθησαν στη μελέτη 1271 άτομα. Κατά την ένταξή τους στη μελέτη, οι ασθενείς (ή στην περίπτωση αδυναμίας αυτών τα οικεία τους πρόσωπα) ενημερώθηκαν για τη μελέτη, έλαβαν έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης και παραχώρησαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους. Η μελέτη εγκρίθηκε ακόμα, από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου.

### **Καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, δεδομένων ιστορικού**

Έγινε καταγραφή των παρακάτω στοιχείων:

#### **Επιδημιολογικοί παράγοντες:**

- Ηλικία
- Φύλο

#### **Καταγραφή των αγγειακών παραγόντων κινδύνου:**

- Αρτηριακή Υπέρταση: ΣΑΠ>140 ή ΔΑΠ>90 σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις ή ασθενής υπό αγωγή με αντιυπερτασικά
- Σακχαρώδης Διαβήτης: σάκχαρο νηστείας>108 mg/dL πριν το ΑΕΕ ή ασθενής υπό αντιδιαβητική αγωγή
- Δυσλιπιδαιμία: ολική χοληστερόλη>250mg/dL την ημέρα της εισαγωγής ή ασθενής υπό αντιλιπιδαιμική αγωγή
- Κάπνισμα: ενεργός χρήστης καπνού ή διακοπή λιγότερο από 6 μήνες πριν την εμφάνιση του ΑΕΕ
- Υπερκατανάλωση αλκοόλ: κατανάλωση >30 μονάδες την εβδομάδα
- Στεφανιαία νόσος
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Περιφερική αρτηριοπάθεια
- Ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (διάρκεια συμπτωμάτων <24ώρες χωρίς ανάδειξη σχετιζόμενου εμφράκτου στην απεικόνιση)
- Κολπική μαρμαρυγή: γνωστό ιστορικό ή ανάδειξη ΚΜ μετά από πολλαπλά ΗΚΓ, συνεχή ηλεκτροκαρδιοκαταγραφή με monitor ή Holter ρυθμού κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

**Συνυπάρχοντα νοσήματα** από το ατομικό αναμνηστικό

**Καταγραφή λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής**

### **Καταγραφή παραγόντων κατά τη νοσηλεία**

Όσον αφορά τη νοσηλεία των ασθενών της μελέτης:

Έγινε συστηματική **καταγραφή των φυσιολογικών παραμέτρων** στην οξεία φάση για τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας

- **Αρτηριακή πίεση:** έγινε καταγραφή της συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής (ΔΑΠ) αρτηριακής πίεσης στην είσοδο και ανά 3 ώρες με αυτόματο σφυγμομανόμετρο κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας
- **Σάκχαρο:** Έγινε καταγραφή των τιμών του σακχάρου στην είσοδο και κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας με 3 μετρήσεις την ημέρα προγευματικά με μέτρηση στο τριχοειδικό αίμα ή ανάλυση φλεβικού αίματος στο βιοχημικό εργαστήριο.
- **Θερμοκρασία:** έγινε μέτρηση της θερμοκρασίας εισόδου και ανά τρεις ώρες κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας με μέτρηση θερμοκρασίας στο τύμπανο.

Έγινε καταγραφή του **απεικονιστικού ελέγχου** που διενεργήθηκε (CT/MRI εγκεφάλου) όσον αφορά:

- Την αγγειακή κατανομή του εμφράκτου
- Την παρουσία οιδήματος
- Την παρουσία αιμορραγικής μετατροπής

Εκ του λοιπού **κλινικοεργαστηριακού ελέγχου** κατεγράφησαν οι παρακάτω πληροφορίες όπου αυτές ήταν διαθέσιμες:

- Triplex αγγείων τραχήλου

- Αγγειογραφία (CTA/MRA) αγγείων τραχήλου/ενδοκράνιων αγγείων
- Holter ρυθμού 24ώρου
- U/S καρδιάς (διαθωρακικό ή διοισοφάγειο)
- Νεφρική λειτουργία με υπολογισμό του eGFR

Έγινε ακόμα καταγραφή της **φαρμακευτικής αγωγής κατά τη νοσηλεία** (αντιθρομβωτική, αντιπυρετασική, αντιδιαβητική, αντιλιπιδαιμική)

Με βάση τα παραπάνω **καθορίστηκε ο τύπος του ΑΕΕ** με βάση την αιτιολογική ταξινόμηση TOAST (15) σε:

- Αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων
- Καρδιοεμβολή
- Κενотоπιώδη
- Άλλα αίτια
- Κρυπτογενή

## **Κλινική εκτίμηση ασθενών**

### **Εκτίμηση νευρολογικής βαρύτητας ισχαιμικού ΑΕΕ κατά την είσοδο**

Για την εκτίμηση της νευρολογικής βαρύτητας εισόδου των ισχαιμικών ΑΕΕ χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (παράρτημα) με τιμές από 0 έως 42 ανάλογα με τη βαρύτητα του επεισοδίου. Σύμφωνα με διεθνείς αξιολογήσεις η κλίμακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγραφεί ως προς τη βαρύτητα ένα ΑΕΕ ως ήπιο (τιμές <6), μέτριο (τιμές 6-20) και βαρύ (τιμές >20).

### **Καταγραφή λειτουργικής έκβασης-θανάτων:**

Η εκτίμηση της λειτουργικής έκβασης έγινε με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Rankin (mRS) (βλέπε παράρτημα) με τιμές από 0 έως 6 όπου το 6 αντιστοιχεί στο θάνατο. Έγινε καταγραφή της mRS στην έξοδο από το νοσοκομείο καθώς και κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (follow up) στους 3 μήνες.

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και η λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες. Η συλλογή των στοιχείων για την καταγραφή των θανάτων και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών έγινε από τα αρχεία του νοσοκομείου και τα διαγράμματα νοσηλείας, τα πιστοποιητικά θανάτου και τα στοιχεία από το αρχείο παρακολούθησης των ασθενών του τακτικού εξωτερικού ιατρείου της Μονάδας Εγκεφαλικών του νοσοκομείου Αλεξάνδρα βασισμένα στις επισκέψεις ασθενών κατά την περίοδο παρακολούθησης (follow up) ή σε τηλεφωνικές συνεντεύξεις όπου αυτό δεν ήταν εφικτό λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

### **B3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για κάθε φυσιολογική παράμετρο της μελέτης (σάκχαρο, ΑΠ, θερμοκρασία) υπολογίστηκε η μέση ημερήσια τιμή και η τυπική απόκλιση (SD) κατά τη διάρκεια των 7 πρώτων ημερών της νοσηλείας. Για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή υπολογίστηκε η μέση τιμή $\pm$ SD ενώ για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή η διάμεση τιμή $\pm$ IQR (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και ποσοστά επί τοις 100 του συνόλου. Ιστογράμματα και γραφήματα κατανομής (percentile-percentile και quantile-quantile γραφήματα) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κανονικότητας των υπό μελέτη παραμέτρων.

Συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών και διαφορετικών δεικτών της ίδιας παραμέτρου, εκτιμήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Pearson ή του Spearman. Οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ενδιαφέροντος (ασθενείς που απεβίωσαν έναντι ασθενών που επιβίωσαν στους 3 μήνες) εκτιμήθηκαν με t-test ανεξάρτητων δειγμάτων ή Mann-Whitney test για τις συνεχείς μεταβλητές και chi-square test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Λόγω επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στους ασθενείς μας (within subject design) για την εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης και της θερμοκρασίας σε 7 διαδοχικές ημέρες (ημέρα 1 έως ημέρα 7), χρησιμοποιήσαμε γραμμικά μεικτά μοντέλα με δύο τυχαίους όρους (random effects): τυχαία διακύμανση μεταξύ ασθενών στην αρχική μέτρηση της εκάστοτε μεταβλητής ενδιαφέροντος, (random intercept) και τυχαία διακύμανση μεταξύ ασθενών στο ρυθμό μεταβολής της εκάστοτε μεταβλητής ενδιαφέροντος μεταξύ ημέρας 1 και ημέρας 7, (random slope). Επιπρόσθετα, στην ανάλυση με μεικτά γραμμικά μοντέλα δεν σημειώθηκαν a priori παραδοχές στη συσχέτιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων αρτηριακής πίεσης, γλυκόζης και θερμοκρασίας αλλά χρησιμοποιήθηκε πίνακας διακύμανσης-συνδιακύμανσης με πλήρεις βαθμούς ελευθερίας (**unstructured variance-covariance matrix**). Στη συνέχεια για κάθε ασθενή, εκτιμήθηκαν τόσο η αρχική τιμή όσο και ο ρυθμός μεταβολής (δηλαδή η κλίση)

(subject-specific intercept and slope) της γλυκόζης, της ΣΑΠ, της ΔΑΠ και της θερμοκρασίας μέσω αμερόληπτων γραμμικών προβλέψεων του εκάστοτε μοντέλου (**best linear unbiased estimates (BLUPs)**). Ο έλεγχος των προϋποθέσεων για την πραγματοποίηση γραμμικής παλινδρόμησης για το μεικτό γραμμικό μοντέλο ανάλυσης βασίστηκε στην εξέταση των υπολοίπων (residuals) σε κάθε μοντέλο και την απουσία μη συμβατών προτύπων σε κατάλληλα γραφήματα (normal quantile quantile plots).

Τα δύο καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν α) η θνητότητα (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) και β) η λειτουργική έκβαση (δευτερογενές καταληκτικό σημείο) στους πρώτους τρεις μήνες από την εκδήλωση του ΑΕΕ.

Για την ανάλυση επιβίωσης, η σχέση της θνητότητας στους 3 μήνες με τους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν εκτιμήθηκε με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox. Για την πιο αντιπροσωπευτική ανάλυση της διακύμανσης των τιμών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, 3 διαφορετικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για κάθε μεταβλητή : α) μέση τιμή γλυκόζης, ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασίας β) τυπική απόκλιση (SD) γλυκόζης, ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασίας γ) τιμή εισόδου και ρυθμός μεταβολής (κλίση) σακχάρου, ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασίας για κάθε ασθενή. Για τον έλεγχο της υπόθεσης αναλογικότητας των κινδύνων χρησιμοποιήθηκε η γραφική παράσταση των υπολοίπων Schoenfeld. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης παρουσιάζονται ως λόγος κινδύνων (Hazard ratios/HRs) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.

Για το δευτερογενές καταληκτικό σημείο (λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες) έγινε πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας αντίστοιχα μοντέλα με την ανάλυση επιβίωσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως λόγος πιθανοτήτων (Odds ration/OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.

Τόσο στην ανάλυση επιβίωσης όσο και στη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, έγινε προσαρμογή στα τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα ως προς όλους τους γνωστούς παράγοντες

κινδύνου. Συγκεκριμένα, στο μοντέλο συμπεριλήφθησαν η ηλικία, το φύλο, η κλίμακα NIHSS, η νεφρική λειτουργία, οι κλασικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (ΑΥ, ΣΔ, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσος, προηγούμενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κολπική μαρμαρυγή), καθώς και η ενδονοσοκομειακή θεραπεία (salospir, αντιπηκτικά, θρομβόλυση).

Για την εκτίμηση της συγγραμμικότητας μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών, εκτιμήθηκε ο παράγοντας VIF (variance inflation factor). (VIFμεγαλύτερο του 4 θεωρήθηκε ενδεικτικό συγγραμμικότητας).

#### **Διακριτική ανάλυση, επαναταξινόμηση του κινδύνου:**

Επιπλέον εκτιμήθηκε η επιπρόσθετη αξία των πολλαπλών μετρήσεων των υπό μελέτη μεταβλητών έναντι των γνωστών προγνωστικών παραγόντων ως προς τη διακριτική ικανότητα και τη δυνατότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου για την εμφάνιση του τελικού σημείου της ολικής θνησιμότητας στους 3 μήνες. Για τη διερεύνηση της πρόσθετης προγνωστικής αξίας, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Harell's C (133) και IDI (Integrated Discrimination Index) ενώ υπολογίστηκε και ο δείκτης ορθής επαναταξινόμησης (continuous Net Reclassification Index (NRI) (134). Τα δεδομένα επιβίωσης των 1271 ασθενών της μελέτης από τους οποίους 241 απεβίωσαν εντός 3 μηνών από την εκδήλωση του ΑΕΕ προσέδωσαν πάνω από 90% στατιστική ισχύ για την ανάδειξη σημαντικών μεταβολών στο HR (σε αμφίπλευρους ελέγχους/two-sided)  $\geq 1.5$  στην ανάλυση επιβίωσης για το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης (ολική θνησιμότητα στους 3 μήνες). Το σφάλμα τύπου I προκαθορίστηκε στο 0.05. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο  $\alpha=0.05$ . Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα STATA, έκδοση 12 (StataCorp, College Station, TX). Για τις πολλαπλές συγκρίσεις των υπό μελέτη παραμέτρων (πχ μέσες τιμές της γλυκόζης κατά τη διάρκεια των 7 ημερών), χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p/n=0,0063$ .

#### **B4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

##### **Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης:**

Από τους 1357 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ στην Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών του νοσοκομείου Αλεξάνδρα την περίοδο της μελέτης, οι 86 (6.3%) εξαιρέθηκαν λόγω ελλειπών στοιχείων. Από τους 86 ασθενείς, 32 είχαν  $mRS \geq 2$  πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων του ΑΕΕ, σε 25 δεν είχαν καταγραφεί οι τιμές κρεατινίνης, σε 10 δεν υπήρχαν στοιχεία για την έκβαση στους 3 μήνες, σε 19 δεν υπήρχαν στοιχεία για της βασικές παραμέτρους της μελέτης (ΑΠ, γλυκόζη, θερμοκρασία). Από τους 1271 ασθενείς που συμπεριλάβαμε τελικά στη μελέτη, οι 722 (56.8%) ήταν γυναίκες και οι 549 (43.2%) άντρες, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $72.3 \pm 11.2$  έτη. Από την αιτιολογική ταξινόμηση των επεισοδίων τα 191 (15%) ήταν κενотоπιώδη, τα 226 (17.8%) αποδόθηκαν σε αθηρωμάτωση μεγάλων αγγείων, τα 577 (45.4%) ήταν καρδιοεμβολικά και τα 259 (20.4%) κρυπτογενή. Η διάμεση NIHSS εισόδου ήταν 8 (IQR 16). Απ'τους ασθενείς της μελέτης, 908 (71.4%) είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, 387 (30.4%) σακχαρώδη διαβήτη, 398 (31.3%) δυσλιπιδαιμίας, 285 (22.4%) στεφανιαίας νόσου, και 549 (43.2%) κολπικής μαρμαρυγής. 397 (31.2%) ήταν καπνιστές και 150 (11.8%) είχαν περάσει στο παρελθόν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA). 241 (18.96%) ασθενείς απεβίωσαν μέσα στους 3 πρώτους μήνες από την εκδήλωση του ΑΕΕ. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που επιβίωσαν στους 3 μήνες, οι ασθενείς που απεβίωσαν, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία ( $p=0.001$ ), συχνότερα άνδρες ( $p=0.002$ ), είχαν μεγαλύτερης νευρολογικής βαρύτητας εγκεφαλικό επεισόδιο στην είσοδο (μεγαλύτερη τιμή στην κλίμακα NIHSS) ( $p=0.001$ ), είχαν συχνότερα κολπική μαρμαρυγή και είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή γλυκόζης ( $p<0.006$ ) και θερμοκρασίας ( $p<0.006$ ) στην είσοδο και κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ, ΔΑΠ) στις δύο ομάδες (πίνακες 1 και 2 καθώς και στα γραφήματα 1α-1δ).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά πληθυσμού ως προς τη θνητότητα στους 3 μήνες

| Χαρακτηριστικά πληθυσμού                  | Επιβίωσαν στους 3μ (n=1030) | Απεβίωσαν στους 3μ. (n=241) | p-Value |
|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Γυναίκες                                  | 601 (58.4)                  | 121 (50.2)                  | 0.022   |
| Ηλικία                                    | 71.1 (11.0)                 | 77.5 (10.4)                 | 0.001   |
| <b>Ατομικό αναμνηστικό:</b>               |                             |                             |         |
| Αρτηριακή υπέρταση                        | 750 (72.8)                  | 158 (65.6)                  | 0.025   |
| Σακχαρώδης Διαβήτης                       | 319 (31.0)                  | 68 (28.2)                   | 0.403   |
| Δυσλιπιδαιμία                             | 351 (34.1)                  | 47 (19.5)                   | 0.001   |
| Κάπνισμα                                  | 341 (33.1)                  | 56 (23.2)                   | 0.003   |
| Παροδικό Ισχαιμικό επεισόδιο              | 130 (12.6)                  | 20 (8.30)                   | 0.061   |
| Στεφανιαία νόσος                          | 226 (21.9)                  | 58 (24.1)                   | 0.476   |
| Κολπική μαρμαρυγή                         | 415 (40.3)                  | 134 (55.6)                  | 0.001   |
| <b>Νευρολογική βαρύτητα:</b>              |                             |                             |         |
| NIHSS <sup>b</sup>                        | 6 (2-15)                    | 22 (14-24)                  | 0.001   |
| <b>Νευρολογικές επιπλοκές:</b>            |                             |                             |         |
| Αιμορραγική μετατροπή                     | 148 (14.4)                  | 33 (13.7)                   | 0.626   |
| Εγκεφαλικό οίδημα/μετατόπιση μέσης        | 79 (7.67)                   | 63 (26.1)                   | <0.001  |
| eGFR <sup>b</sup>                         | 75 (57-97)                  | 60 (33-79)                  | 0.001   |
| <b>Ατιολογία ΑΕΕ με τα κριτήρια TOAST</b> |                             |                             |         |
| Κενοτοπιώδες                              | 189 (18.3)                  | 2 (0.8)                     | 0.001   |
| Νόσος μεγάλων αγγείων                     | 129 (19.3)                  | 27 (11.2)                   | 0.001   |
| Καρδιοεμβολικό                            | 429 (41.7)                  | 148 (61.4)                  | 0.001   |
| Άγνωστης αιτίας                           | 196 (19.0)                  | 63 (26.1)                   | 0.016   |
| Άλλης αιτιολογίας                         | 17 (1.7)                    | 1 (0.4)                     | 0.117   |
| <b>Αγωγή πριν το νοσοκομείο:</b>          |                             |                             |         |
| B-αναστολείς                              | 163 (15.8)                  | 15 (6.22)                   | <0.001  |
| Αναστολείς διαύλων Ca                     | 224 (21.8)                  | 43 (17.8)                   | 0.180   |
| AME/AYA                                   | 310 (30.1)                  | 53 (22.0)                   | 0.012   |
| Στατίνες                                  | 63 (6.12)                   | 3 (1.24)                    | 0.002   |
| Αντιπηκτική αγωγή                         | 84 (8.16)                   | 14 (5.81)                   | 0.219   |
| Ασπιρίνη                                  | 197 (19.1)                  | 39 (16.2)                   | 0.290   |
| <b>Φαρμακευτική αγωγή στο νοσοκομείο</b>  |                             |                             |         |
| Θρομβόλυση                                | 27 (2.6)                    | 5 (2.1)                     | 0.626   |
| Aspirin                                   | 837 (81.3)                  | 182 (75.5)                  | 0.044   |
| LMWH                                      | 711 (69.0)                  | 136 (56.4)                  | 0.001   |

Για τις κατηγορικές μεταβλητές στην παρένθεση αναγράφονται τα ποσοστά επί τις %. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± (standard deviation/SD)<sup>a</sup> ενώ οι συνεχείς μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή (interquartile range/IQR)<sup>b</sup>

NIHSS: National Institute Stroke Scale, AMEA/AY: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης LMWH: Low Molecular Weight Heparin (σε δόση προφύλαξης για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση), eGFR estimated glomerular filtration rate σε (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

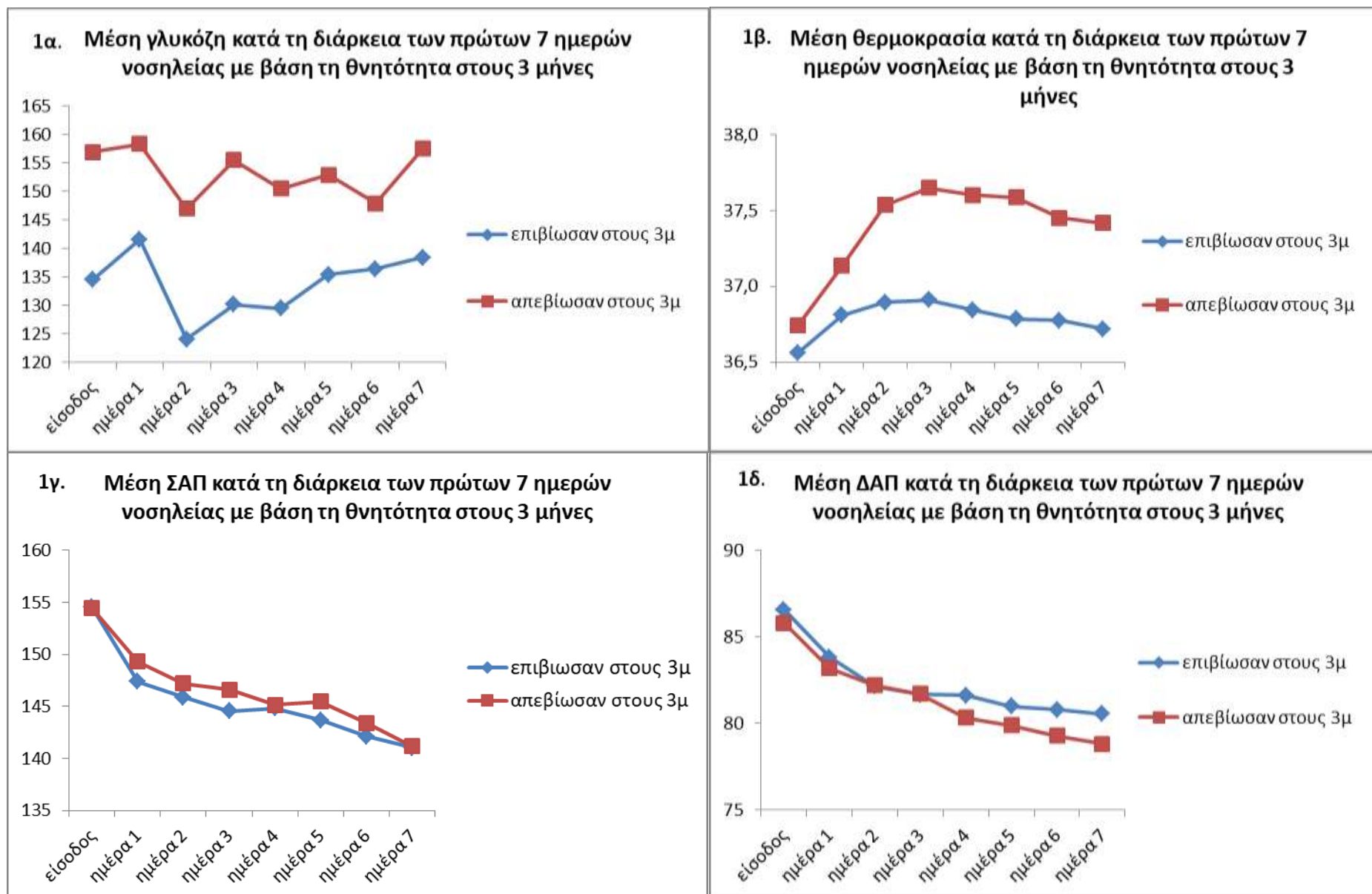
**Πίνακας 2.** Η πορεία των τιμών των φυσιολογικών παραμέτρων κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας ως προς τη θνητότητα στους 3 μήνες

|                  | Συστολική αρτηριακή πίεση<br>(mm Hg) |            | Διαστολική αρτηριακή πίεση<br>(mm Hg) |             | Γλυκόζη (mg/dL)       |            | Θερμοκρασία (°C)      |            |
|------------------|--------------------------------------|------------|---------------------------------------|-------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|
|                  | Θάνατος στους 3 μήνες                |            | Θάνατος στους 3 μήνες                 |             | Θάνατος στους 3 μήνες |            | Θάνατος στους 3 μήνες |            |
| Ημέρες νοσηλείας | Ναι                                  | όχι        | ναι                                   | Όχι         | Ναι                   | όχι        | ναι                   | όχι        |
| Στην είσοδο      | 154 (31.2)                           | 155 (26.8) | 85.8 (14.1)                           | 86.6 (12.8) | 157* (79.1)           | 135 (59.8) | 36.6* (0.6)           | 36.5 (0.5) |
| Ημέρα 1          | 149 (27.0)                           | 147 (23.4) | 83.2 (10.7)                           | 83.8 (11.7) | 158* (68.7)           | 142 (60.9) | 37.0* (0.9)           | 36.7 (0.6) |
| Ημέρα 2          | 147 (26.3)                           | 146 (22.9) | 82.2 (11.6)                           | 82.1 (11.8) | 147* (69.0)           | 124 (52.3) | 37.5* (1.3)           | 36.6 (0.8) |
| Ημέρα 3          | 147 (25.1)                           | 144 (23.0) | 81.7 (12.0)                           | 81.7 (10.7) | 156* (80.7)           | 130 (55.8) | 37.6* (1.5)           | 36.7 (0.6) |
| Ημέρα 4          | 145 (26.7)                           | 145 (22.3) | 80.3 (13.3)                           | 81.6 (10.9) | 150 (71.0)            | 129 (56.0) | 37.6* (1.4)           | 36.7 (0.5) |
| Ημέρα 5          | 145 (23.3)                           | 144 (22.0) | 79.8 (12.1)                           | 81.0 (11.0) | 153 (69.5)            | 135 (59.1) | 37.5* (1.5)           | 36.6 (0.4) |
| Ημέρα 6          | 143 (25.0)                           | 142 (21.9) | 79.3 (11.4)                           | 80.8 (10.4) | 148 (69.3)            | 136 (57.4) | 37.4* (1.4)           | 36.6 (0.4) |
| Ημέρα 7          | 141 (23.0)                           | 141 (21.0) | 78.8 (11.6)                           | 80.5 (10.5) | 158 (69.0)            | 138 (58.4) | 37.3* (1.4)           | 36.6 (0.3) |

Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή (ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη) παρουσιάζονται ως μέση τιμή (SD) ενώ οι μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή (θερμοκρασία) ως διάμεση τιμή (IQR)

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών που επιβίωσαν και ασθενών που απεβίωσαν στους 3 μήνες μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας=0.0063).

Γράφημα1 (α-δ)



## **Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης**

### **Θνητότητα στους 3 μήνες**

Όπως προαναφέρθηκε, για την πιο αντιπροσωπευτική ανάλυση της διακύμανσης των τιμών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, 4 διαφορετικοί παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για κάθε μεταβλητή (γλυκόζη, ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασία): α) μέση τιμή β) τυπική απόκλιση (SD) γ) τιμή εισόδου και δ) κλίση τιμών. Για τον υπολογισμό των ανωτέρω παραμέτρων, χρησιμοποιήθηκαν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σακχάρου, ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασίας των πρώτων 7 ημερών για κάθε ασθενή.

#### **A) μέση τιμή γλυκόζης, ΣΑΠ, ΔΑΠ (μοντέλο 1)**

Η πολυπαραγοντική ανάλυση του Cox προσαρμοσμένη ως προς τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως το φύλο, η ηλικία, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, η βαρύτητα (NIHSS), ο τύπος του εγκεφαλικού (κατά TOAST) και η αντιθρομβωτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς στο νοσοκομείο ανέδειξε τη μέση γλυκόζη (HR:1.010; 95% CI:1.007-1.013,  $p<0.001$ ) και τη μέση θερμοκρασία (HR: 1.045; 95% CI:1.001-1.091;  $p=0.045$ ) των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας στους 3 μήνες (πίνακας 3). Η μέση ΣΑΠ και η μέση ΔΑΠ δε φάνηκε να επηρεάζουν τη θνητότητα ( $p>0.05$ ) (πίνακας 3)

#### **B) τυπική απόκλιση (SD) (μοντέλο 2)**

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση του Cox προσαρμοσμένη ως προς τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου που προαναφέρθηκαν, μόνο η διακύμανση (SD) της ΣΑΠ των πρώτων 7 ημερών ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας (HR:1.042; 95% CI:1.020-1.063;  $p<0.001$ ) (πίνακας 5) ενώ η SD των τιμών του σακχάρου και της θερμοκρασίας δεν φάνηκε να επηρεάζουν τη θνητότητα. (πίνακας 3)

Γ) Τιμή εισόδου και ρυθμός μεταβολής (κλίση) σακχάρου , ΣΑΠ, ΔΑΠ, θερμοκρασίας (μοντέλο 3)

Στο μοντέλο αυτό εκτιμήθηκε ταυτόχρονα η τιμή εισόδου καθώς και η κλίση των τιμών των υπό μελέτη παραμέτρων σε σχέση με τη θνητότητα στους 3 μήνες. Από τις τρεις φυσιολογικές παραμέτρους της μελέτης, η αυξημένη τιμή εισόδου της γλυκόζης και της θερμοκρασίας ( $p < 0.001$  και για τις 2) καθώς και η κλίση των τιμών της γλυκόζης και της θερμοκρασίας των πρώτων 7 ημερών αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας (HR:1.043; 95% CI:1.008-1.080;  $p = 0.017$  για τη γλυκόζη, HR:1.914; 95% CI:1.712-2.141,  $p < 0.001$  για τη θερμοκρασία αντίστοιχα) (πίνακας 3)

Στη συνέχεια διενεργήθηκε επιπλέον πολυπαραγοντική ανάλυση όπου οι μεταβλητές που αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στις αναλύσεις που προηγήθηκαν (μέση γλυκόζη, μέση θερμοκρασία, SD της ΣΑΠ, τιμή εισόδου γλυκόζης και θερμοκρασίας, κλίση τιμών γλυκόζης και θερμοκρασίας,) εισήχθησαν σε κοινό προσαρμοσμένο πολυπαραγοντικό μοντέλο του Cox (πίνακας 6). Από την ανάλυση αυτή, μετά από προσαρμογή για τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και συγχυτικούς παράγοντες, η γλυκόζη εισόδου, η SD της ΣΑΠ, η θερμοκρασία εισόδου και η κλίση (slope) των τιμών της θερμοκρασίας των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας παρέμειναν ανεξάρτητοι παράγοντες θνητότητας στους 3 μήνες, μεταξύ τους και ως προς τις υπόλοιπες μεταβλητές της ανάλυσης (ηλικία, φύλο, νευρολογική βαρύτητα ΑΕΕ, αιμορραγική μετατροπή, προηγηθέν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αιτιολογική ταξινόμηση κατά TOAST, GFR, χορήγηση θρομβόλυσης, ασπιρίνης ή αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση). (πίνακας 4)

Ειδικότερα, αύξηση της τιμής της γλυκόζης κατά 1SD φάνηκε να συνδέεται με αύξηση της θνητότητας στους 3 μήνες κατά 35.3%, αύξηση της διακύμανσης (SD) των τιμών της ΣΑΠ κατά 1SD με αύξηση της θνητότητας κατά 21.2%, αύξηση της θερμοκρασίας εισόδου κατά 1SD με διπλάσια πιθανότητα θνητότητας (HR:2.02) και αύξηση του ρυθμού μεταβολής της θερμοκρασίας ανά ημέρα κατά 0.2 °C (πχ από 36.6°C την πρώτη μέρα σε 38°C την 7<sup>η</sup> μέρα) με τριπλασιασμό της θνητότητας (HR:3.39).

Για όλες τις αναλύσεις που προηγήθηκαν, μετά από περαιτέρω προσαρμογή του μοντέλου ως προς την αγωγή των ασθενών πριν την εισαγωγή και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δεν επηρεάστηκε η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων ( $p\text{-value}<0.05$ ) για τις υπό μελέτη μεταβλητές (μέση γλυκόζη, μέση θερμοκρασία, SD της ΣΑΠ, slope θερμοκρασίας).

#### **Διακριτική ικανότητα και ικανότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου**

Επιπλέον εκτιμήθηκε η επιπρόσθετη αξία των πολλαπλών μετρήσεων των υπό μελέτη μεταβλητών έναντι των γνωστών προγνωστικών παραγόντων (πχ. ηλικία, φύλο, αιμορραγική μετατροπή, NIHSS, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, χορήγηση θρομβόλυσης, ασπιρίνης ή αντιπηκτικής αγωγής στην οξεία φάση, αιτιολογική ταξινόμηση κατά TOAST, eGFR) ως προς τη διακριτική ικανότητα και τη δυνατότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου για την εμφάνιση του τελικού σημείου της ολικής θνησιμότητας στους 3 μήνες.

Όλες οι υπό μελέτη φυσιολογικές παράμετροι αναδείχθηκαν ως μεταβλητές ορθής επαναταξινόμησης του κινδύνου ως προς τη θνητότητα στους 3 μήνες (μέση γλυκόζη: NRI=27.7%,  $p<0.001$ ; τιμή εισόδου και κλίση τιμών γλυκόζης: NRI=14.6%,  $p=0.041$ , SD ΣΑΠ: NRI=21.6%,  $p=0.044$ , τιμή εισόδου και κλίση τιμών θερμοκρασίας: NRI=57.8%,

$p < 0.001$ ). Ο δείκτης IDI ήταν στατιστικά σημαντικός και όλες τις ανωτέρω μεταβλητές ( $p < 0.05$  for both) (Πίνακας 5).

Ως προς τη διακριτική ικανότητα των υπό μελέτη μεταβλητών για τη θνητότητα στους 3 μήνες, μόνο η γλυκόζη και η θερμοκρασία (μέση τιμή, τιμή εισόδου, κλίση τιμών) φάνηκε να έχει επιπρόσθετη αξία έναντι των γνωστών παραγόντων κινδύνου (Harrell's C,  $p < 0.05$ ). (πίνακας 5)

### **Λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες**

3 μήνες μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων εκτιμήθηκε η λειτουργική κατάσταση των ασθενών μέσω της κλίμακας mRS. 668 ασθενείς (52.6%) παρουσίασαν κακή έκβαση με υψηλό mRS score ( $mRS > 2$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την έκβαση, η μέση τιμή (OR: 1.728; 95% CI: 1.188–2.51;  $p = 0.004$ ), η τιμή εισόδου (OR: 1.775; 95% CI: 1.137–2.772;  $p = 0.012$ ) και η κλίση των τιμών της θερμοκρασίας (OR: 1.336; 95% CI: 1.036–1.722;  $p = 0.026$ ) των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας, αναδείχθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες αναπηρίας στους 3 μήνες μετά από προσαρμογή ως προς τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (φύλο, ηλικία NIHSS, Egfr, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, διάγνωση κατά TOAST, αγωγή κατά τη νοσηλεία) (πίνακας 3).

Αντίστοιχα, η κλίση των τιμών της ΣΑΠ και της ΔΑΠ κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες πτωχής έκβασης ( $p < 0.005$ )

Αντίθετα, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της γλυκόζης και της αναπηρίας (πίνακας 3).

Στην τελική πολυπαραγοντική ανάλυση όπου οι μεταβλητές που αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στις αναλύσεις που προηγήθηκαν εισήχθησαν σε κοινό προσαρμοσμένο πολυπαραγοντικό μοντέλο (οι παράμετροι της ΣΑΠ και της ΔΑΠ δεν εκτιμήθηκαν ταυτόχρονα λόγω σημαντικής συγγραμμικότητας), η τιμή

εισόδου της θερμοκρασίας (OR: 1.743; 95% CI: 1.076–2.825;  $p=0.024$ ) καθώς και η κλίση των τιμών της θερμοκρασίας (OR: 1.402; 95% CI: 1.061–1.853;  $p=0.018$ ) και της ΣΑΠ (OR: 1.159; 95% CI: 1.047–1.280;  $p=0.004$ ) αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες (πίνακας 4).

**Πίνακας 3:** Μοντέλο αναλογικής διακυνδύνευσης του Cox (άνω μέρος του πίνακα) και ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (κάτω μέρος του πίνακα) για τη συσχέτιση των υπό μελέτη παραμέτρων με τη θνητότητα και την αναπηρία στους 3 μήνες.

| Μεταβλητή                 | Μοντέλο 1   |             |                  | Μοντέλο 2       |            |                  | Μοντέλο 3      |        |                  |               |        |                 |
|---------------------------|-------------|-------------|------------------|-----------------|------------|------------------|----------------|--------|------------------|---------------|--------|-----------------|
|                           | (μέση τιμή) |             |                  | (διακύμανση-SD) |            |                  | (Τιμή εισόδου) |        |                  | (κλίση τιμών) |        |                 |
|                           | HR/OR       | 95% CI      | p-Value          | HR/O            | 95% CI     | p-Value          | HR/O           | 95% CI | p-               | HR/O          | 95%CI  | p-              |
| Θνητότητα στους 3 μήνες   |             |             |                  |                 |            |                  |                |        |                  |               |        |                 |
| γλυκόζη (mg/dl) (n=1269)  | 1.010       | 1.007-1.013 | <b>&lt;0.001</b> | 1.005           | 0.999-     | 0.100            | 1.011          | 1.008- | <b>&lt;0.001</b> | 1.043         | 1.008- | <b>0.017</b>    |
| ΣΑΠ (mmHg) (n=1214)       | 1.009       | 0.998-1.021 | 0.111            | 1.042           | 1.020-     | <b>&lt;0.001</b> | 1.004          | 0.994- | 0.380            | 0.944         | 0.872- | 0.158           |
| ΔΑΠ (mmHg) (n=1212)       | 0.987       | 0.964-1.011 | 0.289            | 1.027           | 0.990-     | 0.151            | 0.993          | 0.972- | 0.548            | 0.842         | 0.695- | 0.081           |
| Θερμοκρασία (C°) (n=1246) | 1.045       | 1.001-1.091 | <b>0.045</b>     | 0.987           | 0.938-     | 0.611            | 3.387          | 2.597- | <b>&lt;0.001</b> | 1.914         | 1.712- | <b>&lt;0.00</b> |
| Αναπηρία στους 3 μήνες    |             |             |                  |                 |            |                  |                |        |                  |               |        |                 |
| γλυκόζη (mg/dl) (n=1269)  | 1.003       | 0.998-1.008 | 0.219            | 1.006           | 0.997-     | 0.196            | 1.004          | 0.998- | 0.190            | 1.046         | 0.982- | 0.161           |
| ΣΑΠ (mmHg) (n=1214)       | 1.003       | 0.992-1.014 | 0.573            | 1.013           | 0.987-     | 0.322            | 1.007          | 0.995- | 0.259            | 1.156         | 1.047- | <b>0.004</b>    |
| ΔΑΠ (mmHg) (n=1212)       | 1.004       | 0.981-1.027 | 0.750            | 0.978           | 0.935-     | 0.345            | 1.011          | 0.984- | 0.424            | 1.515         | 1.168- | <b>0.002</b>    |
| Θερμοκρασία (C°) (n=1246) | 1.728       | 1.188-2.51  | <b>0.004</b>     | 1.349           | 0.578-3.15 | 0.489            | 1.775          | 1.137- | <b>0.012</b>     | 1.336         | 1.036- | <b>0.026</b>    |

SD: standard deviation

Προσαρμοσμένο μοντέλο έναντι των γνωστών παραγόντων κινδύνου: φύλο, ηλικία, NIHSS, Egfr, διάγνωση κατά TOAST, ιστορικό ΑΥ, ΣΔ, καπνίσματος, δυσλιπιδαιμίας, στεφανιαίας νόσου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κολπική μαρμαρυγή, αγωγή στο νοσοκομείο(salospir, αντιπηκτικά, θρομβόλυση). Κακή έκβαση, mRS>2. \*ανά 0.1°C

**Πίνακας 4:** Τελικό μοντέλο αναλογικής διακυνδύνευσης του Cox (άνω μέρος του πίνακα) και ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (κάτω μέρος του πίνακα) για τη συσχέτιση των στατιστικά σημαντικών υπό μελέτη παραμέτρων με τη θνητότητα και την αναπηρία στους 3 μήνες.

| Μεταβλητή                              | HR     | 95% CI      | p-Value          |
|----------------------------------------|--------|-------------|------------------|
| <b>Θνητότητα στους 3 μήνες (n=241)</b> |        |             |                  |
| Γλυκόζη εισόδου (mg/dl)                | 1.005  | 1.001-1.01  | <b>0.017</b>     |
| Κλίση τιμών γλυκόζης                   | 1.01   | 0.969-1.052 | 0.651            |
| Διακύμανση ΣΑΠ                         | 1.028  | 1.01-1.048  | <b>0.005</b>     |
| Θερμοκρασία εισόδου                    | 2.758  | 2.067-3.68  | <b>&lt;0.001</b> |
| Κλίση τιμών θερμοκρασίας               | 1.841  | 1.616-2.098 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Αναπηρία στους 3 μήνες (n=668)</b>  |        |             |                  |
| ΣΑΠ εισόδου                            | 1.007  | 0.994-1.019 | 0.303            |
| Κλίση τιμών ΣΑΠ                        | 1.159  | 1.047-1.280 | <b>0.004</b>     |
| Θερμοκρασία εισόδου                    | 1.743  | 1.076-2.825 | <b>0.024</b>     |
| Κλίση τιμών θερμοκρασίας               | 1.402* | 1.061-1.853 | <b>0.018</b>     |

SD:standard deviation,

Μοντέλο προσαρμοσμένο έναντι των γνωστών παραγόντων κινδύνου: φύλο, ηλικία, NIHSS, Egfr, διάγνωση κατά TOAST, ιστορικό ΑΥ, ΣΔ, καπνίσματος, δυσλιπιδαιμίας, στεφανιαίας νόσου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κοιλιακή μαρμαρυγή, αγωγή στο νοσοκομείο(salospir, αντιπηκτικά, θρομβόλυση).

\*ανά 0.1<sup>0</sup>C

**Πίνακας 5.** Διακριτική ικανότητα και δυνατότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου των πολλαπλών μετρήσεων των υπό μελέτη μεταβλητών έναντι των γνωστών προγνωστικών παραγόντων ως προς τη θνησιμότητα στους 3 μήνες<sup>α</sup>

| Μοντέλο                                                   | Διακριτική ικανότητα |         |                      | Δυνατότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου |       |                       |         |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|---------|----------------------|------------------------------------------|-------|-----------------------|---------|
|                                                           | Harrell's C          | P-value | IDI Coefficient (SE) | Continuous NRI                           |       |                       |         |
|                                                           |                      |         |                      | Θνητότητα στους 3 μήνες                  |       |                       |         |
|                                                           |                      |         |                      | ναι                                      | οχι   | Όλοι οι ασθενείς (SE) | P-value |
| Μοντέλο 1                                                 | 0.84(0.82-0.87)      |         |                      |                                          |       |                       |         |
| Μοντέλο 1+ γλυκόζη (μέση)                                 | 0.85(0.83-0.87)      | 0.023   | 2.2 (0.59)**         | 3.74                                     | 24.00 | 27.7 (7.2)            | <0.001  |
| Μοντέλο 1+ γλυκόζη (τιμή εισόδου, κλίση)                  | 0.85(0.83-0.87)      | 0.024   | 0.1 (0.03)*          | -8.72                                    | 23.34 | 14.6 (7.2)            | 0.041   |
| Μοντέλο 1+ΣΑΠ (sd)                                        | 0.85(0.82-0.87)      | 0.138   | 1.38 (0.51) *        | -5.66                                    | 27.28 | 21.6 (7.6)            | 0.044   |
| Μοντέλο 1+θερμοκρασία (μέση)                              | 0.87(0.84-0.89)      | <0.001  | 0.48 (0.2) *         | 0.6                                      | 40.8  | 41.4 (5.7)            | <0.001  |
| Μοντέλο 1+θερμοκρασία (τιμή εισόδου, κλίση <sup>β</sup> ) | 0.87(0.85-0.89)      | <0.001  | 0.79 (0.1)**         | 19.84                                    | 37.96 | 57.8 (7.2)            | <0.001  |

\* επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <0.05; \*\* επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <0.001

NRI: δείκτης ορθής επαναταξινόμησης (Net Reclassification Index); SE: Τυπικό σφάλμα (Standard error) ; IDI: integrated discrimination index

α.Μοντέλο 1: ηλικία, φύλο, NIHSS, παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση,δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσος διάγνωση κατά TOAST, eGFR, θεραπεία στο νοσοκομείο (salospir, αντιπηκτικά, θρομβόλυση)

β. Για κάθε 0.1<sup>ο</sup>C

## **B5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν οι σημαντικότερες τροποποιήσιμες φυσιολογικές παράμετροι (ΑΠ, σάκχαρο, θερμοκρασία) κατά την οξεία και υποξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η γλυκόζη εισόδου, η διακύμανση της ΣΑΠ, η θερμοκρασία εισόδου και η κλίση (slope) των τιμών της θερμοκρασίας κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας στους 3 μήνες. Επιπλέον, η θερμοκρασία εισόδου, η κλίση των τιμών της ΣΑΠ και της θερμοκρασίας αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πρώιμης αναπηρίας.

Η πρωτοτυπία της συγκεκριμένης διατριβής, εντοπίζεται στην ταυτόχρονη μελέτη των ανωτέρω παραμέτρων σε πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox και ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με βάση πολλαπλές μετρήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας και υποξείας φάσης (πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας), καθώς και στον τρόπο ανάλυσης των παραμέτρων αυτών, σε μεγάλο δείγμα ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ που νοσηλεύτηκαν σε ΜΑΕ. Οι περισσότερες έως τώρα μελέτες αναλύουν την κάθε παράμετρο ξεχωριστά χωρίς να λαμβάνουν υπόψιν πιθανές μεταξύ τους συσχετίσεις και τις περισσότερες φορές βασίζονται σε μεμονωμένες μετρήσεις κυρίως εισόδου αγνοώντας τη σημασία της πορείας των υπό μελέτη παραγόντων καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας και υποξείας φάσης.

Το οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ είναι μια δυναμική κατάσταση με διαρκείς διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών και των πρώτων ημερών από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Το διάστημα αυτό αποτελεί κρίσιμη περίοδο για τη διάσωση της ισχαιμικής περιφερικής ζώνης (penumbra) καθώς και την ανάπτυξη νευρολογικών επιπλοκών όπως εγκεφαλικό οίδημα και αιμορραγική μετατροπή που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση.

Κατά τη διάρκεια αυτής της ασταθούς περιόδου με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στις προαναφερθείσες φυσιολογικές παραμέτρους (ΑΠ, γλυκόζη, θερμοκρασία) που αν και σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών επανέρχονται αυτόματα στο φυσιολογικό εύρος τιμών κάποιες ώρες ή ημέρες μετά την πρωτοεκδήλωση των συμπτωμάτων, σε άλλους ασθενείς παραμένουν διαταραγμένες και μετά το πέρας της οξείας φάσης (121, 135). Με βάση τα παραπάνω οι μελέτες των ανωτέρω μεταβλητών με βάση πολλαπλές μετρήσεις είναι πιο αντιπροσωπευτική απ' ό,τι οι μεμονωμένες τιμές στις οποίες βασίζονται οι περισσότερες μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.

Επιπλέον, για την ακριβέστερη ανάλυση της πορείας των τιμών κάθε μίας από τις προαναφερθείσες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση 4 διαφορετικοί παράμετροι για κάθε μεταβλητή: η μέση τιμή για κάθε ημέρα νοσηλείας, η διακύμανση (SD), η τιμή εισόδου καθώς και η κλίση (slope) των τιμών κατά τις πρώτες 7 ημέρες νοσηλείας. Η μέθοδος αυτή εξασφαλίζει πληρέστερη και ακριβέστερη ανάλυση των μεταβλητών της μελέτης, αποφεύγοντας τη χρήση διχοτόμησης, αυθαίρετων cut-offs και μεμονωμένων παραμέτρων (τιμή εισόδου, μέση τιμή ή διακύμανση) που αδυνατούν να εκφράσουν την πολυπλοκότητα της πορείας των τιμών των μεταβλητών της μελέτης και έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί στις μελέτες που έχουν έως τώρα δημοσιευθεί.

Στη συνέχεια, διενεργήθηκε επιπλέον εκτενής στατιστική ανάλυση για την ισχυροποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης όπου εκτιμήθηκε η επιπρόσθετη αξία των πολλαπλών μετρήσεων των υπό μελέτη μεταβλητών έναντι των γνωστών προγνωστικών παραγόντων ως προς τη διακριτική ικανότητα και τη δυνατότητα επαναταξινόμησης του κινδύνου (134) Η ανάλυση ανέδειξε πως και οι τρεις μεταβλητές της μελέτης αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς βιοδείκτες στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

## **Υπεργλυκαιμία**

Στις περισσότερες έως τώρα μελέτες, η υπεργλυκαιμία στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ έχει σχετιστεί με μεγαλύτερου μεγέθους έμφρακτο, συμπτωματική αιμορραγική μετατροπή και κακή έκβαση (30, 32, 136) ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχον ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη (30), αναδεικνύοντας την υπεργλυκαιμία του stress ως σημαντική παράμετρο μελέτης. Ειδικότερα, σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση, η σχέση της με την αναπηρία (όπως αυτή εκτιμήθηκε με την κλίμακα mRS) στους 12 μήνες έχει περιγραφεί με καμπύλη τύπου J (37).

Αν και οι περισσότερες έως τώρα μελέτες αναφέρονται στη γλυκόζη εισόδου, σε σειρά πιο πρόσφατων μελετών, η εμμένουσα υπεργλυκαιμία με βάση πολλαπλές μετρήσεις, αναδεικνύεται ως σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας σε σύγκριση με μία μεμονωμένη μέτρηση (32, 44, 74, 136, 137). Παρ' όλα αυτά οι έως τώρα μελέτες παρέμβασης δεν έχουν αναδείξει όφελος της εντατικής ινσουλινοθεραπείας στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ (66, 68, 138) και υπεργλυκαιμία.

Στην παρούσα μελέτη, η γλυκόζη εισόδου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας αλλά όχι και λειτουργικής έκβασης. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί, αν θεωρήσουμε την υπεργλυκαιμία απλό δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου, δείκτη συνοδού νοσοκομειακής λοίμωξης ή σοβαρής νόσου και όχι παράγοντα με άμεση βλαπτική επίδραση στην ισχαιμική ζώνη του εμφράκτου και επακόλουθη συσχέτιση με την λειτουργική έκβαση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με προηγούμενη μελέτη του Γ. Νταιου κα, όπου η εμμένουσα υπεργλυκαιμία (24-48h) σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ δε συσχετίστηκε με χειρότερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες. Αν και επεκτείναμε το διάστημα των μετρήσεων στις 7 ημέρες ούτε στη δική μας μελέτη αναδείχθηκε συσχέτιση υπεργλυκαιμίας και πρώιμης αναπηρίας. Σε κάθε περίπτωση, η συζήτηση γύρω από το αν η

υπεργλυκαιμία αποτελεί απλό δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου ή έχει άμεση βλαπτική επίδραση στον τον εγκεφαλικό ιστό που ισχαιμεί, είναι ακόμα ανοιχτή.

### **Αρτηριακή Υπέρταση**

Ως προς τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, η παρούσα μελέτη ανέδειξε τη διακύμανση και την κλίση των τιμών της ΣΑΠ και όχι τη μέση τιμή ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας και αναπηρίας αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που έχουν αναδείξει τη διακύμανση της ΑΠ ως καλύτερο δείκτη έκβασης σε σχέση με τις απόλυτες τιμές της (97, 139, 140).

Η αιματική ροή στον εγκεφαλικό ιστό που ισχαιμεί στην οξεία και υποξεία φάση του ΑΕΕ, λόγω διαταραχής της αυτορρύθμισης φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τις διακυμάνσεις της ΑΠ. Το γεγονός αυτό, δημιουργεί σημαντικές δυσκολίες και αβεβαιότητα στην αντιμετώπιση της ΑΠ στους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, και ενδεχομένως εξηγεί την αποτυχία ανάδειξης οφέλους από τις έως τώρα μελέτες παρέμβασης με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής για τη μείωση της ΑΠ (141, 142).

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης έρχονται να προστεθούν σε σειρά προηγούμενων μελετών με ποικίλα και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα με τόσο τις χαμηλές όσο και τις υψηλές τιμές ΑΠ να έχουν σχετιστεί με τη θνητότητα και την αναπηρία (έχει περιγραφεί καμπύλη σχήματος U καθώς και καμπύλη σχήματος J). (2, 91, 94, 143-145)

Οι διαφορές στο μέγεθος των δειγμάτων καθώς και στη στατιστική ανάλυση με τη χρήση διχοτόμησης και διαφορετικών cut-offs, ενδεχομένως συμβάλλουν στα διαφορετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, οι άλλες σημαντικές φυσιολογικοί παράμετροι (θερμοκρασία, γλυκόζη) έχουν συστηματικά αγνοηθεί στις έως τώρα μελέτες για την ΑΠ στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ οι περισσότερες μελέτες έχουν αρκεστεί στην ανάλυση μεμονωμένων μετρήσεων της οξείας και υπεροξείας φάσης.

## Πυρετός

Οι περισσότερες έως τώρα μελέτες για τη σχέση της θερμοκρασίας με τη θνητότητα στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, αναφέρονται στη θερμοκρασία εισόδου (109) ή τη μέγιστη θερμοκρασία των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων (119, 122, 146). Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες όπου έχει μελετηθεί η θερμοκρασία μέχρι και 7 ημέρες μετά την είσοδο στο νοσοκομείο η ανάπτυξη πυρετού πέραν της υπεροξείας και οξείας φάσης φαίνεται να είναι ισχυρότερος παράγοντας κακής έκβασης (121). Με βάση την παρατήρηση αυτή, έγινε προσπάθεια και στην παρούσα διατριβή να μελετηθεί το φαινόμενο του πυρετού καθ' όλη τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας.

Στην παρούσα μελέτη, η θερμοκρασία εισόδου καθώς και η αύξηση της θερμοκρασίας όπως αυτή εκφράζεται μέσω της κλίσης (το ρυθμό μεταβολής) των τιμών της για κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια των 7 πρώτων ημερών του ισχαιμικού ΑΕΕ αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας και αναπηρίας στους 3 μήνες. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την παρατήρηση πως η ανάπτυξη πυρετού πέραν της υπεροξείας φάσης είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κακής έκβασης και συμβάλλουν στην κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης του πυρετού κατά τη διάρκεια της οξείας και υποξείας φάσης του ισχαιμικού ΑΕΕ με την πρόγνωση. Η συσχέτιση του πυρετού με τη θνητότητα πιθανώς αναδεικνύει το ρόλο του πυρετού ως δείκτη βαρύτητας του ΑΕΕ, ή συνοδού ενδονοσοκομειακής λοίμωξης, ενώ η ανάδειξη του πυρετού ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα λειτουργικής έκβασης αναδεικνύει επιπλέον τον ενδεχομένως άμεσα βλαπτικό ρόλο του πυρετού στην ισχαιμική ζώνη του εμφράκτου.

Η σχέση αυτή δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή με ποικίλα αποτελέσματα από τις έως τώρα μελέτες που έχουν συσχετίσει την έκβαση με διάφορες παραμέτρους της θερμοκρασίας (θερμοκρασία εισόδου (109), πρωίμη (147) και όψιμη υπερθερμία (119, 122), μέγιστη θερμοκρασία, διάρκεια του πυρετού, αριθμός πυρετικών κυμάτων (121), πορεία στο

χρόνο νοσηλείας (148)). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της έκβασης με το φορτίο του πυρετού, παράμετρο που λαμβάνει υπόψιν τη διάρκεια και το ύψος του πυρετού, καθώς και η συσχέτιση του πυρετού στην υποξεία φάση με ανάπτυξη λοιμώξεων και χειρότερη έκβαση.

Διαφορετικοί ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την υπερθερμία στις έως τώρα μελέτες καθώς και διαφορετικές στατιστικές μέθοδοι (με χρήση διχοτόμησης ή ανάλυσης της θερμοκρασίας ως συνεχούς μεταβλητής) καθιστώντας δύσκολη την ερμηνεία των πολλαπλών αυτών αποτελεσμάτων.

Στα δυνατά σημεία της μελέτης περιλαμβάνεται το μεγάλο δείγμα ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ καθώς και οι πολλαπλές μετρήσεις των κυριότερων τροποποιήσιμων φυσιολογικών παραγόντων καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας και υποξείας φάσης. Επιπλέον η πολυπαραγοντική ανάλυση προσαρμόστηκε για όλους τους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες (δημογραφικούς, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, νευρολογική βαρύτητα ΑΕΕ, αγωγή στο νοσοκομείο, αιτία επεισοδίου με βάση την ταξινόμηση TOAST) δίνοντας τη δυνατότητα για μια πιο ολιστική προσέγγιση της σύνθετης και πολυπαραγοντικής φύσης της οξείας φάσης του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Αν και τα στοιχεία για τη βέλτιστη μέθοδο ανάλυσης πολλαπλών μετρήσεων δεν είναι επαρκή επιτρέποντας σημαντικές διαφορές στις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης από την έως τώρα βιβλιογραφία, η μέθοδος της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιώντας 4 διαφορετικές παραμέτρους για κάθε μεταβλητή (τιμή εισόδου, μέση τιμή, SD, κλίση τιμών) προσπάθησε να εκφράσει ακριβέστερα την πορεία των τιμών των υπο μελέτη μεταβλητών στο χρόνο. Επιπλέον έγινε αποφυγή διαστρωμάτωσης, διχοτόμησης και αυθαίρετων cut-offs που μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά σφάλματα και απώλεια δεδομένων.

Στα αδύναμα σημεία της μελέτης περιλαμβάνεται η μελέτη ασθενών από ένα μόνο κέντρο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία επιλογής. Επιπλέον, δεν υπήρχε καθορισμένο πρωτόκολλο αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας, της υπερθερμίας και της υπέρτασης στη

ΜΑΕ και η χρήση αντιυπερτασικής, αντιπυρετικής και αντιδιαβητικής αγωγής δεν κατέστη δυνατόν να συμπεριληφθεί στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Ακόμα, τα δεδομένα για την αιτιολογία της εμφάνισης πυρετού δεν αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη και πιθανές συσχετίσεις με την παρουσία λοιμώξεων δεν κατέστη δυνατό να μελετηθούν.

Άλλοι φυσιολογικοί παραγόντες της οξείας φάσης όπως ο κορεσμός οξυγόνου δεν καταγράφησαν και δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ανάλυσης των παραμέτρων της μελέτης ως προς την έκβαση αναδεικνύουν συσχέτιση αλλά όχι απαραίτητα και αιτιολογική σχέση. Επίσης δεν είναι ακόμα δυνατόν να οδηγήσουν σε συστάσεις για πρωτόκολλα αντιμετώπισης των υπό μελέτη φυσιολογικών παραγόντων στην κλινική πρακτική, καθώς δεν προτείνουν συγκεκριμένα όρια τιμών πάνω από τα οποία συστήνεται η έναρξη θεραπείας.

## **B6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Συμπερασματικά, και οι τρεις τροποποιήσιμοι φυσιολογικοί παράγοντες που μελετήθηκαν (γλυκόζη, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία) κατά την οξεία και υποξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ φαίνεται να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους 3 μήνες. Παρ' όλα αυτά, διαφορετικοί παράμετροι για κάθε μεταβλητή σχετίζονται με την πρόγνωση, γεγονός που υπογραμμίζει την πολυπαραγοντική και πολύπλοκη φύση της οξείας φάσης του ισχαιμικού ΑΕΕ.

Όσον αφορά την πρόιμη αναπηρία, μόνο η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες έκβασης. Η γλυκόζη σχετίζεται ανεξάρτητα με τη θνητότητα αλλά όχι με την αναπηρία. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί, αν θεωρήσουμε την υπεργλυκαιμία απλό δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου, δείκτη συνοδού νοσοκομειακής λοίμωξης ή σοβαρής νόσου και όχι παράγοντα με άμεση βλαπτική επίδραση στην ισχαιμική ζώνη του εμφράκτου και επακόλουθη συσχέτιση με την λειτουργική έκβαση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της βιολογικής ομοιόστασης του εγκεφαλικού ιστού κατά την κρίσιμη περίοδο της διάσωσης της ισχαιμικής περιφερικής ζώνης αλλά και της ανάπτυξης νευρολογικών επιπλοκών που επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Αναδεικνύουν ακόμα την ανάγκη σχεδιασμού νέων μελετών παρέμβασης που δε θα στοχεύουν σε ένα μόνο τροποποιήσιμο παράγοντα αλλά σε συνδυασμό αυτών (149), καθ' όλη τη διάρκεια της οξείας και υποξείας φάσης, λαμβάνοντας υπόψιν τις διαφορετικές παραμέτρους, τις διακυμάνσεις και τη συνολική πορεία κάθε μεταβλητής στο χρόνο.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Γενικές πληροφορίες, στόχος της μελέτης:** Η διαταραχή τροποποιήσιμων φυσιολογικών και βιοχημικών παραμέτρων όπως τα επίπεδα γλυκόζης, η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ έχουν σε σειρά μελετών σχετιστεί με κακή πρόγνωση. Παρ' όλα αυτά, οι έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης δεν έχουν αναδείξει όφελος από ιατρικές παρεμβάσεις διατήρησης των παραμέτρων αυτών εντός του εύρους των φυσιολογικών τιμών, ενώ η κάθε παράμετρος έχει μελετηθεί ξεχωριστά από τις υπόλοιπες. Στόχος της μελέτης αυτής αποτελεί η παρακολούθηση των τιμών των ανωτέρω βασικών φυσιολογικών παραμέτρων (γλυκόζη, ΑΠ, θερμοκρασία) στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ και η συνεκτίμηση της σχέσης τους με την πρόιμη θνητότητα και αναπηρία.

**Μέθοδοι:** Στη μελέτη εντάχθηκαν 1271 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών του νοσοκομείου Αλεξάνδρα στην Αθήνα, μεταξύ 2001 και 2010. Διενεργήθηκαν πολλαπλές διαδοχικές μετρήσεις των βασικών φυσιολογικών παραγόντων-μεταβλητών (γλυκόζη, ΑΠ, θερμοκρασία) κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών νοσηλείας και διαφορετικοί παράμετροι υπολογίστηκαν για κάθε μεταβλητή: μέση τιμή, διακύμανση, τιμή εισόδου, κλίση τιμών. Ακολούθησε πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox και ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για τη μελέτη της σχέσης των ανωτέρω παραμέτρων με τη θνητότητα και την αναπηρία.

**Αποτελέσματα:** Η μελέτη περιελάμβανε 1271 ασθενείς με μέση ηλικία  $72.3 \pm 11.2$  έτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η γλυκόζη εισόδου (HR: 1.005, 95% CI:1.001-1.01,  $p=0.017$ ), η διακύμανση της ΣΑΠ όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση της τυπικής απόκλισης (sd) (HR:1.028, 95% CI:1.01-1.048;  $p=0.005$ ), η θερμοκρασία εισόδου (HR:2.758, 95% CI:2.067-3.68;  $p<0.001$ ) και η κλίση των τιμών της θερμοκρασίας (HR: 1.841, 95% CI:1.616-2.908;  $p<0.001$ ) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας στους 3 μήνες. Επιπλέον, η θερμοκρασία εισόδου (OR: 1.743; 95% CI: 1.076–2.825;  $p=0.024$ ), η κλίση των τιμών της ΣΑΠ (OR: 1.159; 95% CI: 1.047–1.280;  $p=0.004$ ) και της θερμοκρασίας (OR: 1.402; 95% CI: 1.061–1.853;  $p=0.018$ ) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πρώιμης αναπηρίας.

**Συμπέρασμα:** Η υπεργλυκαιμία εισόδου, η διακύμανση της ΣΑΠ η θερμοκρασία εισόδου καθώς και η κλίση των τιμών της θερμοκρασίας στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πρώιμης θνητότητας. Η θερμοκρασία εισόδου, η κλίση των τιμών της ΣΑΠ και της θερμοκρασίας αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πρώιμης αναπηρίας.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Variations in modifiable physiological and biochemical parameters such as blood glucose (BG), blood pressure (BP) and body temperature (BT) after stroke have been associated with stroke outcome. However, several aspects of their impact on stroke prognosis including whether normalization is associated with improved survival, remain unclear. We aimed to assess alterations in glucose, blood pressure and temperature in acute ischaemic stroke and investigate their association with early all-cause mortality and functional outcome.

**Patients and methods:** We studied all consecutive acute ischaemic stroke patients admitted in 2001–2010 to the Acute Stroke Unit, at Alexandra University Hospital, in Athens. Serial measurements were performed in the first seven days post-stroke and different parameters have been estimated: mean daily values, variability, subject-specific baseline levels and rate of change in serial measurements. Cox-proportional-hazards-model analysis and logistic-regression analysis were applied to investigate the association between these parameters and all-cause mortality and functional outcome after adjustment for known confounders of stroke outcome.

**Results:** In 1271 patients (mean age 72.3\_11.2 years), after adjusting for confounders, baseline glucose levels (HR: 1.005, 95%CI: 1.001–1.01;  $p=0.017$ ), variability of systolic BP (SBP) as estimated by standard deviation (HR: 1.028, 95% CI: 1.01–1.048;  $p=0.005$ ), the baseline temperature (HR: 2.758, 95%CI: 2.067–3.68;  $p<0.001$ ) and the rate of temperature change (HR: 1.841, 95%CI: 1.616–2.908;  $p<0.001$ ) were independently associated with all-cause mortality within three months. Poor functional outcome was associated with subject-specific baseline values of temperature (OR: 1.743; 95%CI: 1.076–2.825;  $p=0.024$ ), the rate

of SBP (OR: 1.159; 95% CI: 1.047–1.280;  $p < 0.004$ ) and temperature change (OR: 1.402; 95% CI: 1.061–1.853;  $p < 0.018$ ).

**Discussion:** The main strength of our study is that we analysed simultaneously three parameters and we used four different variables for each parameter of interest.

**Conclusion:** Baseline glucose levels, variability of SBP and baseline temperature and its rate of change are independent predictors of all-cause mortality. Baseline values of temperature and the rate of changes in SBP and temperature are independent predictors of poor functional outcome.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bulletin of the World Health Organization. 1980;58(1):113-30. PubMed PMID: 6966542. Pubmed Central PMCID: PMC2395897. Epub 1980/01/01. eng.
2. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2004 Jan;43(1):18-24. PubMed PMID: 14662649. Epub 2003/12/10. eng.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013 Jul;44(7):2064-89. PubMed PMID: 23652265. Epub 2013/05/09. eng.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017 Mar 07;135(10):e146-e603. PubMed PMID: 28122885. Pubmed Central PMCID: PMC5408160. Epub 2017/01/27. eng.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. PubMed PMID: 23245604. Epub 2012/12/19. eng.
6. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012 Jan 03;125(1):e2-e220. PubMed PMID: 22179539. Pubmed Central PMCID: PMC4440543. Epub 2011/12/20. eng.

7. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2014 Jan 18;383(9913):245-54. PubMed PMID: 24449944. Pubmed Central PMCID: PMC4181600. Epub 2014/01/23. eng.
8. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Annals of neurology*. 2011 Nov;70(5):713-21. PubMed PMID: 21898534. Epub 2011/09/08. eng.
9. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012 Oct 23;79(17):1781-7. PubMed PMID: 23054237. Pubmed Central PMCID: PMC3475622. Epub 2012/10/12. eng.
10. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012 Dec 15;380(9859):2197-223. PubMed PMID: 23245608. Epub 2012/12/19. eng.
11. Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA. International comparison of stroke cost studies. *Stroke*. 2004 May;35(5):1209-15. PubMed PMID: 15073405. Epub 2004/04/10. eng.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 01;127(1):e6-e245. PubMed PMID: 23239837. Pubmed Central PMCID: PMC5408511. Epub 2012/12/15. eng.
13. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, et al. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke*. 1999 Feb;30(2):363-70. PubMed PMID: 9933272. Epub 1999/02/05. eng.

14. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. In: Caplan LR, editor. Caplan's stroke : a clinical approach. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2009. p. 1 online resource (ix, 656 pages).
15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41. PubMed PMID: 7678184. Epub 1993/01/01. eng.
16. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2008;25(5):457-507. PubMed PMID: 18477843. Epub 2008/05/15. eng.
17. Kirshner HS. Differentiating ischemic stroke subtypes: risk factors and secondary prevention. Journal of the neurological sciences. 2009 Apr 15;279(1-2):1-8. PubMed PMID: 19185319. Epub 2009/02/03. eng.
18. Wong AA, Read SJ. Early changes in physiological variables after stroke. Annals of Indian Academy of Neurology. 2008 Oct;11(4):207-20. PubMed PMID: 19893676. Pubmed Central PMCID: PMC2771993. Epub 2009/11/07. eng.
19. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Homeostasis as basis of acute stroke treatment: stroke units are the key. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2005;20 Suppl 2:129-34. PubMed PMID: 16327263. Epub 2005/12/06. eng.
20. Bhalla A, Wolfe CD, Rudd AG. Management of acute physiological parameters after stroke. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2001 Mar;94(3):167-72. PubMed PMID: 11259692. Epub 2001/03/22. eng.
21. Sulter G, De Keyser J. From stroke unit care to stroke care unit. Journal of the neurological sciences. 1999 Jan 01;162(1):1-5. PubMed PMID: 10064161. Epub 1999/03/04. eng.

22. Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke*. 2003 Jan;34(1):101-4. PubMed PMID: 12511758. Epub 2003/01/04. eng.
23. Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S. Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2599-603. PubMed PMID: 14563969. Epub 2003/10/18. eng.
24. Wang LY, Xu J, Wang YL, Zhao XQ, Wang CX, Liu LP, et al. Effects of poststroke hypertension and hyperglycemia on functional outcomes in stroke patients without history of hypertension or diabetes. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012 Nov;18(11):942-4. PubMed PMID: 23106975. Epub 2012/10/31. eng.
25. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, et al. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. *Jama*. 2000 Jun 21;283(23):3102-9. PubMed PMID: 10865305. Epub 2000/06/24. eng.
26. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2013 Sep 11(9):CD000197. PubMed PMID: 24026639. Epub 2013/09/13. eng.
27. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke Unit Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 Apr 19;314(7088):1151-9. PubMed PMID: 9146387. Pubmed Central PMCID: PMC2126525. Epub 1997/04/19. eng.
28. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet (London, England)*. 1999 Jan 30;353(9150):376-7. PubMed PMID: 9950447. Epub 1999/02/09. eng.
29. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*

(Clinical research ed). 1997 May 03;314(7090):1303-6. PubMed PMID: 9158464. Pubmed Central PMCID: PMC2126557. Epub 1997/05/03. eng.

30. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001 Oct;32(10):2426-32. PubMed PMID: 11588337. Epub 2001/10/06. eng.

31. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Annals of Saudi medicine*. 2007 Sep-Oct;27(5):352-5. PubMed PMID: 17921684. Epub 2007/10/09. eng.

32. Fuentes B, Castillo J, San Jose B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):562-8. PubMed PMID: 19095970. Epub 2008/12/20. eng.

33. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Mishra S, Bhagra A, Vaidyanathan L, et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocritical care*. 2009;10(2):181-6. PubMed PMID: 18357419. Epub 2008/03/22. eng.

34. Bruno A, Biller J, Adams HP, Jr., Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):280-4. PubMed PMID: 9932944. Epub 1999/02/05. eng.

35. Kostulas N, Markaki I, Cansu H, Masterman T, Kostulas V. Hyperglycaemia in acute ischaemic stroke is associated with an increased 5-year mortality. *Age and ageing*. 2009 Sep;38(5):590-4. PubMed PMID: 19602513. Epub 2009/07/16. eng.

36. Jia Q, Liu G, Zheng H, Zhao X, Wang C, Wang Y, et al. Impaired glucose regulation predicted 1-year mortality of Chinese patients with ischemic stroke: data from abnormal

glucose regulation in patients with acute stroke across China. *Stroke*. 2014 May;45(5):1498-500. PubMed PMID: 24676777. Epub 2014/03/29. eng.

37. Ntaios G, Egli M, Faouzi M, Michel P. J-shaped association between serum glucose and functional outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2366-70. PubMed PMID: 20724712. Epub 2010/08/21. eng.

38. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Annals of neurology*. 2002 Jul;52(1):20-8. PubMed PMID: 12112043. Epub 2002/07/12. eng.

39. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients. *Stroke*. 2003 May;34(5):1235-41. PubMed PMID: 12677014. Epub 2003/04/05. eng.

40. Ribo M, Molina CA, Delgado P, Rubiera M, Delgado-Mederos R, Rovira A, et al. Hyperglycemia during ischemia rapidly accelerates brain damage in stroke patients treated with tPA. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007 Sep;27(9):1616-22. PubMed PMID: 17299452. Epub 2007/02/15. eng.

41. Putaala J, Sairanen T, Meretoja A, Lindsberg PJ, Tiainen M, Liebkind R, et al. Post-thrombolytic hyperglycemia and 3-month outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2011;31(1):83-92. PubMed PMID: 21079397. Epub 2010/11/17. eng.

42. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):669-74. PubMed PMID: 12221155. Epub 2002/09/11. eng.

43. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Jul 09;59(1):67-71. PubMed PMID: 12105309. Epub 2002/07/10. eng.
44. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2208-14. PubMed PMID: 12893952. Epub 2003/08/02. eng.
45. Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Sanjose B, Castillo J, Leira R, Serena J, et al. Persistent hyperglycemia >155 mg/dL in acute ischemic stroke patients: how well are we correcting it?: implications for outcome. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2362-5. PubMed PMID: 20724713. Epub 2010/08/21. eng.
46. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *European journal of neurology*. 2002 May;9(3):297-301. PubMed PMID: 11985639. Epub 2002/05/03. eng.
47. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World journal of diabetes*. 2017 Jun 15;8(6):235-48. PubMed PMID: 28694925. Pubmed Central PMCID: PMC5483423. Epub 2017/07/12. eng.
48. Madsen TE, Khoury JC, Alwell KA, Moomaw CJ, Demel SL, Flaherty ML, et al. Sex differences in cardiovascular risk profiles of ischemic stroke patients with diabetes in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Journal of diabetes*. 2017 May 18. PubMed PMID: 28523847. Epub 2017/05/20. eng.
49. Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3804-9. PubMed PMID: 19834016. Pubmed Central PMCID: PMC2790382. Epub 2009/10/17. eng.

50. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2008 Feb;39(2):384-9. PubMed PMID: 18096840. Epub 2007/12/22. eng.
51. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1915-23. PubMed PMID: 23704108. Epub 2013/05/25. eng.
52. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet (London, England)*. 2009 May 23;373(9677):1798-807. PubMed PMID: 19465235. Pubmed Central PMCID: PMC3144755. Epub 2009/05/26. eng.
53. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Critical care medicine*. 2008 Aug;36(8):2249-55. PubMed PMID: 18664780. Epub 2008/07/31. eng.
54. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, van der Voort PH, Bosman RJ, Zandstra DF, et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2010;14(6):R224. PubMed PMID: 21143980. Pubmed Central PMCID: PMC3219982. Epub 2010/12/15. eng.
55. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 08;345(19):1359-67. PubMed PMID: 11794168. Epub 2002/01/17. eng.
56. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. PubMed PMID: 19318384. Epub 2009/03/26. eng.

57. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2012 Dec;40(12):3251-76. PubMed PMID: 23164767. Epub 2012/11/21. eng.
58. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*. 2009 Jun;32(6):1119-31. PubMed PMID: 19429873. Pubmed Central PMCID: PMC2681039. Epub 2009/05/12. eng.
59. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(3):563-71. PubMed PMID: 22293452. Epub 2012/02/02. eng.
60. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet (London, England)*. 2000 Mar 04;355(9206):773-8. PubMed PMID: 10711923. Epub 2000/03/11. eng.
61. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2008 Jul;109(1):14-24. PubMed PMID: 18580168. Epub 2008/06/27. eng.
62. Krzyk ND, Biessels GJ, Devries JH, Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nature reviews Neurology*. 2010 Mar;6(3):145-55. PubMed PMID: 20157308. Epub 2010/02/17. eng.

63. Robbins NM, Swanson RA. Opposing effects of glucose on stroke and reperfusion injury: acidosis, oxidative stress, and energy metabolism. *Stroke*. 2014 Jun;45(6):1881-6. PubMed PMID: 24743441. Pubmed Central PMCID: PMC4102697. Epub 2014/04/20. eng.
64. Ergul A, Li W, Elgebaly MM, Bruno A, Fagan SC. Hyperglycemia, diabetes and stroke: focus on the cerebrovasculature. *Vascular pharmacology*. 2009 Jul;51(1):44-9. PubMed PMID: 19258053. Pubmed Central PMCID: PMC3732462. Epub 2009/03/05. eng.
65. Martini SR, Kent TA. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007 Mar;27(3):435-51. PubMed PMID: 16804552. Epub 2006/06/29. eng.
66. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *The Lancet Neurology*. 2007 May;6(5):397-406. PubMed PMID: 17434094. Epub 2007/04/17. eng.
67. Rosso C, Corvol JC, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke*. 2012 Sep;43(9):2343-9. PubMed PMID: 22700528. Epub 2012/06/16. eng.
68. Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Jan 23(1):CD005346. PubMed PMID: 24453023. Epub 2014/01/24. eng.
69. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart

Association/AmericanStroke Association. Stroke. 2018 Mar;49(3):e46-e110. PubMed PMID: 29367334. Epub 2018 Jan 24. Review

70. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, Barsan WG, Janis S, et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2014 Feb;9(2):246-51. PubMed PMID: 23506245. Pubmed Central PMCID: PMC3904437. Epub 2013/03/20. eng.

71. Naranje KM, Poddar B, Bharguvanshi A, Lal R, Azim A, Singh RK, et al. Blood Glucose Variability and Outcomes in Critically Ill Children. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2017 Mar;21(3):122-6. PubMed PMID: 28400681. Pubmed Central PMCID: PMC5363099. Epub 2017/04/13. eng.

72. Matsushima K, Peng M, Velasco C, Schaefer E, Diaz-Arrastia R, Frankel H. Glucose variability negatively impacts long-term functional outcome in patients with traumatic brain injury. Journal of critical care. 2012 Apr;27(2):125-31. PubMed PMID: 22033047. Epub 2011/10/29. eng.

73. Farkouh ME. Blood glucose variability: a new metric for interventional cardiology? JACC Cardiovascular interventions. 2015 May;8(6):812-3. PubMed PMID: 25999103. Epub 2015/05/23. eng.

74. Yoo DS, Chang J, Kim JT, Choi MJ, Choi J, Choi KH, et al. Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome. PloS one. 2014;9(4):e94364. PubMed PMID: 24747428. Pubmed Central PMCID: PMC3991642. Epub 2014/04/22. eng.

75. Gonzalez-Moreno EI, Camara-Lemarroy CR, Gonzalez-Gonzalez JG, Gongora-Rivera F. Glycemic variability and acute ischemic stroke: the missing link? Translational stroke research. 2014 Dec;5(6):638-46. PubMed PMID: 25085437. Epub 2014/08/03. eng.
76. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. Journal of computer assisted tomography. 1980 Dec;4(6):727-36. PubMed PMID: 6971299. Epub 1980/12/01. eng.
77. Tameem A. cerebral physiology. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2013;13(4):113-8
78. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. Stroke. 1989 Jan;20(1):45-52. PubMed PMID: 2492126. Epub 1989/01/01. eng.
79. Factors affecting cerebral blood flow. In: Murray MJ, Faust RJ, editors. Faust's anesthesiology review. Fourth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. xxii, 623 pages.
80. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2004 Mar;75(3):353-61. PubMed PMID: 14966145. Pubmed Central PMCID: PMC1738983. Epub 2004/02/18. eng.
81. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2006 May;37(5):1334-9. PubMed PMID: 16574919. Epub 2006/04/01. eng.
82. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. The American journal of emergency medicine. 2007 Jan;25(1):32-8. PubMed PMID: 17157679. Pubmed Central PMCID: PMC2443694. Epub 2006/12/13. eng.

83. Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, Staessen JA. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. *The Lancet Neurology*. 2009 Oct;8(10):938-48. PubMed PMID: 19747655. Epub 2009/09/15. eng.
84. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke*. 1991 Apr;22(4):527-30. PubMed PMID: 2024282. Epub 1991/04/01. eng.
85. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke*. 1994 Sep;25(9):1726-9. PubMed PMID: 8073450. Epub 1994/09/01. eng.
86. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke*. 1994 Jun;25(6):1105-8. PubMed PMID: 8202965. Epub 1994/06/01. eng.
87. Boreas AM, Lodder J, Kessels F, de Leeuw PW, Troost J. Prognostic value of blood pressure in acute stroke. *Journal of human hypertension*. 2002 Feb;16(2):111-6. PubMed PMID: 11850768. Epub 2002/02/19. eng.
88. Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, Fukuda K, Matsuo R, Kuroda J, et al. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014 Jan;63(1):54-60. PubMed PMID: 24126175. Epub 2013/10/16. eng.
89. Ahmed N, Wahlgren G. High initial blood pressure after acute stroke is associated with poor functional outcome. *Journal of internal medicine*. 2001 May;249(5):467-73. PubMed PMID: 11350571. Epub 2001/05/15. eng.
90. Zhang J, Peng Y, Fan H, Chen M, Xu T, Zhang Y. Blood pressure and early clinical outcome among acute ischemic stroke patients. *The Canadian journal of neurological*

sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 2011 Mar;38(2):225-9. PubMed PMID: 21320824. Epub 2011/02/16. eng.

91. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1372-5. PubMed PMID: 8362433. Epub 1993/09/01. eng.

92. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown RD, Jr. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1179-83. PubMed PMID: 16247043. Epub 2005/10/26. eng.

93. Keezer MR, Yu AY, Zhu B, Wolfson C, Cote R. Blood pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2008;25(3):202-8. PubMed PMID: 18212508. Epub 2008/01/24. eng.

94. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002 May;33(5):1315-20. PubMed PMID: 11988609. Epub 2002/05/04. eng.

95. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *Journal of internal medicine*. 2004 Feb;255(2):257-65. PubMed PMID: 14746563. Epub 2004/01/30. eng.

96. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2420-5. PubMed PMID: 14500934. Epub 2003/09/23. eng.

97. Manning LS, Rothwell PM, Potter JF, Robinson TG. Prognostic Significance of Short-Term Blood Pressure Variability in Acute Stroke: Systematic Review. *Stroke*. 2015 Sep;46(9):2482-90. PubMed PMID: 26243226. Epub 2015/08/06. eng.

98. Sare GM, Ali M, Shuaib A, Bath PM. Relationship between hyperacute blood pressure and outcome after ischemic stroke: data from the VISTA collaboration. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2098-103. PubMed PMID: 19359649. Epub 2009/04/11. eng.
99. Wang Y, Wang J, Meng P, Liu N, Ji N, Zhang G, et al. Mid-Term Blood Pressure Variability Is Associated With Clinical Outcome After Ischemic Stroke. *American journal of hypertension*. 2017 Oct 01;30(10):968-77. PubMed PMID: 28633329. Epub 2017/06/22. eng.
100. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):461-5. PubMed PMID: 11157183. Epub 2001/02/07. eng.
101. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *Jama*. 2014 Feb 05;311(5):479-89. PubMed PMID: 24240777. Epub 2013/11/19. eng.
102. Bu X, Li C, Zhang Y, Xu T, Wang D, Sun Y, et al. Early Blood Pressure Reduction in Acute Ischemic Stroke with Various Severities: A Subgroup Analysis of the CATIS Trial. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;42(3-4):186-95. PubMed PMID: 27110711. Epub 2016/04/26. eng.
103. Fischer U, Rothwell PM. Blood pressure management in acute stroke: does the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) resolve all of the unanswered questions? *Stroke*. 2011 Oct;42(10):2995-8. PubMed PMID: 21852619. Epub 2011/08/20. eng.
104. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open,

blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurology*. 2010 Aug;9(8):767-75. PubMed PMID: 20621562. Epub 2010/07/14. eng.

105. Wang H, Tang Y, Rong X, Li H, Pan R, Wang Y, et al. Effects of early blood pressure lowering on early and long-term outcomes after acute stroke: an updated meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(5):e97917. PubMed PMID: 24853087. Pubmed Central PMCID: PMC4031127. Epub 2014/05/24. eng.

106. Zhao R, Liu FD, Wang S, Peng JL, Tao XX, Zheng B, et al. Blood Pressure Reduction in the Acute Phase of an Ischemic Stroke Does Not Improve Short- or Long-Term Dependency or Mortality: A Meta-Analysis of Current Literature. *Medicine*. 2015 Jun;94(23):e896. PubMed PMID: 26061309. Pubmed Central PMCID: PMC4616472. Epub 2015/06/11. eng.

107. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):520-6. PubMed PMID: 14726553. Epub 2004/01/17. eng.

108. Ji N, Meng P, Liu N, Xu B, Zhang G, Zhou X, et al. A Reasonable Blood Pressure Level for Good Clinical Outcome After the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2016 Jun;18(6):536-42. PubMed PMID: 26395246. Epub 2015/09/24. eng.

109. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet (London, England)*. 1996 Feb 17;347(8999):422-5. PubMed PMID: 8618482. Epub 1996/02/17. eng.

110. Kammergaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen

Stroke Study. *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1759-62. PubMed PMID: 12105348. Epub 2002/07/10. eng.

111. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):404-9. PubMed PMID: 10657413. Epub 2000/02/05. eng.

112. Leira R, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Nombela F, Sobrino T, et al. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *Journal of internal medicine*. 2006 Oct;260(4):343-9. PubMed PMID: 16961671. Epub 2006/09/12. eng.

113. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. *Stroke*. 1995 Nov;26(11):2040-3. PubMed PMID: 7482646. Epub 1995/11/01. eng.

114. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000 Feb;31(2):410-4. PubMed PMID: 10657414. Epub 2000/02/05. eng.

115. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):3029-35. PubMed PMID: 18723420. Epub 2008/08/30. eng.

116. Ernon L, Schrooten M, Thijs V. Body temperature and outcome after stroke thrombolysis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006 Jul;114(1):23-8. PubMed PMID: 16774623. Epub 2006/06/16. eng.

117. Wang CX, Stroink A, Casto JM, Kattner K. Hyperthermia exacerbates ischaemic brain injury. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2009 Aug;4(4):274-84. PubMed PMID: 19689756. Epub 2009/08/20. eng.

118. Campos F, Blanco M, Barral D, Agulla J, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Influence of temperature on ischemic brain: basic and clinical principles. *Neurochemistry international*. 2012 Apr;60(5):495-505. PubMed PMID: 22361061. Epub 2012/03/01. eng.
119. Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998 Dec;29(12):2455-60. PubMed PMID: 9836750. Epub 1998/12/04. eng.
120. Saini M, Saqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009 Sep;40(9):3051-9. PubMed PMID: 19644066. Epub 2009/08/01. eng.
121. Phipps MS, Desai RA, Wira C, Bravata DM. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3357-62. PubMed PMID: 21980196. Epub 2011/10/08. eng.
122. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. An early rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: data from the PAIS study. *Journal of neurology*. 2011 Feb;258(2):302-7. PubMed PMID: 20878419. Pubmed Central PMCID: PMC3036804. Epub 2010/09/30. eng.
123. Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, Cvorovic V, Wartolowska K, Haga K, et al. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke. *Brain : a journal of neurology*. 2009 Apr;132(Pt 4):955-64. PubMed PMID: 19346327. Epub 2009/04/07. eng.
124. Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, Cvorovic V, Wartolowska K, Haga K, et al. Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2006 Oct;60(4):438-46. PubMed PMID: 16972284. Epub 2006/09/15. eng.

125. Whiteley WN, Thomas R, Lowe G, Rumley A, Karaszewski B, Armitage P, et al. Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke? *Neurology*. 2012 Jul 10;79(2):152-8. PubMed PMID: 22744672. Pubmed Central PMCID: PMC3390540. Epub 2012/06/30. eng.
126. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2015 Aug;10(6):941-9. PubMed PMID: 26148223. Epub 2015/07/07. eng.
127. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2017 Aug 19. PubMed PMID: 28830757. Epub 2017/08/24. eng.
128. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014 Nov-Dec;23(10):2736-47. PubMed PMID: 25238926. Epub 2014/09/23. eng.
129. van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain : a journal of neurology*. 2007 Dec;130(Pt 12):3063-74. PubMed PMID: 17478443. Epub 2007/05/05. eng.
130. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature reviews Neuroscience*. 2012 Feb 22;13(4):267-78. PubMed PMID: 22353781. Epub 2012/02/23. eng.

131. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):134-40. PubMed PMID: 24203846. Epub 2013/11/10. eng.
132. Lorch RF, Jr., Myers JL. Regression analyses of repeated measures data in cognitive research. *Journal of experimental psychology Learning, memory, and cognition*. 1990 Jan;16(1):149-57. PubMed PMID: 2136750. Epub 1990/01/01. eng.
133. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in medicine*. 1996 Feb 28;15(4):361-87. PubMed PMID: 8668867. Epub 1996/02/28. eng.
134. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statistics in medicine*. 2011 Jan 15;30(1):11-21. PubMed PMID: 21204120. Pubmed Central PMCID: PMC3341973. Epub 2011/01/05. eng.
135. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, et al. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes care*. 2006 Aug;29(8):1839-44. PubMed PMID: 16873789. Epub 2006/07/29. eng.
136. Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2749-55. PubMed PMID: 18703813. Epub 2008/08/16. eng.
137. Dziedzic T, Pera J, Trabka-Janik E, Szczudlik A, Slowik A. The impact of postadmission glycemia on stroke outcome: Glucose normalisation is associated with better survival. *Atherosclerosis*. 2010 Aug;211(2):584-8. PubMed PMID: 20303492. Epub 2010/03/23. eng.

138. Ntaios G, Egli M, Arsovska A, Joye D, Bettex Y, Lauber E, et al. An intravenous insulin protocol for strict glycemic control in acute ischaemic stroke. *European journal of neurology*. 2012 Mar;19(3):443-51. PubMed PMID: 22008406. Epub 2011/10/20. eng.
139. Chung JW, Kim N, Kang J, Park SH, Kim WJ, Ko Y, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke. *Journal of hypertension*. 2015 Oct;33(10):2099-106. PubMed PMID: 26237556. Epub 2015/08/04. eng.
140. Stead LG, Gilmore RM, Vedula KC, Weaver AL, Decker WW, Brown RD, Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1878-81. PubMed PMID: 16801654. Epub 2006/06/28. eng.
141. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1883-9. PubMed PMID: 26022636. Epub 2015/05/30. eng.
142. Ntaios G, Bath P, Michel P. Blood pressure treatment in acute ischemic stroke: a review of studies and recommendations. *Current opinion in neurology*. 2010 Feb;23(1):46-52. PubMed PMID: 20038827. Epub 2009/12/30. eng.
143. Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment. *Journal of hypertension*. 2011 Aug;29(8):1583-9. PubMed PMID: 21720273. Epub 2011/07/02. eng.
144. Ntaios G, Lambrou D, Michel P. Blood pressure changes in acute ischemic stroke and outcome with respect to stroke etiology. *Neurology*. 2012 Oct 02;79(14):1440-8. PubMed PMID: 22993273. Epub 2012/09/21. eng.

145. Tsivgoulis G, Ntaios G. Blood pressure variability in subacute ischemic stroke: a neglected potential therapeutic target. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2014-5. PubMed PMID: 23054229. Epub 2012/10/12. eng.
146. Wong AA, Davis JP, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. The time course and determinants of temperature within the first 48 h after ischaemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;24(1):104-10. PubMed PMID: 17519552. Epub 2007/05/24. eng.
147. Boysen G, Christensen H. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):413-7. PubMed PMID: 11157175. Epub 2001/02/07. eng.
148. Karaszewski B, Thomas RG, Dennis MS, Wardlaw JM. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to stroke severity and outcome. *BMC neurology*. 2012 Oct 18;12:123. PubMed PMID: 23075282. Pubmed Central PMCID: PMC3607983. Epub 2012/10/19. eng.
149. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011 Nov 12;378(9804):1699-706. PubMed PMID: 21996470. Epub 2011/10/15. eng.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Κλίμακα αξιολόγησης νευρολογικής βαρύτητας AEE (NIHSS)

|                                                            |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Επίπεδο συνείδησης:</b>                                 | Εγρήγορση:0                                                                         |
|                                                            | Βυθιότητα, αφύπνιση με ελάχιστο ερέθισμα: 1                                         |
|                                                            | Βυθιότητα, αφύπνιση με επαναλαμβανόμενα ή σε επώδυνα ερεθίσματα: 2                  |
|                                                            | Κώμα: 3                                                                             |
| <b>Προσανατολισμός:</b>                                    | Γνωρίζει την ηλικία του και τον τρέχοντα μήνα:0                                     |
|                                                            | Απαντά σωστά σε ένα από τα δύο: 1                                                   |
|                                                            | Απαντά λάθος και στα δύο: 2                                                         |
| <b>Εκτέλεση απλών εντολών:</b>                             | Ανοίγει/κλείνει τα μάτια και σφίγγει/αφήνει το χέρι του εξεταστή κατόπιν εντολής: 0 |
|                                                            | Εκτελεί το ένα σωστά: 1                                                             |
|                                                            | Δεν εκτελεί κανένα σωστά:2                                                          |
| <b>Οφθαλμοκινητικότητα (οριζόντιες συζυγείς κινήσεις):</b> | Φυσιολογικές: 0                                                                     |
|                                                            | Μερική πάρεση:1                                                                     |
|                                                            | Πλήρης πάρεση (forced deviation):2                                                  |
| <b>Οπτικά πεδία:</b>                                       | Χωρίς διαταραχή: 0                                                                  |
|                                                            | Μερική ημιανοψία:1                                                                  |
|                                                            | Πλήρης ημιανοψία:2                                                                  |
|                                                            | Αμφοτερόπλευρη ημιανοψία (συμπεριλαμβάνεται και η φλοιική τύφλωση): 3               |
| <b>Πάρεση προσωπικού νεύρου:</b>                           | Χωρίς πάρεση:0                                                                      |
|                                                            | Ήπια πάρεση (εξάλειψη ρινοχειλικής αύλακας):1                                       |
|                                                            | Μερική πάρεση:2                                                                     |
|                                                            | Πλήρης πάρεση (περιλαμβάνεται μύες ανώτερου και κατώτερου τμήματος του προσώπου):3  |

|                                         |                                                                |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Μυική ισχύς δεξιού άνω άκρου:</b>    | Φυσιολογική:0                                                  |
|                                         | Πρηνισμός (prone drift):1                                      |
|                                         | Ήπια πάρεση (δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):2        |
|                                         | Βαριά πάρεση (χωρίς δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):3 |
|                                         | Πληγία:4                                                       |
| <b>Μυική ισχύς δεξιού κάτω άκρου</b>    | Φυσιολογική:0                                                  |
|                                         | Πρηνισμός (prone drift):1                                      |
|                                         | Ήπια πάρεση (δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):2        |
|                                         | Βαριά πάρεση (χωρίς δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):3 |
|                                         | Πληγία:4                                                       |
| <b>Μυική ισχύς αριστερού άνω άκρου</b>  | Φυσιολογική:0                                                  |
|                                         | Πρηνισμός (prone drift):1                                      |
|                                         | Ήπια πάρεση (δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):2        |
|                                         | Βαριά πάρεση (χωρίς δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):3 |
|                                         | Πληγία:4                                                       |
| <b>Μυική ισχύς αριστερού κάτω άκρου</b> | Φυσιολογική:0                                                  |
|                                         | Πρηνισμός (prone drift):1                                      |
|                                         | Ήπια πάρεση (δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):2        |
|                                         | Βαριά πάρεση (χωρίς δυνατότητα κίνησης ενάντια στη βαρύτητα):3 |
|                                         | Πληγία:4                                                       |
| <b>Αισθητικότητα:</b>                   | Φυσιολογική:0                                                  |
|                                         | Ήπια διαταραχή:1                                               |
|                                         | Σοβαρή διαταραχή (αναισθησία):2                                |

**Αταξία:**

Χωρίς αταξία:0

Αταξία σε ένα άκρο:1

Αταξία σε δύο άκρα:2

**Λόγος:**

Χωρίς αφασικά στοιχεία:0

Ήπια αφασία:1

Σοβαρή αφασία:2

Χωρίς παραγωγή λόγου, σφαιρική αφασία:3

**Δυσαρθρία:**

Χωρίς:0

Ήπια:1

Σοβαρή:2

**Ημιαμέλεια:**

Χωρίς ημιαμέλεια:0

Οπτική, απτική, ακουστική, χωρική ή προσωπική ημιαμέλεια σε αμφοτερόπλευρα ταυτόχρονα ερεθίσματα σε μία αισθητηριακή ενότητα:1

Προφανής ημιαμέλεια σε περισσότερες από μία αισθητηριακές ενότητες, δεν αναγνωρίζει το ίδιο του το χέρι, προσανατολίζεται μόνο στη μία πλευρά του χώρου:2

**Συνολική βαθμολογία:**

1-4: Μικρής βαρύτητας

5-15: Μέτριας βαρύτητας

15-20: Μεγάλης βαρύτητας

21-42: Πολύ μεγάλης βαρύτητας

### **Τροποποιημένη κλίμακα εκτίμησης αναπηρίας Rankin (mRS)**

**0:** απουσία συμπτωμάτων

**1:** ασήμαντη ανικανότητα παρά την παρουσία συμπτωμάτων, χωρίς περιορισμό στην καθημερινή δραστηριότητα

**2:** ελαφρά ανικανότητα, μικρός περιορισμός στην καθημερινή δραστηριότητα, αυτοεξυπηρετείται

**3:** μέτρια ανικανότητα, ικανότητα βάδισης, απαιτείται βοήθεια στην αυτοεξυπηρέτηση

**4:** μέτρια προς σοβαρή ανικανότητα, αδυναμία βάδισης χωρίς υποστήριξη, δεν αυτοεξυπηρετείται

**5:** σοβαρή ανικανότητα, κλινήρης, συνεχής νοσηλευτική υποστήριξη

**(6:** θάνατος)

**Συνολική βαθμολογία:** 0-6