



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

---

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΗΣ  
<< Ν. Σ. ΧΡΗΣΤΕΑΣ >>**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ  
ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΤΙΝΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΚΠΑ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**« ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ  
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ »**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΦΑΝΗΣ  
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2019**

**ΠΡΥΤΑΝΗΣ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

Καθηγητής Μελέτιος –Αθανάσιος Δημόπουλος

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ Ε.Κ.Π.Α**

Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

**Διδακτορική Διατριβή Υποψήφιου Διδάκτορα Κωνσταντόπουλου Θεοφάνη**

**Θέμα:** « ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ  
ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ  
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ »

Αίτηση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 23/05/2013

Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:23/07/2013

Έγκριση ερευνητικού πρωτοκόλου:24/09/2014

Ορισμός Θέματος:03/10/2014

Α΄ Έκθεση προόδου:20/06/2015

Β΄ Έκθεση προόδου:25/07/2016

Γ΄ Έκθεση προόδου:01/07/2019

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 1.Χρήστος Βερούκοκος     | Επικ. Καθηγητής (Επιβλέπων) |
| 2. Σωτήριος Γεωργόπουλος | Καθηγητής                   |
| 3. Δέσποινα Περρέα       | Ομότιμη Καθηγήτρια          |

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στην Ομότιμη Καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα για τη συνεχή συμπαράσταση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της ενασχόλησης μου με το αντικείμενο της διατριβής, εκπληρώνοντας πέραν του δέοντος το ρόλο της ως διδασκάλου- καθηγήτριας

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κ. Παπαβασιλείου Βασίλειο, Διευθυντή Αγγειοχειρουργό στο Σισμανόγλειο Γ.Ν.Α, για όλα όσα μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της θητείας μου στην Κλινική του και πέραν αυτής, αποτελώντας τον ιδανικό εκπαιδευτή .

Τέλος, ευχαριστώ τη σύζυγο και τα παιδιά μου για τη υποστήριξη που παρείχαν και την ανοχή που επέδειξαν και τους γονείς μου για τις αρχές που με δίδαξαν.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

**Όνομα** : Θεοφάνης  
**Επίθετο** : Κωνσταντόπουλος  
**Ημ/νια Γέννησης** : 28 Ιουλ 1979  
**Τόπος Γέννησης** : Θεσσαλονίκη  
**E-mail** : faniskonstantopoulos@outlook.com

### Εκπαίδευση και κατάρτιση

**2015** Ολοκλήρωση ειδίκευσης στην Αγγειοχειρουργική

**2014** Απόκτηση μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών από το Ε.Κ.Π.Α - Ιατρική Σχολή με τίτλο " Αγγειοχειρουργική – Ενδοαγγειακές Τεχνικές - Endovascular Techniques ".

Δήλωση Θέματος για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής στην Ιατρική Σχολή του Ε.Κ.Π.Α, με θέμα «Μελέτη παραγόντων αγγειογένεσης κατά τη διαλείπουσα εφαρμογή διαδερμικής ηλεκτροδιέγερσης σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια» , υπό τον Επικ. Καθηγητή Χρ. Βερούκοκο.

**2008** Έναρξη ειδίκευσης στην Αγγειοχειρουργική.

**2006** Απόκτηση τίτλου Ιατρού Αεροπορικής Ιατρικής

Απόκτηση τίτλου Ιατρού Καταδυτικής Ιατρικής

**2005** Μετεκπαίδευση επί δίμηνο στο Madigan Army Medical Centre, Tacoma , WA των Η.Π.Α σε νοσοκομείο ρόλου 3 , σε επείγοντα περιστατικά.

Απόκτηση πιστοποιήσεων Combat Lifesaver, Prehospital Trauma Life Support (PHTLS) , Basic Life Support (BLS) , Advanced Life Support (ALS) , Advanced Trauma Life Support Audited Provider (ATLS-Audited)

**2004** Απόκτηση πτυχίου Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσ/νίκης με βαθμό καλώς 6,49

Αποφοίτηση από την Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων , 7ος Γενικής Σειράς

**1997** Αποφοίτηση από το 1ο Λύκειο Μελισσίων.

### **Εμπειρία**

**10/2017 έως σήμερα** : Επιμελητής Αγγειοχειρουργικού Τμήματος, 417 Ν.Ι.Μ.Τ.Σ, Αθήνα.

**11/2016 – 10/2017:** Επιστημονικός συνεργάτης Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου. Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία, Εκτίμηση ασθενών στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γ.Ν Ρόδου και διενέργεια τακτικών αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων.

**06/2011 – 06/2015** Ειδικευόμενος Αγγειοχειρουργικής στην Αγγειοχειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Α "Σισμανόγλειο"

**04/2010 – 04/2011** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στην Α' Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Α "Σισμανόγλειο"

**02/2008 – 02/2010** Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στην Α' Χειρουργική Κλινική του 401 Γ.Σ.Ν.Α

**11/2004 – 11/2005** Εκπαίδευση στην Α' Χειρουργική , την Αγγειοχειρουργική , την Νεφρολογική και την Α' Παθολογική Κλινική του 401 Γ.Σ.Ν.Α ως ανειδίκευτος Ιατρός

### **Δεξιότητες**

Ξένες γλώσσες: Αγγλικά (Proficiency in English, Cambridge University)

Γερμανικά (Mittelstufe Diplom , Goethe Institut).

Υπολογιστές: Γνώση Linux, Windows, OpenOffice, HTML.

### **Ενδιαφέροντα**

Αθλήματα αντοχής - Μουσική

### **Οικογενειακή Κατάσταση**

Έγγαμος με τρία τέκνα

## Περιεχόμενα

ΗΛΕΚΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	9
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	10
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΙΣΜΟΥ – ΤΥΠΟΙ ΡΕΥΜΑΤΩΝ:.....	14
Τύποι Ρευμάτων:.....	14
Επίδραση Διαφόρων Παραμέτρων Του Ρεύματος.....	21
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΙΣΜΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ:.....	24
ΥΨΗΛΟΣ TENS:.....	24
ΧΑΜΗΛΟΣ TENS.....	26
ΤΥΠΟΣ BURST Ή ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ TENS.....	27
ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΚΕΥΩΝ TENS.....	28
.....	29
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ.....	29
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ:.....	32
ΣΤΑΔΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΔΙΑΔΡΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ:.....	34
ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ:.....	35
ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ.....	37
ΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ:.....	38
ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ).....	44
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ –.....	44
ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ:.....	51
Η ΑΣΚΗΣΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ.....	56
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR – VEGF).....	60
ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ:.....	61
ΔΡΑΣΗ:.....	62
VEGF ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ:.....	64
ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ:.....	65
ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	66
ΣΤΑΔΙΑ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ:.....	66
ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ:.....	70
ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:.....	70
ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:.....	72

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	74
ΣΚΟΠΟΣ: .....	75
ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ: .....	78
Αριθμός: .....	78
Κριτήρια Εισαγωγής: .....	78
Κριτήρια Αποκλεισμού: .....	79
ΜΕΘΟΔΟΣ: .....	81
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	87
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	93
ΣΥΖΗΤΗΣΗ: .....	103
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: .....	106
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	107
SUMMARY .....	109
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ .....	111
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>116</b>



## **ΗΛΕΚΤΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1.Ιστορική αναδρομή

2.Τύποι ρεύματος (πολικότητα, θέση, συχνότητα, μορφή, διάρκεια, κύκλος λειτουργίας

3.Βασικές αρχές ηλεκτρισμού TENS – Κλινική εφαρμογή

4.Τύποι μηχανημάτων

5.Θεραπευτικές εφαρμογές

6.Ενεργοποίηση μυικών ινών - Κινητικός Ερεθισμός.

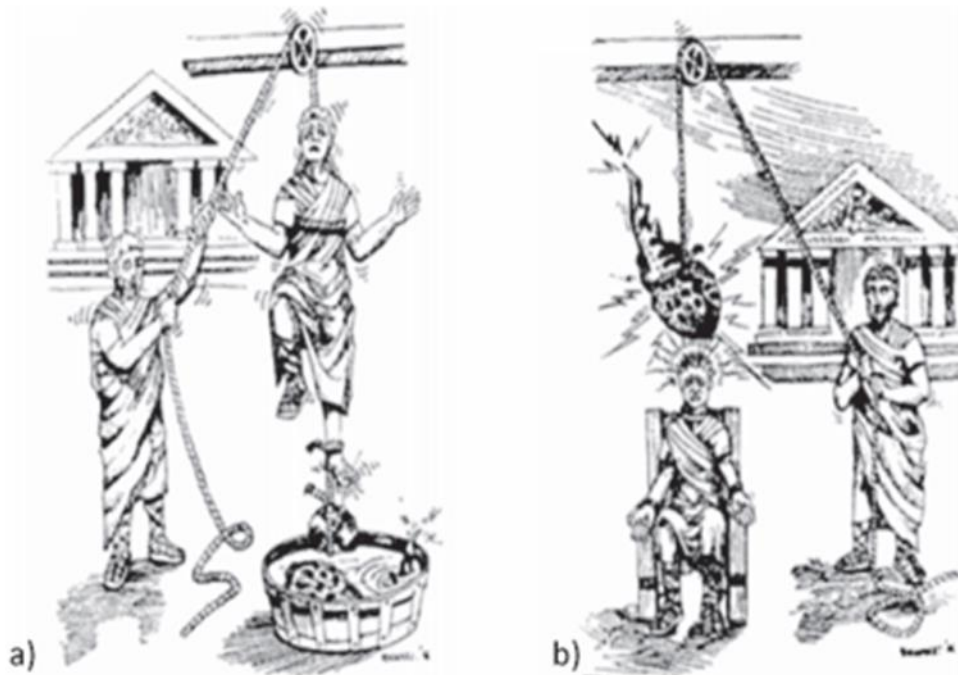
## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ανακάλυψη του ηλεκτρισμού και η πιθανότητα εφαρμογής του για θεραπευτικούς σκοπούς ξεκίνησε από την ανακάλυψη του ηλεκτροφόρου χελιού το 400 π. Χ περίπου. Η παρατήρηση του τρόπου παγίδευσης της λείας του ιδιαίτερου αυτού ζώου, η παραγωγή δηλαδή ηλεκτρικού ρεύματος τάσης 100-150mV με σκοπό την παράλυση του θύματός του, κίνησε το ενδιαφέρον των παρατηρητών της εποχής. Αρχικά το ηλεκτροφόρο χέλι χρησιμοποιήθηκε για την εμπειρική αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών και ο παράδοξος αυτός τρόπος αντιμετώπισης νοσημάτων χρησιμοποιήθηκε για περίπου 2000 έτη, μέχρι τα μέσα του 1700.



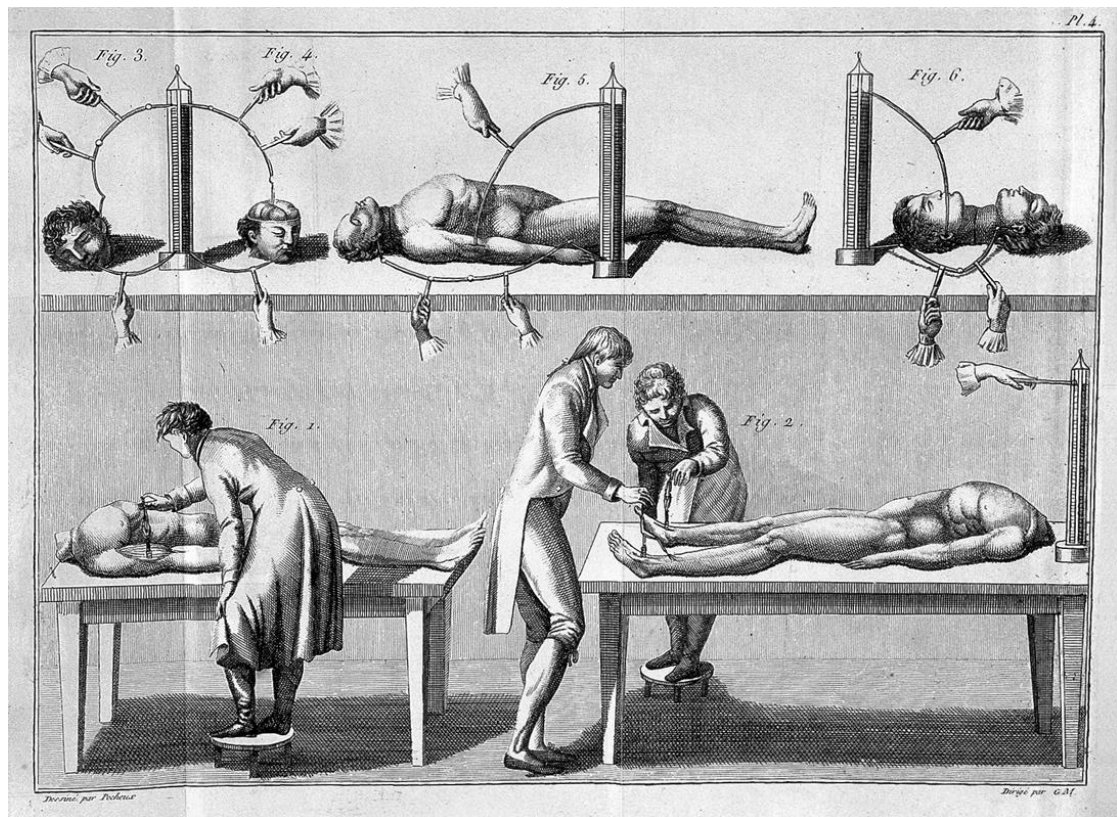
*Εικόνα 1 Χρήση ηλεκτροφόρου χελιού στην αρχαία Αίγυπτο, τοιχογραφία.*

Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι και ο Ιπποκράτης φέρονται να χρησιμοποιούσαν ηλεκτροφόρα χέλια αλλά ευρύτερη εφαρμογή έγινε από τον Scribonius Largus περί το 50 π.Χ για τη θεραπεία των ημικρανιών και της ποδάγρας [1].



*Εικόνα 2 Η χρήση του ηλεκτροφόρου χελιού στην αρχαία Ρώμη για τη θεραπεία της ημικρανίας και της ποδάγρας*

Ο William Gilbert (1544-1603) θεωρείται πρωτοπόρος στη γενίκευση και ταξινόμηση των φαινομένων του ηλεκτρισμού. Όταν απέδωσαν οι προσπάθειες για την παραγωγή συσκευών που παράγουν και αποθηκεύουν ρεύμα, περί το 1750, ο Galvani χρησιμοποίησε τις τότε μπαταρίες για την μελέτη των φαινομένων της επίδρασης του ηλεκτρικού ρεύματος στα νεύρα και τους μύες βατράχων. Ιατροί και θεραπευτές της εποχής υιοθέτησαν τη χρήση των μπαταριών (τότε γνωστά και ως βολταϊκά κύτταρα) και γρήγορα η χρήση των ηλεκτροφόρων χελιών πέρασε σε δεύτερη μοίρα λόγω κόστους και ευκολίας στη χρήση των φορητών ηλεκτρικών στηλών. Το 1756 ο Richard Lovett παρουσίασε το *Subtil Medium Proved*, το πρώτο χειρόγραφο για την ιατρική και θεραπευτική εφαρμογή του ηλεκτρισμού, γραμμένο στην Αγγλική γλώσσα. Το 1759 ακολούθησε η έκδοση του *Desideratum* από τον John Wesley, όπου και γινόταν εκτενής αναφορά σε ασθένειες που θεραπεύτηκαν με τη χρήση ηλεκτρισμού, όπως η ισχιαλγία, η υστερία, ο πονοκέφαλος, η νεφρολιθίαση, η ποδάγρα, το φαινόμενο Raynaud, η πλευρίτιδα και η κυνάγχη. Πρώτη χρήση ηλεκτρικού ερεθισμού σε νοσοκομειακό περιβάλλον αναφέρεται στο νοσοκομείο του Μιντλεσεξ της Αγγλίας το 1767 [2].



Εικόνα 3 Γκραβούρα του 1750 με την απεικόνιση των πειραμάτων του Galvani

Η περαιτέρω βελτίωση των υλικών και η χρήση επαγωγικών πηνίων έκανε πιο εύκολη και ρυθμίσιμη την εφαρμογή των μηχανών παραγωγής ηλεκτρικού ρεύματος και διέυρνε περαιτέρω την εφαρμογή τους στο ιατρικό πεδίο. Στις αρχές του 1900 με την ανακάλυψη των γεννητριών εναλλασσόμενου ρεύματος οι εφαρμογές του ηλεκτρισμού ερευνήθηκαν εκτενώς από τον d' Arsonval , ο οποίος πρώτος μελέτησε την επίδραση του εναλλασσόμενου ρεύματος σε θηλαστικά και τον άνθρωπο και απέδειξε ότι ήταν ιδανικό για την παραγωγή ικανών μυϊκών συστολών. Το 1950 ο Nemes εισήγαγε τη θεωρία της παρεμβολής που χρησιμοποιείται ακόμα στην καθημερινή πρακτική. Στα μέσα της δεκαετίας του 1970 ο Ρώσος Kots χρησιμοποίησε εναλλασσόμενο ρεύμα 2,5 kHz σε μύες με σκοπό τη μυϊκή ενδυνάμωση δημιουργώντας τα δημοφιλή «ρωσικά» ρεύματα, που χρησιμοποιούνται ακόμα και τη σημερινή εποχή [3].

Στις δεκαετίες του 1950 και του 1960, νευροφυσιολογικές μελέτες καθιέρωσαν τη θεωρία της «πύλης ελέγχου του πόνου» [4]. Η θεωρία αυτή εξηγεί γιατί ο περιφερικός ηλεκτρικός ερεθισμός ελαττώνει ή εξαφανίζει το αίσθημα του πόνου με παρεμβολή στη μετάδοση του ερεθίσματος στα ανώτερα κέντρα του



νευρικού συστήματος. Τη δεκαετία του 1970 οι Shealy, Long και οι συνεργάτες τους χρησιμοποίησαν εμφυτευμένους διεγέρτες για τη διέγερση νωτιαίων κεράτων (Dorsal Column Stimulation – DCS) με στόχο την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρκίνο πνεύμονα. Εξέλιξη της εφαρμογής αποτελεί και ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation – TENS) [5] [6], όπου μικρής διάρκειας και εύρους παλμοί διαπερνούν την επιδερμίδα μεταξύ δύο ή περισσότερων ηλεκτροδίων και προκαλούν άμεσο ερεθισμό των νεύρων. Έτσι με τη χρήση επιφανειακών ηλεκτροδίων επιτυγχάνεται ικανοποιητική αναλγησία. Ιδιαίτερα προτείνεται η εφαρμογή TENS για τη θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου, του μυοπροσωπικού πόνου, ισχιαλγίας και παθήσεων μυοσκελετικού.

Οι εφαρμογές του ηλεκτρικού ερεθισμού στην ιατρική πράξη διαρκώς εξελίσσονται και διερευνώνται νέα πεδία εφαρμογής. Η κλινική εφαρμογή ωστόσο δεν έχει τύχει καθολικής αποδοχής και χρειάζονται πιο στέρεες αποδείξεις για την ευρύτερη εφαρμογή της μεθόδου στην καθ' ημέρα πράξη.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΙΣΜΟΥ - ΤΥΠΟΙ ΡΕΥΜΑΤΩΝ:

Το ηλεκτρικό ρεύμα είναι η προσανατολισμένη κίνηση ηλεκτρικών φορτίων ή φορέων ηλεκτρικού φορτίου, κατά μήκος ενός ηλεκτροφόρου αγωγού . Το μέγεθος που μετρά το ηλεκτρικό ρεύμα είναι η ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος, που ορίζεται ως:

$$I = \frac{dQ}{dt}$$

Δηλαδή ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος είναι ο ρυθμός διέλευσης του ηλεκτρικού φορτίου από τη διατομή ενός αγωγού. Πιο απλά, σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα περνάει από τη διατομή του αγωγού ηλεκτρικό φορτίο. Η ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος δείχνει πόσο φορτίο περνά στη μονάδα του χρόνου. [7]

Η ροή του ρεύματος μπορεί να είναι προς μόνο μία κατεύθυνση, συνεχής και σταθερή και έτσι να προκύπτει συνεχές ρεύμα (DC), να αποτελείται από σειρά παλμών μιας κατεύθυνσης (παλμικό DC), ή να αποτελείται από μια ομάδα συνεχώς εναλλασσόμενων παλμών, συμμετρικών ή ασύμμετρων (εναλλασσόμενο ρεύμα - AC). Οι παράμετροι του ρεύματος είναι αυτοί που καθιστούν κάθε τύπο ρεύματος διαφορετικό.

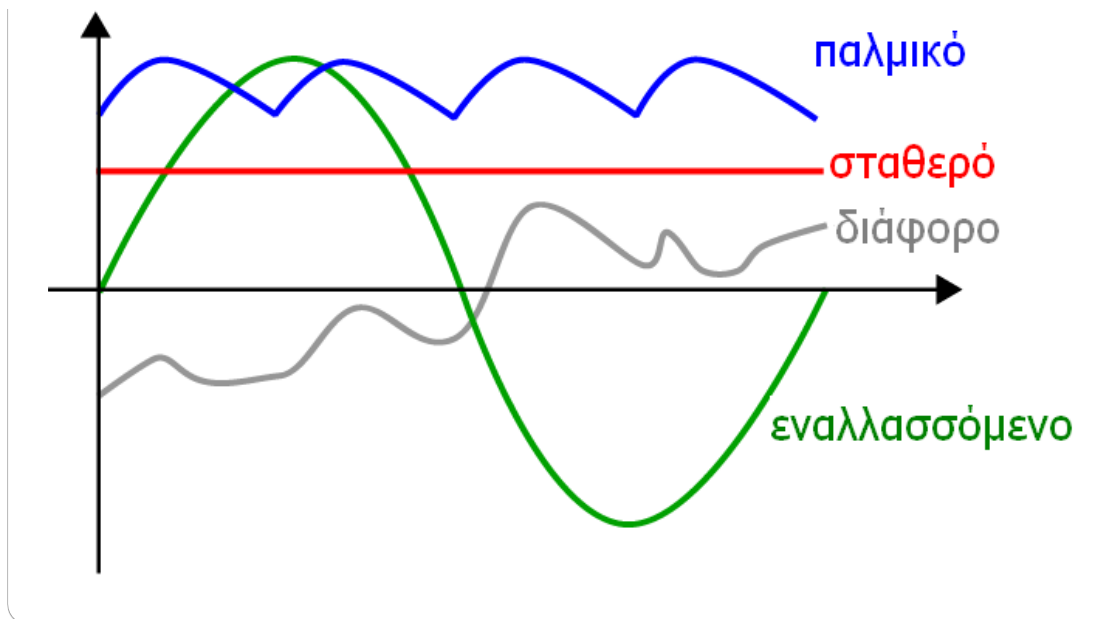
### Τύποι Ρευμάτων:

#### Περιγραφικό Σύστημα

(Κατηγοριοποίηση κατά APTA 2000 (American Physical Therapy Association (2000):

Electrotherapeutic terminology in Physical Therapy. Virginia: APTA)

Κάθε τύπος ρεύματος ορίζεται από ένα σύνολο παραμέτρων. Τρεις είναι οι βασικοί τύποι ορισμού των ρευμάτων στην κλινική πράξη: συνεχές , παλμικό και εναλλασσόμενο. Οι τύποι ρευμάτων κατηγοριοποιούνται αδρά σε δυο κατηγορίες , όπου και περιγράφονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους. Η κατηγοριοποίηση κατά το περιγραφικό σύστημα, σύμφωνα με την American Physical Therapy Association, οδηγίες του 2000, και βάση της οποίας θα γίνει εκτενέστερη αναφορά και ανάλυση, καθώς και κατά το ονομαστικό σύστημα, όπου γίνεται αναφορά σε διάφορους τύπους ρευμάτων και αναφορά στα χαρακτηριστικά τους.



Εικόνα 4 By: Zurek derivative work: Types of current by Zureks.svg, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8916162>

#### **Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το περιγραφικό σύστημα κατά ΑΡΤΑ:**

Για την κλινική εφαρμογή διακρίνονται τρεις τύποι, το συνεχές, το παλμικό και το εναλλασσόμενο. Το συνεχές ρεύμα, στη βασική του μορφή είναι ένα σταθερό ρεύμα. Το εναλλασσόμενο ρεύμα παράγεται από την εναλλασσόμενη κίνηση των ηλεκτρονίων μεταξύ των πόλων, πότε προς τη μια και πότε προς την άλλη κατεύθυνση. Από το συνδυασμό των δυο παραπάνω μορφών ρεύματος προκύπτει το παλμικό ρεύμα, το οποίο μπορεί να έχει σταθερή ή εναλλασσόμενη κατεύθυνση. Βασικό χαρακτηριστικό του είναι η διακοπή της κίνησης μεταξύ των παλμών.

#### **Συνεχές Ρεύμα:**

Το συνεχές ή σταθερό ρεύμα χαρακτηρίζεται από τη σταθερή ροή προς μόνο μια κατεύθυνση και έτσι χαρακτηρίζεται ως σταθερό και μονοφασικό. Κάθε ρεύμα που ικανοποιεί το κριτήριο αυτό κατατάσσεται στην κατηγορία των συνεχόμενων ρευμάτων, με το χαρακτηρισμό DC. Για τις ιατρικές εφαρμογές, σταθερό ρεύμα είναι αυτό που διατηρεί σταθερή ροή για ένα δευτερόλεπτο τουλάχιστον. Συνήθως χρησιμοποιούνται για την ιοντοφόρηση, τη θεραπευτική δηλαδή ώθηση ωφέλιμων ιόντων διαμέσου του φραγμού του δέρματος.

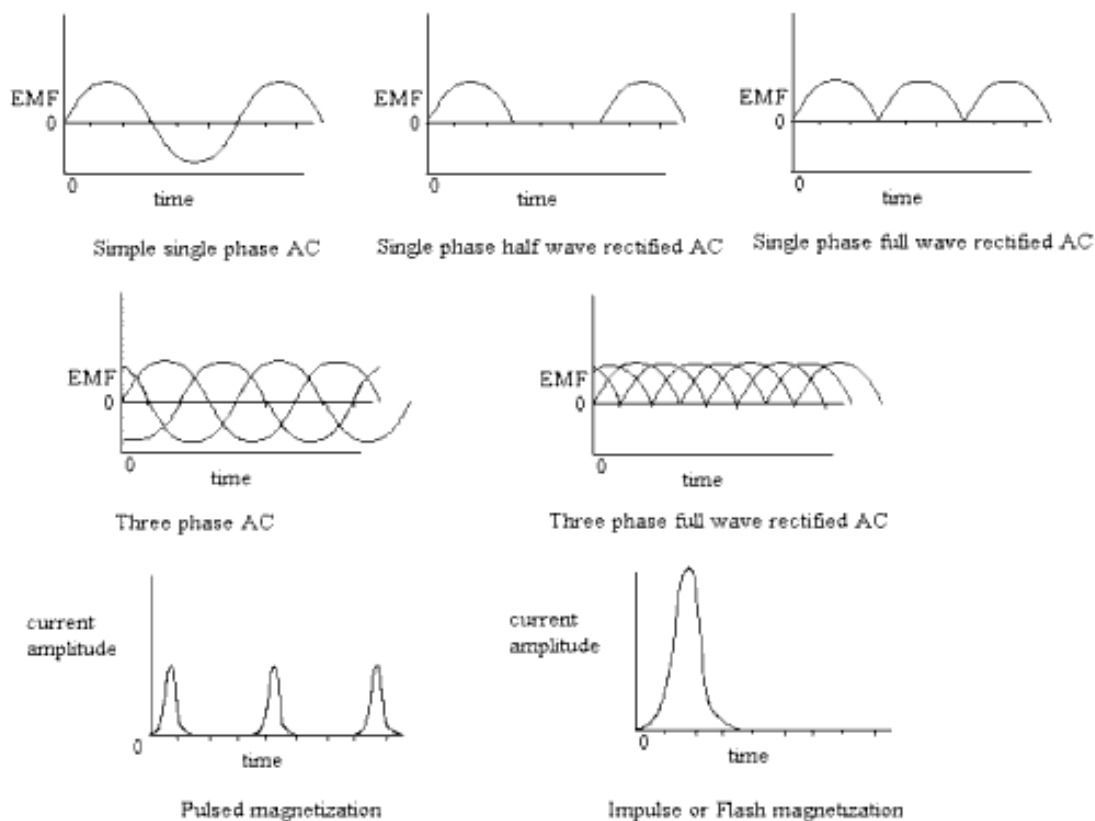
Η διάρκεια πυροδότησης του συνεχούς ρεύματος, προκαλεί περιορισμό στην κλινική εφαρμογή του. Η ενεργοποίηση νευρικών ινών γίνεται όταν το ερέθισμα είναι πάνω από τον ουδό ενεργοποίησης. Αν το ερέθισμα υπερβαίνει τον ουδό τότε η νευρική ίνα ενεργοποιείται και με το συνεχόμενο ερέθισμα αρχίζει τη διαδικασία προσαρμογής και σύντομα σταματά να ενεργοποιείται. Η διάρκεια του κύκλου του 1 sec μπορεί να φαντάζει μικρή, σύμφωνα όμως με τη φυσιολογία των νευρικών ινών αρκεί για «άπειρες» ενεργοποιήσεις και έτσι γρηγορότερη προσαρμογή. Για το λόγο αυτό το συνεχές ρεύμα δεν έχει σημαντικές κλινικές εφαρμογές, εκτός από την ιοντοφόρηση.

### **Εναλασσόμενο Ρεύμα:**

Το εναλασσόμενο ρεύμα αποτελείται από μια συνεχή σειρά εναλάσσόμενων παλμών. Σημαντικό χαρακτηριστικό του είναι ότι οι παλμοί του ρεύματος είναι ενωμένοι και συνεχόμενοι και κατά συνέπεια οι φάσεις του είναι συνεχόμενες. Η μορφή του παλμού μπορεί να είναι ημιτονοειδής, τριγωνική ή τετράγωνη.

Για την κλινική εφαρμογή του ηλεκτρισμού χρησιμοποιούνται ρεύματα συχνοτήτων από 1KHz έως και 10KHz. Έτσι ένας πλήρης κύκλος μπορεί να έχει διάρκεια από 100μs έως 1ms. Αυτό σημαίνει ότι η διάρκεια της κάθε φάσης θα κυμαίνεται από 50-500μs. Η συχνότητα του εναλασσόμενου ρεύματος που χρησιμοποιείται για τις θεραπευτικές εφαρμογές κυμαίνεται στο εύρος του 1 έως και 10KHz. Μεγαλύτερες συχνότητες δεν χρησιμοποιούνται καθώς οι πολύ γρήγορες εναλλαγές της φάσης δεν προκαλούν σημαντικό αποτέλεσμα για τον ερεθισμό της ίνας, καθώς οι νευρικές ίνες δεν προλαβαίνουν να αντιδράσουν και αυξάνουν τον ουδό τους.





Εικόνα 5 Μορφές εναλλασσόμενου ρεύματος (Από <http://www.animations.physics.unsw.edu.au/jw/AC.html> Copyright © University of New South Wales)

Τα τέσσερα σημαντικά χαρακτηριστικά της κυματομορφής του εναλλασσόμενου ρεύματος είναι η συχνότητα παλμών και ριπής, η διάκλιση της συχνότητας και ο καθορισμός του ενεργού και ανενεργού κύκλου λειτουργίας.

Συχνότητα παλμών (αλλιώς και φέρουσα συχνότητα): Είναι το εύρος παλμού του εναλλασσόμενου ρεύματος. Αναλόγως της συχνότητας του ρεύματος καθορίζεται και ο χρόνος του παλμού, σύμφωνα με τον τύπο

$$f = \frac{1}{T}$$

, όπου  $f$  η συχνότητα του εφαρμοζόμενου ρεύματος και  $T$  ο χρόνος περιόδου.. Η συχνότητα του ρεύματος παίζει ρόλο στο παραγόμενο ερέθισμα και στην πρόκληση αισθητικής ή κινητικής αντίδρασης, ή αισθήματος πόνου.

Συχνότητα ριπής: Είναι ο χρόνος μεταξύ της έναρξης κάθε ριπής. και είναι αυτή που επηρεάζει τη φύση της αντίδρασης. Σε παράδειγμα κινητικού ερεθισμού,

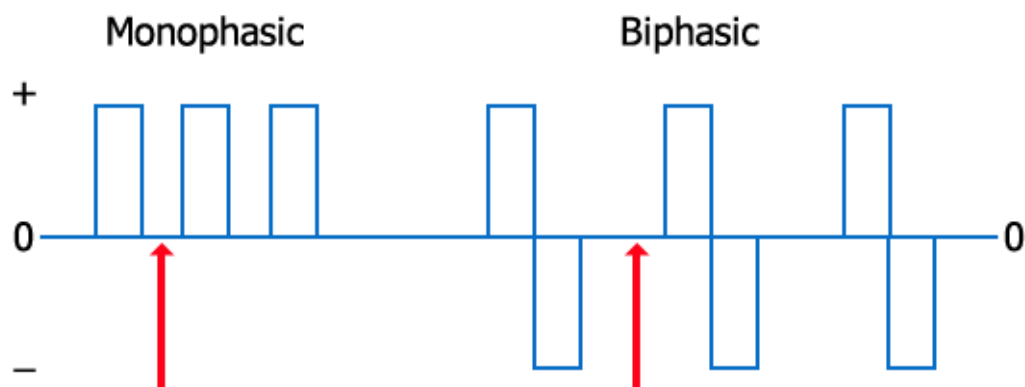
η συχνότητα της ριπής καθορίζει το εάν η παραγόμενη μυική συστολή θα είναι στιγμιαία ή τετανική καθώς και το πόσο έντονη θα είναι. Εμμέσως έτσι επηρεάζεται και το παραγόμενο αίσθημα κόπωσης.

Διάκλιση της συχνότητας ριπής: Η μεταβολή στην εφαρμογή του ρεύματος (ρυθμός αύξησης της έντασης). Παίζει ρόλο στο παραγόμενο ερέθισμα και για τη δυνατόν πιο αληθοφανή εφαρμογή της μυικής συστολής.

Ενεργός και ανενεργός κύκλος λειτουργίας: Το ποσοστό του χρόνου σε έναν κύκλο, κατά τη διάρκεια του οποίου εφαρμόζεται ο ηλεκτρικός ερεθισμός. Στην περίπτωση έντονης διάκλισης ρεύματος, ο ανενεργός χρόνος μπορεί να υπολογιστεί και από το χρόνο ανόδου και καθόδου του ρεύματος. Αυτό κάνει πιο δύσκολο τον ακριβή προσδιορισμό του χρόνου εφαρμογής του ρεύματος αλλά είναι πιο ορθό από άποψη κλινικής εφαρμογής της μεθόδου και φυσιολογίας της εφαρμογής.

### **Παλμικό ρεύμα**

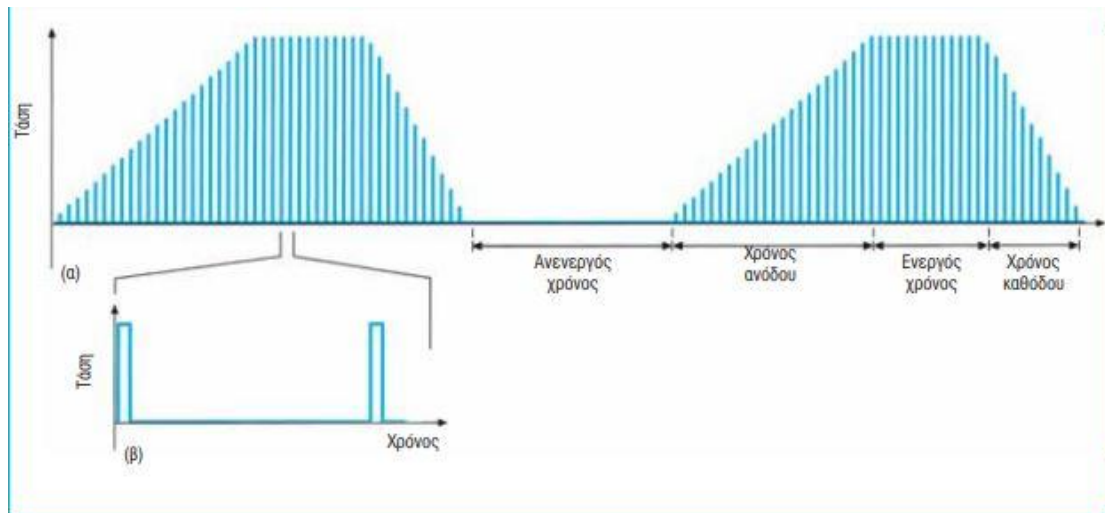
Το παλμικό ρεύμα είναι ο τρίτος τύπος ρεύματος που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Το χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι ότι κάθε παλμός είναι ξεχωριστός και όχι μέρος μιας σειράς ενωμένων παλμών. Παραδείγματα παλμικού ρεύματος ( μονοφασικού και διφασικού αντιστοίχως) φαίνονται στην ακόλουθη εικόνα.



Note the arrow depicts a brief interruption between each electrical.  
By definition this brief break must be present to classify a current as "Pulsed"

*Εικόνα 6 Μονοφασικό και διφασικό πολικό ρεύμα Από: Belanger AY. Evidence Based Guide to Ther Phys Agents. Lippincott Williams & Wilkins, 2003*

Οι παλμοί του ρεύματος μπορεί να είναι ισορροπημένοι ή όχι. Αν οι παλμοί είναι ισορροπημένοι, τότε η κίνηση των ηλεκτρολυτών είναι ισορροπημένη, ειδάλως προκύπτει καθαρή κίνηση τους προς την μια ή άλλη δίοδο. Σε περιπτώσεις εφαρμογής ηλεκτρισμού για μεγάλο χρονικό διάστημα δυνητικά θα μπορούσε να είναι επικίνδυνο. Για την εφαρμογή ρευμάτων χαμηλής συχνότητας και με παλμούς μικρής διάρκειας η πιθανότητα αυτή είναι πρακτικά ανύπαρκτη. Παρ' όλα αυτά, στην καθ' ημέρα πράξη χρησιμοποιούνται κατά κύρον συμμετρικά παλμικά ρεύματα, με τριγωνική ή ορθογώνια μορφή.



Εικόνα 7 Εικόνα 3 Μονοφασικό και διφασικό πολικό ρεύμα Από: Belanger AY. Evidence Based Guide to Ther Phys Agents. Lippincott Williams & Wilkins, 2003

### Κατηγοριοποίηση με το ονομαστικό σύστημα.

Φαραδικό ρεύμα: Παλμικό ρεύμα χαμηλής συχνότητας

Γαλβανικό ρεύμα: Σταθερό συνεχές ρεύμα (DC)

TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation): Παλμικό ρεύμα με συχνότητα παλμών από 1Hz έως 120Hz, συνήθως με ορθογώνιους ή σχεδόν ορθογώνιους διφασικούς παλμούς. Χρησιμοποιούνται για τον επιλεκτικό ερεθισμό των Αβ αισθητικών νευρικών ινών με σκοπό την καθυστέρηση του αιθήματος του πόνου που μεταφέρονται από τις ίνες Αδ και C.

Παλμικό ρεύμα υψηλής συχνότητας: Παλμικό ρεύμα υψηλής τάσης, έως και 500Volt, με δίδυμη αιχμή στην κορυφή του παλμού και πολύ μικρή διάρκεια ερεθισμού (τάξεως των ms). Κατάλληλος τύπος ρεύματος για αισθητικό ερεθισμό χωρίς πόνο, ικανός για παραγωγή μυϊκών συστολών.

Ρωσικό ρεύμα: Εναλλασσόμενο ρεύμα συχνότητας 2.5KHz με ορθογώνιες ριπές και συχνότητα ριπών 50Hz και κύκλο λειτουργίας 50%. Χρησιμοποιήθηκαν πρώτη φορά από το Ρώσο ερευνητή Kotz και επιτρέπουν τον αποδοτικό μυϊκό ερεθισμό χωρίς πόνο.

Παρεμβαλλόμενο ρεύμα: Εφαρμογή παρεμβαλλόμενων (διασταυρούμενων) ρευμάτων σε συχνότητα ΚHz και σε συνεχή παλμοσειρά. Είναι ικανά να επιτύχουν αποδοτικό ερεθισμό σε ικανό βάθος.

Διαδυναμικά ρεύματα: Πλήρως ή μερικώς ανορθωμένα ημιτονοειδή ρεύματα. Δεν υπάρχουν σαφή πλεονεκτήματα από την εφαρμογή αυτού του τύπου ρευμάτων.

Μικρορεύμα: Ρεύμα με πολύ χαμηλή συχνότητα, κάτω από τον ουδό νευρικού ερεθισμού. Δεν είναι αποδεδειγμένο ότι υπάρχει σημαντικό όφελος από την εφαρμογή του.

Συνοπτικά, στην κλινική πρακτική εφαρμόζονται οι εξής τύποι ρεύματος:

- Το συνεχές ρεύμα που είναι
  - Σταθερό
  - Μονοφασικό
- Το εναλλασσόμενο ρεύμα που είναι:
  - Διφασικό
  - Συνεχιζόμενο, δηλαδή δεν υπάρχει παύλα μεταξύ των παλμών
  - Ημιτονοειδές, τριγωνικό ή ορθογώνιο σε μορφή
- Το παλμικό ρεύμα που είναι
  - Μονοφασικό ή διφασικό
  - Διαχωρίζεται από παύλα μεταξύ των παλμών
  - Ορθογώνιο ή τριγωνικό.

Στην σύγχρονη καθημερινότητα εφαρμόζονται κυρίως διφασικό παλμικό ρεύμα, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως πλέον στις φορητές συσκευές ηλεκτροθεραπείας.

### **Επίδραση Διαφόρων Παραμέτρων Του Ρεύματος**

Η κύρια απάντηση του σώματος στην εφαρμογή του ηλεκτρικού ρεύματος είναι μέσω του ερεθισμού του περιφερικού νευρικού συστήματος. Για την καλύτερη χρήση και εκμετάλλευση των δυνατοτήτων του ηλεκτρικού ερεθισμού είναι απαραίτητη η γνώση της φυσιολογίας του ηλεκτρικού ερεθισμού αλλά και οι

δυνατότητες των μηχανημάτων παραγωγής των ηλεκτρικών ερεθισμάτων. Η μεταβολή των παραμέτρων του ρεύματος κατευθύνει προς το επιθυμητό αποτέλεσμα και αυτό είναι πολύ σημαντικό για την επίτευξη του επιθυμητού στόχου της εκάστοτε θεραπείας.

Οι παράμετροι αυτοί είναι η πολικότητα, η συχνότητα, η μορφή των παλμών, η διάρκεια του παλμού, ο χρόνος μεταξύ των παλμών, το εύρος παλμού, ο κύκλος λειτουργίας και οι διαμορφώσεις των παλμών.

Πολικότητα: Η ροή του ρεύματος μπορεί να είναι προς μία κατεύθυνση (σταθερή πολικότητα) ή προς δυο (εναλλασσόμενη πολικότητα). Σε περίπτωση σταθερής πολικότητας η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μεταβάλλεται καθώς το pH του δέρματος κάτω από τα ηλεκτρόδια επηρεάζεται. Σε μεγάλες μεταβολές του pH υπάρχει κίνδυνος χημικού ερεθισμού ή εγκαύματος.

Συχνότητα: Είναι ο αριθμός των παλμών ανά δευτερόλεπτο (κύκλοι ανά sec) και μετράται σε Hz. Η συχνότητα του ερεθισμού επηρεάζει το κλινικό αποτέλεσμα, δηλαδή την παραγωγή στιγμιαίας ή τετανικής μυϊκής συστολής.

Μορφή των παλμών: Αν ο χρόνος ανόδου είναι μεγαλύτερος από μερικές εκατοντάδες μs, τότε εκδηλώνεται εξοικείωση, δηλαδή αυξάνεται ο ουδός για το δυναμικό ενέργειας. Αυτό σημαίνει ότι περισσότερο αποδοτικά είναι τα υψικόρυφα ρεύματα.

Διάρκεια παλμού: Επηρεάζει το μέγεθος του ρεύματος που απαιτείται για την έκλυση του δυναμικού ενεργείας. Επίσης καθορίζει την ποσότητα της διάκρισης μεταξύ αισθητικού, κινητικού και ερεθισμού για τον πόνο.

Χρόνος μεταξύ παλμών: Είναι σημαντική παράμετρος για τη ρύθμιση του επιθυμητού αποτελέσματος. Παλμοί που παράγονται εντός της ανερέθιστης περιόδου δεν εκλύουν δυναμικά ενέργειας ενώ εντός της σχετικά ανερέθιστης περιόδου θα απαιτήσουν αρκετά υψηλή ένταση ρεύματος για να επιτύχουν αποτέλεσμα. Η ρύθμιση του χρόνου παλμού προϋποθέτει προσεκτική μελέτη για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.

Εύρος παλμού: Είναι σημαντική παράμετρος που περιγράφει την ένταση του ρεύματος και τελικά καθορίζει τον αριθμό των συνολικά ενεργοποιημένων νευρικών ινών. Είναι ενδεικτικό της έντασης του επιθυμητού αποτελέσματος.

Κύκλος λειτουργίας: Ονομάζεται ο σχετικός χρόνος , κατά τη διάρκεια του οποίου ρέει το ρεύμα. Εκφράζεται ως ποσοστό του χρόνου σε κάθε κύκλο λειτουργίας, κατά τη διάρκεια του οποίου ρέει το ρεύμα. Όσο πιο μικρός τόσο πιο αποδοτικό το συνολικό ερέθισμα και λιγότερες οι πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαμόρφωση παλμού: Μπορεί να αφορά τη διαμόρφωση της συχνότητας, τη διαμόρφωση του εύρους ή και τη διαμόρφωση του παλμού. Αποτελεί μια γενικότερη περιγραφή των ιδιοτήτων του ηλεκτρικού ερεθίσματος

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΗΛΕΚΤΡΙΣΜΟΥ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ:

Για την κλινική εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθισμού απαιτείται μια πηγή ενέργειας, ένας διεγέρτης και τουλάχιστον δυο ηλεκτρόδια που συνδέονται με καλώδια με την πηγή ( νεότερες συσκευές δεν απαιτούν την ύπαρξη καλωδίων). Ο εξοπλισμός μπορεί να είναι μικροσκοπικός, ευρισκόμενος κάτω από το δέρμα (υποδόριος ή εμφυτεύσιμος διεγέρτης, όπως οι καρδιακοί ή γαστρικοί βηματοδότες), μπορεί να συνδέεται με καλώδια που εφάπτονται στην επιφάνεια του δέρματος (διαδερμικός διεγέρτης) ή να διαπερνούν το δέρμα. Ανάλογα με το σκοπό της θεραπείας επιλέγεται και χρησιμοποιείται ο κατάλληλος διεγέρτης. Για την ορθή εφαρμογή και την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος απαιτείται η επιλογή του κατάλληλου μηχανήματος, των ηλεκτροδίων και των καλωδίων, κατανόηση και ρύθμιση των παραμέτρων λειτουργίας, ορθή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και έλεγχος της ακεραιότητας του δέρματος. Με τον συνδυασμό των διαφόρων παραμέτρων διακρίνουμε τρεις κατηγορίες TENS, (α) τον υψηλό, (β) τον χαμηλό και (γ) τον τύπο Burst. Οι νεότερες συσκευές μπορούν να παράγουν και τους τρεις τύπους ρεύματος από μια μόνο πηγή .

### ΥΨΗΛΟΣ TENS:

Ο υψηλός ή υψηλής συχνότητας (High Frequency TENS) είναι ο πιο διαδεδομένος και ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος TENS, κυρίως για την αντιμετώπιση του πόνου. Οι βασικές παράμετροι λειτουργίας είναι

α. Συχνότητα λειτουργίας 25-150 Hz.

β. Εύρος παλμού 40-100  $\mu$ sec

γ. Ένταση 10-30 mA. Τα όρια αυτά πάντα πρέπει να είναι στα όρια ανοχής του πόνου και να προκαλεί ένα ευχάριστο αίσθημα γαργαλητού (tingling sensation) και χωρίς να επιφέρει δυσφορία.

δ. Διάρκεια εφαρμογής περί τα 20 λεπτά, δυνατόν να επεκταθεί και στα 30 λεπτά

ε. Δυνατότητα επαναρύθμισης της έντασης του ερεθίσματος. Ο συνεχόμενος ερεθισμός μπορεί να επιφέρει το φαινόμενο της προσαρμογής με αποτέλεσμα την



αύξηση της ανερέθιστης περιόδου της νευρικής ίνας και κατά συνέπεια τη μείωση του αποτελέσματος [6] [8].

Η διάρκεια της εφαρμογής μπορεί να διαφέρει κατά περίπτωση ως προς τη διάρκεια της εφαρμογής, ως προς την ένταση του ερεθίσματος αλλά και ως προς το τελικό αποτέλεσμα.

Ο υψηλός TENS ενεργοποιεί τις μεγάλης διαμέτρου εμμύελες κεντρομόλες νευρικές ίνες. Έχει αποδειχθεί ότι ο υψηλός TENS μπλοκάρει τη μεταφορά του πόνου και ότι η δράση του δεν αντιστρέφεται από τη ναλοξόνη. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι ο υψηλός TENS απλά αποσπά την προσοχή του ασθενούς από την εστία του πόνου καθώς το παραγόμενο ερέθισμα είναι περισσότερο ενοχλητικό. Αυτό μπορεί να ερμηνεύσει και τη θεωρία της πύλης ελέγχου του πόνου [4].

Κατά την εφαρμογή του TENS τα ηλεκτρόδια θα πρέπει να τοποθετούνται πάνω από την περιοχή που επιθυμούμε να ερεθίσουμε. Η ρύθμιση της έντασης ερεθισμού θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε πάντα το ερέθισμα να είναι ευχάριστο στον ασθενή και η ένταση του να είναι διαρκώς αισθητή. Σε περίπτωση που το αίσθημα διαρκώς φθίνει (ερμηνεία αυτού με βάση τη θεωρία της ουδού ανοχής) πρέπει να γίνεται αναπροσαρμογή των παραμέτρων της έντασης, της συχνότητας και του εύρους παλμού, ξεχωριστά ή και των τριών συνδυαστικά. Σε περίπτωση που οι εναλλαγές αυτές δεν είναι αποδοτικές τότε μπορεί η εναλλαγή της κυματομορφής να επιφέρει το θεμιτό αποτέλεσμα.

Ο υψηλός TENS έχει χρησιμοποιηθεί στην οδοντιατρική για αναλγησία σε επίμονο άλγος στην κροταφογοναθική διάρθρωση, σε οξεία φάση άλγους σε ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα, στην αντιμετώπιση του οξέος μετεγχειρητικού πόνου και για την επίτευξη τοπικής αναισθησίας σε πειραματικό ακόμα στάδιο. Η επιτυγχανόμενη αναλγησία είναι σχεδόν άμεση, διαρκεί συνήθως μερικές ώρες και με την επανάληψη του ερεθισμού μπορεί να διαρκέσει μέχρι και ημέρες (ερμηνεία με βάση τη θεωρία του αθροιστικού φαινομένου). [9]

## ΧΑΜΗΛΟΣ TENS

Ο χαμηλός ή χαμηλής συχνότητας TENS (Low Frequency TENS) επιτυγχάνει τα αναλγητικά του αποτελέσματα αξιοποιώντας πολλά και διαφορετικά ενδογενή οπιοειδή και ενδορφίνες. Ο χαμηλός TENS επί της ουσίας δεν στοχεύει σε εκλεκτικό ερεθισμό κεντρομόλων νευρικών ιών αλλά επιτυγχάνει το αποτέλεσμα του μέσω αδρής ενεργοποίησης των κινητικών ιών και ορατού ινιδισμού των μυών στους οποίους εφαρμόζεται ο ηλεκτρικός ερεθισμός. Οι νευροχημικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εφαρμογή του χαμηλού ερεθισμού επιτυγχάνονται καλύτερα με την εφαρμογή ερεθισμού με πολύ χαμηλή συχνότητα 1 έως 4 Hz (παλμοί ανά δευτερόλεπτο). Μέγιστος αριθμός διεγέρσεων ανά δευτερόλεπτο για τον χαμηλό ερεθισμό θεωρούνται οι 10. Οι βασικές παράμετροι λειτουργία του είναι:

α. Συχνότητα 2-10 Hz.

β. Εύρος παλμού 150-250  $\mu\text{sec}$ .

γ. Ένταση ρεύματος 30-80 mA, στα όρια ανοχής του πόνου. Όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση της μυϊκής συστολής τόσο μεγαλύτερη είναι και η αναλγησία που επιτυγχάνεται.

δ. Διάρκεια εφαρμογής 20-30 λεπτά με μέγιστη διάρκεια εφαρμογής κατά παρέκκλιση τα 45 λεπτά.

Ο χαμηλός TENS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση του πόνου όταν ο υψηλός δεν είναι αποτελεσματικός (λόγω έξης ή ανοχής) και με την παρατεταμένη εφαρμογή του για 20-30 λεπτά της ώρας μπορεί να επιφέρει αναλγησία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Δρώντας διαφορετικά από τον υψηλό, ο χαμηλός TENS ανακουφίζει από τον συμπτωματικό πόνο με την ενεργοποίηση των φυγόκεντρων νευρικών ιών (κινητικές νευρικές ίνες). Η εφαρμογή του χαμηλού TENS δρα με την ενεργοποίηση μηχανισμών έκλυσης ενδογενών οπιοειδών, οι οποίοι αναστρέφονται με τη χορήγηση ναλοξόνης (ανταγωνιστής οπιοϋποδοχέων). Για τη θεραπεία του μακροχρόνιου πόνου όπου τα αποθέματα ενδορφινών εξαντλούνται και ο ουδός του πόνου είναι χαμηλότερος, ο χαμηλός TENS φαίνεται πως είναι αναποτελεσματικός. Χαρακτηριστικό του χαμηλού ερεθισμού είναι ότι

δεν παρατηρείται το φαινόμενο της προσαρμογής και έτσι δεν είναι απαραίτητη η επαναρύθμιση των παραμέτρων του κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του.

Ο χαμηλός TENS εφαρμόζεται με ηλεκτρόδια σε μυϊκές ομάδες πλησίον της πάσχουσας περιοχής. Οι προκαλούμενες μυϊκές συσπάσεις είναι έντονες και επιφέρουν μυϊκό κάματο. Αυτό πολλές φορές δεν γίνεται εύκολα ανεκτό από τους ασθενείς και για το λόγο αυτό οι συνεδρίες περιορίζονται σε διάρκεια της μισής περίπου ώρας.

#### **ΤΥΠΟΣ BURST Ή ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ TENS.**

Είναι νεότερη μορφή ηλεκτροδιέγερσης, παρόμοια με τη χαμηλή μορφή ερεθισμού στις παραμέτρους λειτουργίας, στον τρόπο δράσης και στην επίτευξη του αναλγητικού αποτελέσματος. Η διαφορά έγκειται στον κύκλο λειτουργίας όπου αντί συχνότητας 1-4 ερεθισμών ανά δευτερόλεπτο, έχουμε 1-4 ώσεις ανά δευτερόλεπτο με κάθε ώση να περιέχει 5-7 παλμούς. Το πλεονέκτημα από την αντικατάσταση των παλμών με τις ώσεις είναι ότι επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα με πολύ χαμηλότερη ένταση ρεύματος (50-65% μικρότερη) και έτσι γίνεται πιο εύκολα ανεκτό από τον ασθενή.

Ο πολύ χαμηλής συχνότητας TENS χρησιμοποιείται για αναλγησία με δράση στο μηχανισμό έκλυσης των ενδογενών οπιοειδών που αναστέλλεται από τη ναλοξόνη, με μικρό αποτέλεσμα στην άμεση ανακούφιση από τον πόνο αλλά ικανοποιητικό αποτέλεσμα μετά την παρατεταμένη εφαρμογή του για 30 λεπτά της ώρας. Σημαντική είναι και η δράση του στην μικροκυκλοφορία και κυρίως στην απορροή των προϊόντων του μεταβολισμού των μυών. Οι μύες που βρίσκονται σε συνεχή σπασμό δυσχεραίνουν τη ροή του αίματος και εισέρχονται σε αναερόβιο μεταβολισμό. Οι ουσίες που συσσωρεύονται ως προϊόντα της αναερόβιας γλυκόλυσης και κυρίως η ουσία P, κινίνες, το γαλακτικό οξύ και άλλες, προκαλούν την εμφάνιση του αισθήματος καύσου και πόνου. Οι μυϊκές συσπάσεις που προκαλούνται από τον ερεθισμό TENS τύπου Burst είναι μικρές ταχέως επαναλαμβανόμενες συσπάσεις που προκαλούν δράση αντλίας στο μύ και βοηθούν στην ταχύτερη απομάκρυνση των μεταβολιτών και την ύφεση των συμπτωμάτων.

Οι βασικές παράμετροι λειτουργίας του είναι:

α. Συχνότητα 70-100 Hz

β. Εύρος παλμού 40-75  $\mu\text{sec}$  (διέγερση αισθητικών νευρικών ινών, χαμηλής έντασης Burst, για αντικατάσταση του υψηλού TENS ) ή στα 150-200  $\mu\text{sec}$  (διέγερση κινητικών νευρικών ινών, υψηλής έντασης Burst, για αντικατάσταση του χαμηλού TENS).

γ. Η ένταση του κάθε καναλιού ρυθμίζεται ξεχωριστά και βαθμιαία, για να προκληθεί έντονος αισθητικός ερεθισμός (όταν γίνεται αντικατάσταση του υψηλού TENS) ή σε υψηλότερα επίπεδα για την πρόκληση ορατών μυϊκών συσπάσεων (σε περίπτωση αντικατάστασης του χαμηλού TENS).

δ. Δυνατότητα επαναρρύθμισης με πιθανότητα διεύρυνσης του ερεθισμού σε μεγαλύτερη επιφάνεια για μεγαλύτερη αποδοτικότητα του ερεθισμού και αντιμετώπιση του πόνου.

## **ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΚΕΥΩΝ TENS**

Οι συσκευές TENS που κυκλοφορούν στο εμπόριο για επαγγελματική ή ιατρική χρήση καλύπτουν μια πλειάδα επιλογών για ικανοποίηση πολλών απαιτήσεων. Όλες αποτελούνται από την συσκευή (κύριο μέρος), τα ηλεκτρόδια (μαξιλαράκια, αυτοκόλλητα επιθέματα, διαδερμικές βελόνες ή βεντούζες) και τα καλώδια σύνδεσης (τελευταία παράγονται και συσκευές με ασύρματη σύνδεση κύριας μονάδας και ηλεκτροδίων). Οι συσκευές μπορεί να έχουν εξωτερική τροφοδοσία με μετασχηματιστή ρεύματος για ελαχιστοποίηση κινδύνου διαφυγής ρεύματος, ή να δουλεύουν με μπαταρίες, επαναφορτιζόμενες ή μη, σταθερές ή αφαιρούμενες. Οι περισσότερες συσκευές έχουν οθόνη ψηφιακών ενδείξεων, δυνατότητα επιλογής παραμέτρων καθώς και πλειάδα έτοιμων προγραμμάτων για διαφορετικές χρήσεις.

Για την έρευνα μας χρησιμοποιήσαμε τη συσκευή Beurer EM 80 της εταιρίας Beurer GmbH (Beurer GmbH, Söflinger Strasse 218, 89077 Ulm, DE) . Η συσκευή ηλεκτροδιέγερσης αυτή θεωρείται μεσαίου επιπέδου από άποψης

δυνατοτήτων και χρηστικότητας για οικιακή χρήση. Έχει τέσσερα κανάλια με αντίστοιχα ζεύγη αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων. Υπάρχουν προεγκατεστημένες 50 ρυθμίσεις (20 προγράμματα EMS, 20 προγράμματα TENS και 10 προγράμματα για μυϊκή μάλαξη). Έχει τροφοδοσία με τέσσερις αλκαλικές επαναφορτιζόμενες μπαταρίες τύπου AA των 1,5 Volt. Υπάρχει δυνατότητα ρυθμίσεως παραμέτρων και από το χρήστη όσον αφορά τη συχνότητα, το εύρος παλμού και το χρόνο εφαρμογής.



*Ει Beurer EM-80 - Beurer GmbH, Söflinger Strasse 218, 89077 Ulm DEκόνα 8*

## **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ**

Για την κλινική εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθισμού απαιτούνται μια πηγή ενέργειας, ένας διεγέρτης και τουλάχιστον δυο ηλεκτρόδια και καλώδια. Ο εξολισμός είναι διαφόρων μεγεθών και μπορεί να είναι φορητός, σταθερός ή και εμφυτεύσιμος.

Ανάλογα με τον σκοπό της θεραπείας προσαρμόζεται και ο τρόπος εφαρμογής του ερεθισμού. Η επιλογή των υλικών και του τρόπου εφαρμογής της θεραπείας θα πρέπει πάντα να ακολουθεί τις ενδείξεις.

Η επιφάνεια εφαρμογής πρέπει πάντα να ελέγχεται για την ακεραιότητα της, την απουσία ερεθισμών και τραυμάτων. Κατόπιν γίνεται επιφανειακός καθαρισμός με νερό ή αλκοόλη και γίνεται η εφαρμογή των ηλεκτροδίων ( τα τελευταία χρόνια επικρατεί η μορφή των αυτοκόλλητων επιθεμάτων).

Η επιλογή της πηγής ενέργειας εξαρτάται κυρίως από τον επιθυμητό στόχο της θεραπείας. Η διαφορά έγκειται στο μήκος της θεραπείας, την επιθυμητή ένταση εφαρμογής, το πεδίο της εφαρμογής και το χώρο εφαρμογής. Με την πρόοδο της τεχνολογίας οι συσκευές με αλκαλικές μπαταρίες έχουν πλέον επικρατήσει και παράγουν αρκετή ισχύ για ευρύ πεδίο εφαρμογών. Το κύριο πλεονέκτημα των φορητών συσκευών είναι η ελευθερία στο χώρο, χρόνο και τρόπο εφαρμογής καθώς και η δυνατότητα θεραπείας στο σπίτι. Αν και οι συσκευές που συνδέονται στην κεντρική παροχή του ρεύματος είναι δυνητικά λιγότερο ασφαλείς, τα διεθνή πρότυπα ασφαλείας και η πρόοδος στα υλικά και μέσα εξασφαλίζουν εξίσου ασφαλή λειτουργία με τις φορητές συσκευές.

Οι διεγέρτες μπορεί να είναι σταθερής τάσης ή σταθερής έντασης, ποτέ όμως και τα δυο ταυτόχρονα. Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθισμού η αντίσταση του δέρματος στη ροή του ρεύματος (εμπέδηση) ενδέχεται να μεταβάλλεται, όπως συμβαίνει επί παραδείγματος με την αύξηση της εφίδρωσης. Η επαφή δέρματος και ηλεκτροδίου είναι πολύ σημαντική ώστε να εξασφαλίζεται σταθερή ροή ρεύματος διαμέσου του δέρματος. Η σταδιακή φθορά των αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων πρέπει να αναγνωρίζεται νωρίς και τα ηλεκτρόδια να αντικαθίστανται ώστε να αποφεύγεται η μη σταθερή ροή του ρεύματος και οι αυξομειώσεις στην εμπέδηση του ρεύματος.

Τα ηλεκτρόδια μπορεί να είναι αυτοκόλλητα, μεταλλικά ή από αγώγιμο λάστιχο. Πλέον επικρατούν τα αυτοκόλλητα λαστιχένια ηλεκτρόδια, συνδυασμός γέλης και λάτεξ. Η επίστρωση από γέλη είναι αγώγιμη και προσκολλάται στέρεα στο δέρμα. Στα μεταλλικά ηλεκτρόδια χρησιμοποιείται μία στρώση υγρής γέλης. Αν και το κόστος είναι μεγαλύτερο για τα αυτοκόλλητα επιθέματα, επικρατούν λόγω της ασφαλούς και εύκολης τοποθέτησης τους και της μη ανάγκης συγκράτησης με ιμάντες. Το μέγεθος των ηλεκτροδίων ποικίλει και η επιλογή του μεγέθους εξαρτάται κυρίως από την περιοχή της εφαρμογής, έχοντας ως γενική αρχή ότι όσο μεγαλύτερο το μέγεθος τόσο ασφαλέστερο το αποτέλεσμα. Με μεγάλη επιφάνεια επαφής η πυκνότητα του ρεύματος είναι μικρότερη και έτσι δυνητικά οι κίνδυνοι εγκαυμάτων ή άλλων βλαβών στο δέρμα ελαχιστοποιούνται. Επίσης με μεγάλη επιφάνεια επαφής κατορθώνεται μεγαλύτερη ενεργοποίηση μυϊκών ομάδων και

συνεπώς μεγαλύτερη κινητική απάντηση. Με χαμηλή πυκνότητα ρεύματος επιτυγχάνεται αισθητικός ερεθισμός( προκαλείται αίσθημα πίεσης και ελαφρού χτυπήματος) ενώ με μεγαλύτερη πυκνότητα ρεύματος προκαλείται κινητικός ερεθισμός και μυϊκή συστολή. Περαιτέρω αύξηση της έντασης του ρεύματος αυξάνει την ένταση της συστολής, έως τα ανεκτά επίπεδα πόνου (υποκειμενική αίσθηση του ασθενούς).

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι σημαντική παράμετρος για την επιτυχή έκβαση της θεραπείας. Ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα αλλάζει και η θέση των ηλεκτροδίων. Για την επίτευξη ερεθισμού ενευρωμένου μυός υπάρχουν δυο πιθανές επιλογές: α) πάνω από τον κορμό του νεύρου ή πάνω από το κινητικό σημείο του μυός, β)στα άκρα του μυός έτσι ώστε το νεύρο υποχρεωτικά να βρίσκεται στη διαδρομή του ρεύματος.

Επικρατούν δυο διατάξεις τοποθέτησης των ηλεκτροδίων, η μονοπολική και η διπολική. Στη μονοπολική διάταξη χρησιμοποιούνται δυο ηλεκτρόδια, το ένα όμως είναι πιο ενεργό από το άλλο. Προτιμάται το ενεργό να τοποθετείται πάνω από το κινητικό νεύρο του μυ που επιθυμούμε να διεγείρουμε και το άλλο σε θέση μακριά από το μυ αυτό. Στη διπολική διάταξη των ηλεκτροδίων, τα δύο ηλεκτρόδια είναι ίσου μεγέθους και τοποθετούνται στα δύο άκρα της γαστέρας του μυός που επιθυμούμε να διεγείρουμε. Το μέγεθος των ηλεκτροδίων είναι ανάλογο του μυός που επιθυμούμε να διεγείρουμε. Ανάλογα με τον σκοπό που επιθυμούμε να επιτύχουμε υπάρχουν και παραλλαγές των δυο μεθόδων, με διπλασιασμό ενός ή και των δυο ηλεκτροδίων, βύθιση σε νερό και άλλες τροποποιήσεις αν και απευθύνονται σε πιο εξειδικευμένες εφαρμογές και πιο εξειδικευμένους χειριστές.

Τέλος, η διεπαφή δέρματος και ηλεκτροδίου είναι πολύ σημαντική για την επιτυχία του ηλεκτρικού ερεθισμού. Όταν το δέρμα δεν είναι λείο δημιουργείται ανισοκατανομή και επακολούθως περιοχές υψηλής και χαμηλής συγκέντρωσης ρεύματος. Αυτό μπορεί να προκαλέσει δυσφορία, πόνο, δερματικές βλάβες και αποτυχία της μεθόδου λόγω μη ικανοποιητικής διέγερσης.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ:

Οι κυριότερες κλινικές εφαρμογές του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού είναι οι ακόλουθες:

A. Επανεκπαίδευση του μυϊκού ελέγχου : Η πλέον κοινή χρήση για την επανεκπαίδευση και τη διευκόλυνση της εκούσιας μυϊκής συστολής. Προηγείται του προγράμματος ενδυνάμωσης και στοχεύει στον εκούσιο έλεγχο του μυός όταν αυτός είναι ανεπαρκής και στην αύξηση της μυϊκής ενέργειας όταν αυτή είναι ελαττωμένη ή ανεσταλμένη. Κυριότερα παραδείγματα εφαρμογών είναι σε ασθενείς μετά Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) όπου έχει ατονήσει ή χαθεί ο εκούσιος έλεγχος μιας κίνησης, σε περιπτώσεις όπου η εκούσια συστολή αναστέλλεται λόγω πόνου ή κάκωσης, σε οστεοαρθρίτιδες γόνατος, για την εξάσκηση των μυών του πυελικού εδάφους για τον έλεγχο της ακράτειας και για την εκμάθηση μυϊκών ενεργειών σε περιπτώσεις μεταθέσεων μυών ή νεύρων.

B. Μετεγχειρητική ενδυνάμωση: Αφορά κυρίως σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορθοπεδικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις και στοχεύει στην ενεργοποίηση μυών που η κινητοποίησή τους είναι προβληματική λόγω άλγους ή αδυναμίας. Μελέτες έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στη διατήρηση της μυϊκής μάζας και ισχύος, υπέρ της χρήσης διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς προσφάτως χειρουργημένους για ανακατασκευή του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου γόνατος. Επίσης έδειξαν ταχύτερη ανάκτηση πλήρους εύρους κίνησης και λειτουργίας. [10]

Γ. Βελτίωση της μυϊκής αντοχής: Από μελέτες της μυϊκής πλαστικότητας φαίνεται ότι σε μύες όπως ο πρόσθιος κνημιαίος και ο υποκνημίδιος, μύες με μεγάλη περιεκτικότητα σε ίνες τύπου I, ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός με χαμηλή συχνότητα 8-10 Hz μπορεί να βελτιώσει την αντοχή στην κόπωση [11]. Οι αρχές για τη βελτίωση της μυϊκής αντοχής με τη χρήση ηλεκτρικού ερεθισμού βασίζονται :α) σε χαμηλές συχνότητες πυροδότησης των νευρικών ινών και β) σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων των συστολών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση οποιασδήποτε μορφής παλμικού ρεύματος, όχι



όμως με εναλλασσόμενο ρεύμα. Ιδανικά αναφέρεται πως θα πρέπει να ικανοποιούνται οι εξής προϋποθέσεις: παλμικό ρεύμα με ισορροπημένους παλμούς, το δυνατόν μεγαλύτερα ηλεκτρόδια και ενυδατωμένο δέρμα στα σημεία επαφής.

Δ. Λειτουργικός ηλεκτρικός ερεθισμός (FES, Functional Electrical Stimulation): Αφορά όλες τις περιπτώσεις χρήσης διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού για την παραγωγή κίνησης ή αλυσίδας κινήσεων όταν αυτό δεν είναι διαφορετικά εφικτό. Βρίσκει εφαρμογή σε αποκατάσταση άνω ή κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ, σε υποβοήθηση της βάδισης σε παιδιά με εγκεφαλική παράλυση ή ατροφία, σε περιπτώσεις διόρθωσης ιπποποδίας εξαιτίας βλάβης του ΚΝΣ, επανεκπαίδευση της βάδισης και της κινητικότητας μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού, ερεθισμό της ουροδόχου κύστης σε περίπτωση υπερδραστήριας κύστης [12], σε ερεθισμό των ανωτέρων αεραγωγών για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και της παράλυσης φωνητικών χορδών και λαρυγγικής ατονίας [12], και τέλος για την αντιμετώπιση της σκολίωσης με αντικατάσταση του κηδεμόνα στο κυρτό της καμπύλης [13].

Ε. Κακώσεις – Βλάβες περιφερικών νεύρων: Ερεθισμός απονευρωμένων μυών με στόχο την κινητοποίηση τους σε πρώιμο στάδιο, την αποφυγή της ατροφίας και της ατονίας και την αποφυγή της μεταροπήε του μεγαλύτερου ποσοστού ινών σε ίνες τύπου II [14].

## ΣΤΑΔΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ:

Η διαδικασία εφαρμογής του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού ακολουθεί μια σειρά βημάτων με σκοπό την αποφυγή λαθών και παραλείψεων που μπορεί να οδηγήσουν σε λάθη, επιπλοκές και αποτυχία της μεθόδου. Τα βήματα θα πρέπει να ακολουθούνται με την ακόλουθη σειρά [9]:

1. Ενημέρωση του ασθενούς για τον σκοπό της θεραπείας, το είδος αυτής και πιθανές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της. Προτείνεται η έγγραφη συγκατάθεση του.

2. Προετοιμασία και έλεγχος της συσκευής. Γίνονται οι απαραίτητες ρυθμίσεις και η σύνδεση των ηλεκτροδίων πριν την ενεργοποίηση της συσκευής. Οι ρυθμίσεις θα πρέπει να δοκιμάζονται και από τον ίδιο το χειριστή της συσκευής.

3. Γίνεται έλεγχος της αισθητικότητας και της ακεραιότητας του δέρματος. Η ελαττωμένη αισθητικότητα και η ύπαρξη πληγών δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για την εφαρμογή αλλά προϋποθέτουν αυξημένη προσοχή.

4. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια, άνετη θέση και η περιοχή εφαρμογής των ηλεκτροδίων προετοιμάζεται κατάλληλα.

5. Το δέρμα καθαρίζεται και τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια. Προτιμούνται τα αυτοκόλλητα ( μιας χρήσης ή επαναχρησιμοποιούμενα) αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν λαστιχένια, βεντούζες ή και μεταλλικές βελόνες

6. Έναρξη της αγωγής με τις παραμέτρους που έχουν επιλεγεί για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος με βάση τις βασικές αρχές της ηλεκτροθεραπείας. Παρακολούθηση για την επίτευξη της επιθυμητής μυϊκής ενέργειας και επαναρρύθμιση των παραμέτρων αν απαιτείται.

7. Τερματισμός της αγωγής. Μηδενισμός της έντασης και αποσύνδεση των καλωδίων, έλεγχος της επιφάνειας του δέρματος, καταγραφή των λεπτομερειών της αγωγής και έλεγχος της αποτελεσματικότητας της.

## ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ:

Όπως ισχύει για όλες τις ηλεκτρικές συσκευές, οι συσκευές για ηλεκτροθεραπεία θα πρέπει να είναι καλά συντηρημένες και να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες του κατασκευαστή. Ο βασικός κίνδυνος από τη χρήση της ηλεκτροθεραπείας είναι η πρόκληση δερματικών βλαβών. Ωστόσο υπάρχουν και αντενδείξεις για την εφαρμογή της μεθόδου, σχετικές και απόλυτες.

**Εγκυμοσύνη:** Λίγα στοιχεία υπάρχουν για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο σε περίπτωση διέλευσης ρεύματος από τη μήτρα αλλά ο κίνδυνος αυτός θεωρείται τόσο σημαντικός ώστε να θεωρείται η εφαρμογή της θεραπείας αντένδειξη [15].

**Διέλευση ρεύματος από το θώρακα και τον αχχένα:** Η διέλευση ρεύματος δια του θώρακα θεωρείται αντένδειξη λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου πρόκλησης σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών. Αντίστοιχα πρέπει να ποφεύγεται και διέλευση δια του αχχένα για την αποφυγή συσπάσεων μυών της γλώσσας και του λάρυγγα που δυσχεραίνουν την αναπνοή.

**Εμφυτευμένοι διεγέρτες:** Η διέλευση του ρεύματος δια εμφυτευμένου διεγέρτη ή των ηλεκτροδίων του (π.χ απινιδωτής, καρδιακός ή γαστρικός βηματοδότης) πρέπει να αποφεύγεται. Οι συνέπειες ως προς τη λειτουργία της συσκευής μπορεί να είναι σοβαρές και έχουν περιγραφεί δύο θάνατοι σε ασθενείς με καρδιακό βηματοδότη κατά τη διάρκεια ηλεκτροθεραπείας [16].

**Κακοήθεια – Όγκοι:** Η εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας πάνω από όγκους πρέπει να αποφεύγεται καθώς δεν είναι γνωστός ο κίνδυνος επίτασης τη αύξησης της νεοπλασίας ή της διασποράς καρκινικών κυττάρων. Επίσης η εφαρμογή των ηλεκτροδίων δεν πρέπει να γίνεται σε περιοχές που προσφάτως έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπευτικά σχήματα. Ο κίνδυνος δερματικών και ιστικών βλαβών είναι σημαντικά αυξημένος.

**Δερματικές βλάβες:** Η διέλευση του ρεύματος δια λύσεων της επιφανείας του δέρματος δεν είναι επιτρεπτή. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος είναι ανάλογος της έντασης του ρεύματος και αντιστρόφως ανάλογος της έκτασης της πληγής. Σε

περιπτώσεις θεραπείας ανάπλασης οι πληγές πρέπει να καλύπτονται με μονωτική γέλη ή επιθέματα.

Φλεγμονή – Μόλυνση: Ο κίνδυνος επέκτασης της μόλυνσης σε γειτονικούς ιστούς είναι υπαρκτός ( αν και δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί) κατά τη διάρκεια επίτευξης έντονων συστολών μετά διαδερμική ηλεκτροθεραπεία. Μεγαλύτερος θεωρείται ο κίνδυνος μικροβιακής επιμόλυνσης σε άλλους ασθενείς λόγω πλημμελούς καθαρισμού του εξοπλισμού

Εμφυτεύσιμες μεταλλικές προθέσεις: Αποτελούν σχετική αντένδειξη καθώς το φαινόμενο της σκέδασης του ρεύματος δεν επιτρέπει τη ροή του ηλεκτρικού φορτίου μόνο από τις περιοχές υψηλής αντίστασης, όπως είναι οι μεταλλικές προθέσεις. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε προθέσεις που βρίσκονται τοποθετημένες κοντά στο δέρμα (π.χ ήλοι οστεοσύνθεσης στην κνήμη) λόγω του κινδύνου πρόκλησης δερματικών βλαβών από τα υπάρχοντα μεταλλικά υλικά.

Διέλευση ρεύματος διαμέσου της πυέλου: Δεν υπάρχει γνωστός κίνδυνος από τη διέλευση του ηλεκτρικού ρεύματος από την ουροδόχο κύστη και τα γεννητικά όργανα. Ωστόσο απαιτείται προσοχή από τον θεραπευτή κατά τη διάρκεια της διαδερμικής ηλεκτρομυϊκής θεραπείας.

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Σκοπός της εφαρμογής του TENS είναι η διέγερση νεύρων και μυών μέσω της μεταφοράς ρεύματος από το ζεύγος των ηλεκτροδίων και διαμέσου του δέρματος, χωρίς όμως την πρόκληση βλαβών σε αυτό. Η σωστή εφαρμογή της μεθόδου και η τήρηση των μέτρων ασφαλείας είναι πρωταρχικής σημασίας. Μετά τον ενδεδειγμένο καθαρισμό και προετοιμασία της περιοχής που θα εφαρμοστεί η μέθοδος ακολουθούν:

- α. Η επιλογή του τύπου του TENS που θα εφαρμοστεί.
- β. Η επιλογή της θέσης εφαρμογής των ηλεκτροδίων.
- γ. Η προετοιμασία του δέρματος
- δ. Η κατάλληλη τοποθέτηση και εφαρμογή των ηλεκτροδίων
- ε. Επιλογή και ρύθμιση των παραμέτρων λειτουργίας.
- στ. Ο καθορισμός της διάρκειας και της συχνότητας εφαρμογής.

### **Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα.**

Οι σημαντικότερες αιτίες αποτυχίας της μεθόδου είναι οι εξής:

- α. Η άγνοια του θεραπευτή για τις παραμέτρους εφαρμογής της μεθόδου και τις βασικές παραμέτρους ελέγχου.
- β. Η μη ορθή ένδειξη εφαρμογής.
- γ. Η κακή επαφή των ηλεκτροδίων με το δέρμα που οφείλεται είτε σε πλημμελή προετοιμασία του δέρματος είτε σε φθορά των υλικών.
- δ. Η εφαρμογή σε απονευρωμένο δέρμα.
- ε. Η λαθεμένη ρύθμιση των παραμέτρων ερεθισμού.
- στ. Η εξασθένιση των μπαταριών.
- ζ. Η χρήση μη αποτελεσματικού τύπου TENS.
- η. Η μη τακτική εφαρμογή από τον ασθενή σε περιπτώσεις θεραπείας στο σπίτι.

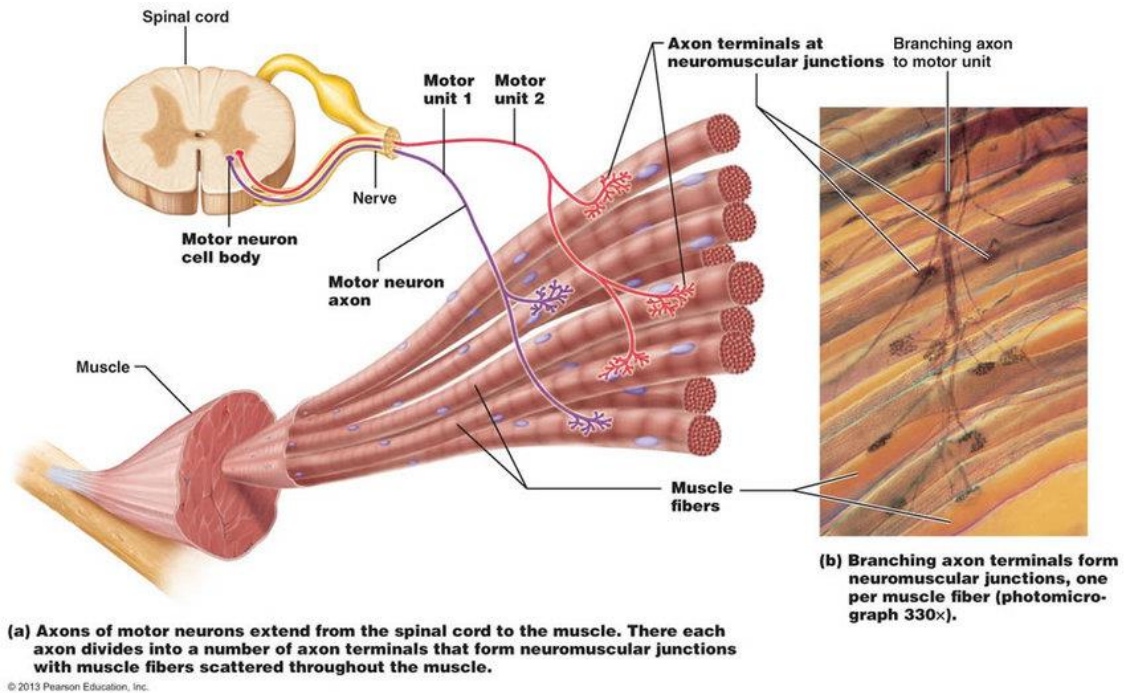
θ. Η μη ακολούθηση της θεραπείας από τον ίδιο τον ασθενή

ι. Η ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της ηλεκτροθεραπείας. Ναρκωτικά, διαζεπάμη και κορτικοστεροειδή φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην επιτυχία της εφαρμογής ενώ τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να έχουν θετική επίδραση

### **ΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ:**

Ο κινητικός ερεθισμός αφορά στην πρόκληση μυϊκής συστολής δια μέσω της εφαρμογής διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού. Μπορεί να προκληθεί είτε με ερεθισμό των κινητικών νεύρων για την πρόκληση της μυϊκής συστολής, είτε με απ' ευθείας ερεθισμό των μυϊκών ινών σε περίπτωση απονευρωμένου μύος. Για την κατανόηση του φαινομένου και της φυσιολογίας του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού είναι απαραίτητη η κατανόηση της λειτουργίας της κινητικής μονάδας.

Η κινητική μονάδα απαρτίζεται από έναν κινητικό νευρώνα και όλες τις μυϊκές ίνες που αυτός νευρώνει. Ο αριθμός των μυϊκών ινών μπορεί να είναι από πολύ λίγες, σε μύες που εκτελούν λεπτές και ακριβείς κινήσεις χωρίς να απαιτείται δύναμη, έως πολλές χιλιάδες σε μύες που εκτελούν αδρές κινήσεις με παραγωγή μεγάλου μυϊκού έργου. Ένας μυς μπορεί να διαθέτει πολλές κινητικές μονάδες αλλά κάθε κινητική μονάδα διαθέτει ενός είδους μυϊκές ίνες. Η αναλογία των κινητικών μονάδων του κάθε μύος προσδίδει και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του [17].

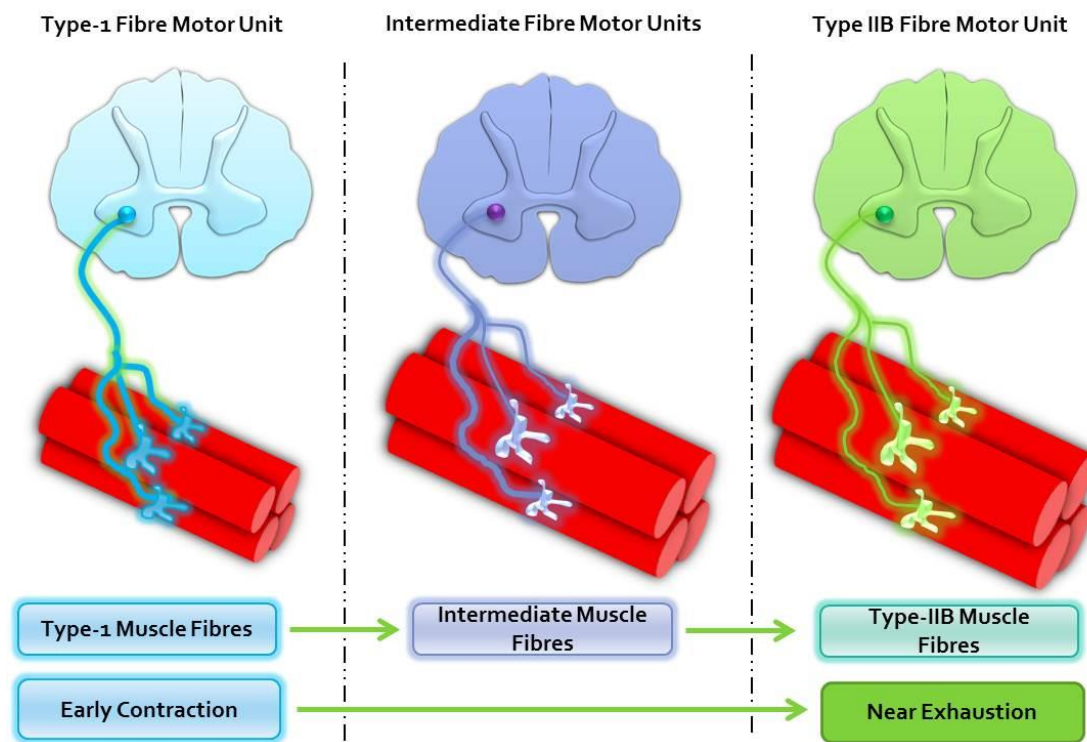


Εικόνα 9: Νευρομυϊκή σύναψη (Από [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net) )

Οι ίνες βραδείας συστολής, ίνες τύπου I, διαθέτουν πλούσια αγγείωση και μεγάλα αποθέματα μυοσφαιρίνης και εντοπίζονται κυρίως σε μεγάλους στατικούς μύες όπως ο υποκνημίδιος και ο πλατύς ραχιαίος. Παρουσιάζουν μεγάλη συγκέντρωση σε μυοσφαιρίνη και εκτελούν βραδεία συστολή και χάλαση. Ο κινητικός νευρώνας που είναι συνδεδεμένος μαζί τους είναι μικρής διατομής και νευρώνει έναν μικρό σχετικά αριθμό μυϊκών ινών, με σταθερά χαμηλή συχνότητα. Οι ίνες τύπου I περιέχουν μεγάλες ποσότητες οξειδωτικών ενζύμων και είναι ανθεκτικές στον κάματο.

Οι ίνες ταχείας συστολής, ίνες τύπου II, είναι λευκές γλυκολυτικές ίνες, με μικρή περιεκτικότητα σε μυοσφαιρίνη και τριχοειδή [11]. Ο κινητικός νευρώνας που τις νευρώνει είναι μεγάλης διαμέτρου και νευρώνει μεγάλο αριθμό ινών. Εκτελούν σύντομες και δυνατές συστολές και κατατάσσονται σε δύο υποομάδες. Οι ίνες τύπου IIA που διαθέτουν λιγότερα οξειδωτικά ένζυμα από τις τύπου I αλλά είναι σχετικά ανθεκτικές στην κόπωση και οι ίνες τύπου IIB που διαθέτουν το μικρότερο ποσό οξειδωτικών ενζύμων και έχουν μικρή αντοχή στον κάματο. Οι ίνες IIA εκτελούν συνήθως μικρής διάρκειας και διάρκειας συσπάσεις και οι IIB παράγουν

μεγάλη δύναμη για σύντομη χρονική περίοδο και ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια έντονων συστολών.

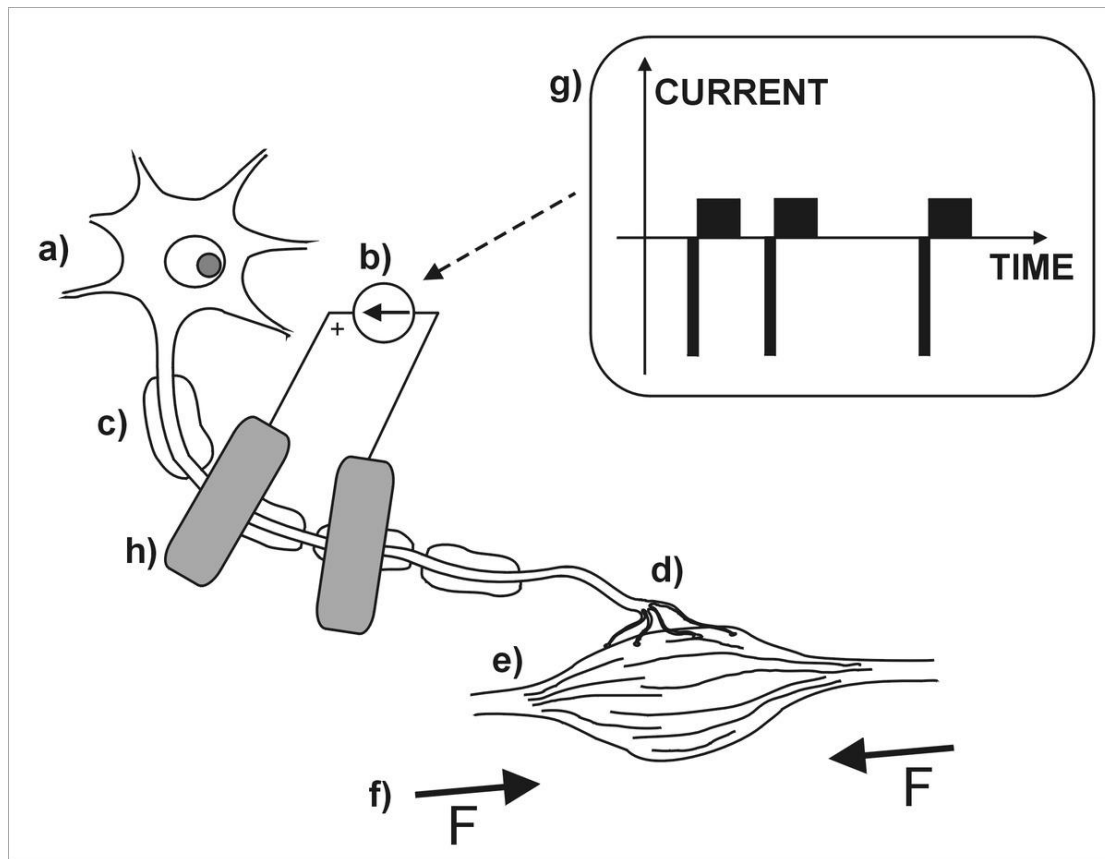


Εικόνα 10: Τύποι μυϊκών ινών (Από [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))

Κατά τη διάρκεια της εκούσιας συστολής η πυροδότηση των νευρώνων είναι ασύγχρονη ώστε να παράγεται μια ομαλή μυϊκή συστολή. Η παραγόμενη δύναμη εξαρτάται από τον αριθμό των ινών που ενεργοποιούνται και από τη συχνότητα πυροδότησης. Σε χαμηλά επίπεδα δύναμης επιστρατεύονται περισσότερες μυϊκές ίνες, τύπου I και σε υψηλά επίπεδα δύναμης επιστρατεύονται ίνες τύπου II.

Με τον ηλεκτρικό ερεθισμό εκλύεται μυϊκή συστολή μέσω της διέγερσης του νεύρου σε ενευρωμένους μύες ή και μέσω άμεσης επίδρασης στις μυϊκές ίνες σε απονευρωμένους μύες ή σε υψηλές εντάσεις ηλεκτρικού ρεύματος. Με μικρό αριθμό έντονων συστολών καθημερινά επιτυγχάνεται μυϊκή ενδυνάμωση ενώ με υψηλό αριθμό και χαμηλής έντασης επαναλήψεις επιτυγχάνεται αύξηση της αντοχής, Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως πλαστικότητα της μυϊκής ίνας.





Εικόνα 11: Επίδραση του ρεύματος στους σκελετικούς μύες (Από [www.wikipedia.org/wiki/Functional\\_Electrical\\_Stimulation](http://www.wikipedia.org/wiki/Functional_Electrical_Stimulation))

Βάση του φαινομένου αυτού εξηγούνται οι μεταβολές στο μέγεθος των μυϊκών ινών και η μετατροπή τους από τον ένα τύπο σε άλλο. Η αύξηση του μεγέθους των ινών και ακολούθως του μύος είναι αποτέλεσμα των συνεχιζόμενων ερεθισμάτων και η ελάττωση του μεγέθους των ινών και η επακόλουθη ατροφία σχετίζεται με την απουσία ερεθισμάτων. Οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν ως απάντηση στη συχνότητα ερεθισμού και μόνο [9]. Μύες με μεγάλη περιεκτικότητα σε ίνες τύπου I νευρώνονται από ίνες που πυροδοτούνται με χαμηλή συχνότητα και για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Αντιθέτως, ίνες τύπου II πυροδοτούνται από ίνες που εκπολώνονται με μεγάλης συχνότητας ακονόνιστες και μικρές συστολές. Από το 1977 έχει παρατηρηθεί ότι η επαναλαμβανόμενη διέγερση μυών με χαμηλής συχνότητας ερεθίσματα επιφέρει μεταβολές όσον αφορά την τάση για κόπωση, στο σύστημα των τριχοειδών και σε διάφορους μεταβολικούς δείκτες της μυϊκής δραστηριότητας. Ακριβή στοιχεία για τον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη των μεταβολών δεν υπάρχουν. Οι μεταβολές στην ισχύ και τη δύναμη έχουν αποδοθεί εν μέρει στο νευρικό σύστημα και γίνονται προφανείς ακόμα και με

μικρό αριθμό συστολών και μικρό αριθμό συνεδριών. [18]. Οι μεταβολές των ινών τύπου I είναι εμφανείς σε συχνότητες κάτω των 15 Hz [19], όπου και διατηρούν τις ιδιότητες τους και δεν μεταμορφώνονται σε τύπου II ενώ η ενεργοποίησή τους σε υψηλές συχνότητες 100 Hz δεν προλαμβάνει τη μεταμόρφωσή τους σε ίνες ταχείας συστολής.

Εκτός από τη μεταβολή στην αντοχή, στον κάματο και τη δύναμη, ο ηλεκτρικός ερεθισμός φαίνεται πως προάγει μακροπρόθεσμες μεταβολές στην αγγείωση των μυών, στο επίπεδο των τριχοειδών αγγείων. Ο ερεθισμός χαμηλής συχνότητας και για παρατεταμένη περίοδο (απαραίτητες προϋποθέσεις) συμβάλλει στη μεταμόρφωση των ινών τύπου II σε τύπου I. Οι ίνες τύπου I απαιτούν μεγάλα αποθέματα οξυγόνου για τη λειτουργία τους και επακόλουθα η μεταβολή της αγγείωσης είναι απαραίτητη προϋπόθεση της διαδικασίας μεταμόρφωσης. Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της νέο-αγγείωσης και της νευρωνικής δραστηριότητας. Η διείσδυση των νευρικών ινών στον ιστό είναι προπομπός της διείσδυσης των τριχοειδών και αν η ενεύρωση στην ανατομική χώρα έχει υποστεί βλάβη, η νέο-αγγείωση και η ιστική ανάπλαση καθυστερεί σημαντικά [12]. Αντιθέτως, η ενεργοποίηση των ενεργών νευρικών ινών με τον ηλεκτρικό ερεθισμό μπορεί να βοηθήσει στην ενεργοποίηση της νέο-αγγείωσης.

Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής της ηλεκτροθεραπείας, κάτω από τα ηλεκτρόδια, παρατηρείται ερυθρότητα του δέρματος λόγω του τοπικού ερεθισμού. Η μεταβολή της τοπικής κυκλοφορίας είναι πολύ μικρή συγκρινόμενη με τη συνολική αιματική ροή του άκρου, φαίνεται όμως ότι είναι αρκετή για να επιταχύνει την ιστική ανάπλαση και την επούλωση των τραυμάτων [20].

Ο πλέον απλός και αξιόπιστος τρόπος για την αύξηση της αιματικής ροής σε ένα σκέλος με την εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού είναι η έκλυση μυϊκών συστολών. Όπως ακριβώς και με τις εκούσιες συστολές, προκύπτει μια άμεση και προσωρινή αύξηση του κυτταρικού μεταβολισμού, αύξηση της πρόσληψης οξυγόνου και της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα, γαλακτικού οξέως και άλλων μεταβολιτών καθώς και αύξηση της θερμοκρασίας και της τοπικής αιματικής ροής. Σε μελέτη των Miller et al, 2000, [20] η αύξηση της αιματικής ροής σε ηλεκτρικά διεγερμένους μύες ήταν ταυτόσημη με την αύξηση σε μύες που

εκτελούσαν εκούσιες συσπάσεις. Η αύξηση στους πρώτους διατηρήθηκε για 15 δευτερόλεπτα μετά την παύση της εφαρμογής ενώ στους μύες που εκτελούσαν εκούσιες συσπάσεις επήλθε γρήγορα πτώση της τοπικής κυκλοφορίας. Προτείνεται λοιπόν η διέγερση μυών με χαμηλές συχνότητες ή και σε συχνότητες που προκαλούν τετανία (35 Hz), ως αποτελεσματικοί τρόποι αύξησης της αιματικής ροής στο άκρο που εφαρμόζονται [21]. Παράμετρος που χρήζει προσοχής είναι ότι το επίπεδο του ερεθισμού πρέπει να είναι αρκετά υψηλότερο του κινητικού ουδού [22]. Σε μελέτη 30 ασθενών με ισχαιμία κάτω άκρων και διαλείπουσα χωλότητα, έγινε εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού μόνο σε κινητικό επίπεδο (6 Hz, 250  $\mu$ S) ή μόνο σε αισθητικό επίπεδο (90Hz, 50 $\mu$ S). Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε κινητικό ερεθισμό αύξησαν την μέγιστη απόσταση βάρδισης, χωρίς μεταβολές στις τιμές των λευκοκυττάρων ή στην αγγειακή διαπερατότητα. Στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αισθητικό ερεθισμό δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην απόσταση βάρδισης [23]. Οι μεταβολές αυτές πάντως διατηρήθηκαν μόνο το διάστημα εφαρμογής της θεραπείας.

Τα ευρήματα αυτά και οι δυνητικά απεριόριστες εφαρμογές τις μεθόδου έχουν κινήσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τη διερεύνηση πεδίων εφαρμογών και τρόπων αντιμετώπισης της ισχαιμίας σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια.

## **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ (ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ)**

- ΟΡΙΣΜΟΣ
- ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
- ΔΙΑΓΝΩΣΗ / ΣΒΔ / ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΕ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ
- Η ΑΣΚΗΣΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ Π.Α.Α

Η Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια (Π.Α.Α) ή Περιφερική Αποφρακτική Νόσος (Π.Α.Ν) των κάτω άκρων είναι η πιο συχνή αιτία δυσχέρειας στη βάδιση όσον αφορά σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακές παθήσεις. Οφείλεται στην ελάττωση της διαμέτρου και κατά συνέπεια της παροχής, των αρτηριών που αρδεύουν το σώμα, εκτός από τα αγγεία που αρδεύουν την καρδιά και τον εγκέφαλο [24]. Οι βλάβες στις αρτηρίες που αρδεύουν την καρδιά προκαλούν τη Στεφανιαία Νόσο (Σ.Ν) ενώ στα αγγεία που αρδεύουν τον εγκέφαλο προκαλούν την Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσο (Α.Ε.Ν). Η Π.Α.Α προσβάλλει κυρίως τα σκέλη αλλά δεν αποκλείονται οι βλάβες και σε λοιπά όργανα [25]. Χαρακτηριστική εκδήλωση της νόσου είναι η εμφάνιση αιφνίδιου καυστικού άλγους κατά τη βάδιση που υφίεται αυτόματα με τη διακοπή της βάδισης και την ολιγόλεπτη ανάπαυση, γνωστή ως διαλείπουσα χωλότητα. Οι ασθενείς με Π.Α.Α εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση στην εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων και μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί έως και να εμφανίζουν έντονη ισχαιμία με άλγος αναπαύσεως [26]. Άλλες εκδηλώσεις της νόσου είναι τα άτονα δερματικά έλκη, οι αλλαγές στην ποιότητα του δέρματος (τριχοφυΐα, ωχρότητα, κυάνωση, Αίσθημα ψύχους). Αν και στο 50% των περιπτώσεων η νόσος είναι ασυμπτωματική, οι επιπλοκές της νόσου οφείλονται στην ανεπαρκή αιμάτωση των ιστών και τον επακόλουθο κυτταρικό θάνατο των ιστών με αποτέλεσμα ισχαιμία και γάγγραινα των άκρων, ισχαιμία μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ –**

Αν και η ακριβής επιδημιολογία της Π.Α.Α παγκοσμίως δεν είναι ακριβώς

γνωστή έχει υπολογιστεί στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ότι 8 έως 12 εκατομμύρια Αμερικανοί πάσχουν από τη νόσο [27]. Ίδιες μελέτες [27], εκτιμούν παγκοσμίως τον επιπολασμό της νόσου σε περισσότερο από 202 εκατομμύρια ασθενών, με μια σταθερά αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια, επιδεικνύοντας αύξηση έως και 23,5% την πρώτη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα. Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται σε αναπτυσσόμενες χώρες και υπό ανάπτυξη χώρες με ποσοστό έως και 28,7% ενώ στις αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό είναι σημαντικά μικρότερο, έως 13,1%. Στις τελευταίες, ο επιπολασμός της Π.Α.Α είναι ίσος μεταξύ ανδρών και γυναικών ενώ στις αναπτυσσόμενες και χαμηλού εισοδήματος χώρες το ποσοστό των γυναικών υπερτερεί σημαντικά. Η αυξημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα είναι παράγοντες κινδύνου με ισχυρή συσχέτιση με τη νόσο ανεξάρτητα από τη γεωγραφική κατανομή.

Το ποσοστό των ασθενών με Π.Α.Α στον γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 4,3% σε δυτικές χώρες με επιμέρους κατανομή 0,9% σε ηλικίες 40 έως 49, 2,5% σε ηλικίες 50 έως 59, 4,7% σε ηλικίες 60 έως 69 και 14,5% σε ασθενείς μεγαλύτερους των 69 ετών [28]. Ο επιπολασμός της Π.Α.Α στις Η.Π.Α και το δυτικό κόσμο αναμένεται να αυξηθεί καθώς παράγοντες όπως η γήρανση του πληθυσμού, το κάπνισμα, η αύξηση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία γίνονται όλο και πιο έντονα και επιδρούν άμεσα στην εμφάνιση της Π.Α.Α.

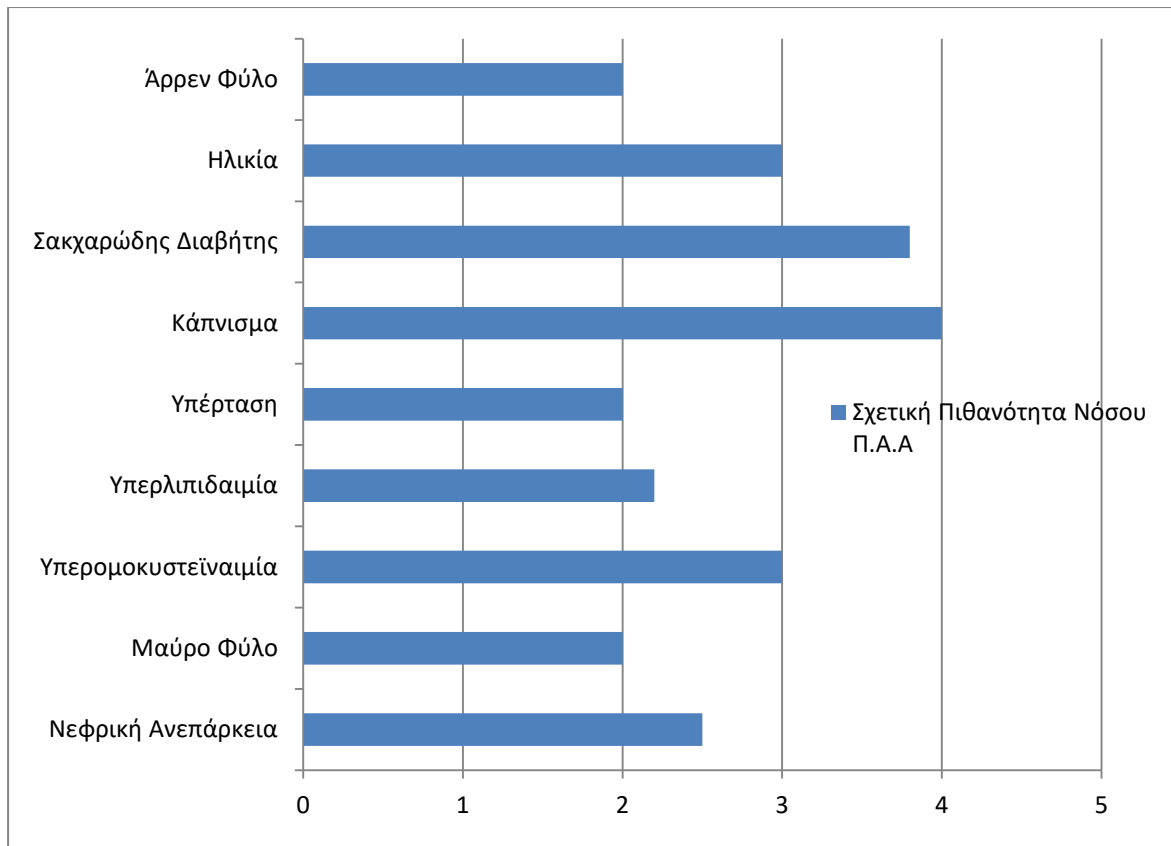
Η Π.Α.Α είναι μια νόσος με σημαντικό οικονομικό αντικτυπο στην παγκόσμια υγεία και οικονομία. Το 2001, στις Η.Π.Α, όπου και τα οικονομικά στοιχεία είναι ενδεικτικά, πάνω από 4,3 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανήθηκαν για διάγνωση και θεραπεία ασθενών με Π.Α.Α., προσεγγίζοντας το 13% σχεδόν των χρημάτων που δαπανήθηκαν μέσω του προγράμματος Medicare A και B [29]. Το ποσό αυτό έχει αυξηθεί κατά τη διάρκεια του χρόνου και σύμφωνα με τη βάση δεδομένων REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) το ποσό αυτό προσέγγισε τα 21 δισεκατομμύρια δολάρια το 2004 όταν υπολογίστηκαν και τα κόστη των επεμβάσεων επαναιμάτωσης. Με την άυξηση των επεμβάσεων επαναιμάτωσης παγκοσμίως το ποσό αυτό αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω.

Η απουσία συμπτωμάτων δεν αποκλείει τη διάγνωση της Π.Α.Α και τότε ομιλούμε για ασυμπτωματική Π.Α.Α. Η εμφάνιση συμπτωμάτων μπορεί να γίνει είτε

με την εμφάνιση διαλείπουσας χωλότητας (Δ.Χ) , είτε με την εμφάνιση απειλητικής για τη βιοσιμότητα του σκέλους ισχαιμίας, την επονομαζόμενη κρίσιμη ισχαιμία.

Διαλείπουσα χωλότητα ορίζεται η αναπαραγόμενη αίσθηση αδυναμίας, κόπωσης και καύσου σε συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα, που εκλύεται με την άσκηση και υφίεται με την ανάπαυση. Συνηθέστερη εντόπιση είναι η γαστροκνημία αλλά μπορεί να περιγραφεί και σε μυϊκές ομάδες του μηρού και των γλουτών και σχετίζεται με το επίπεδο εντόπισης των αρτηριακών βλαβών. Όταν υπάρχει απόφραξη σε αρτηρίες που αρδεύουν τη συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα σε εγγύτερο επίπεδο, οι αυξημένες ανάγκες αιματικής παροχής δεν μπορούν να καλυφθούν κατά τη διάρκεια της άσκησης και έτσι τα συμπτώματα γίνονται εμφανή. Η διαλείπουσα χωλότητα είναι συνηθως το πρώτο και πλέον χαρακτηριστικό σύμπτωμα της Π.Α.Α. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι πολλοί ασθενείς με Π.Α.Α παρουσιάζουν ταυτόχρονα με τη Δ.Χ και πλείστα άλλα συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με παθήσεις του μυοσκελετικού, νευροπάθεια, αρθρίτιδα, ισχιαλγία ή συστηματικές παθήσεις και μπορεί να δυσχεραίνουν τη διάγνωση. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί και καταγραφεί συσχέτιση συμπτωματικής προ ασυμπτωματικής Π.Α.Α σε λόγο 1:3 [30].

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση και εκδήλωση της Π.Α.Α είναι παρόμοιοι με αυτούς της Στεφανιαίας Νόσου με διαφορετική όμως συσχέτιση στην επιμέρους βαρύτητα [30] (εικ.1). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταλήξει ότι η αυξημένη ηλικία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και η φυλή είναι οι κυριότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση και εκδήλωση της Π.Α.Α.. Επιπλέον παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την Π.Α.Α αλλά με μικρότερη βαρύτητα είναι η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, η υπερ-ομοκυστεϊναιμία, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, η ακτινοβολία και άλλοι [28].



Εικόνα 12: Σχετική πιθανότητα Π.Α.Α(από Intersociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) , J Vasc Surg2007

Η μέτρηση του Σφυρο-Βραχιόνιου Δείκτη πίεσης αποτελεί την πρωταρχική μέθοδο διάγνωσης της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας (Π.Α.Α). Έχει αποδειχθεί ότι η μέτρηση του ΣΒΔ σε τιμές  $\leq 0,90$  έχει πολύ υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (sensitivity and specificity) για τη διάγνωση της Π.Α.Α σε σύγκριση με την επεμβατική αγγειογραφία (DSA – Digital Subtraction Angiography ή Ψηφιακή Αφαιρετική Αγγειογραφία), που θεωρείται η εξέταση εκλογής [30]. Επιπλέον μέθοδοι που έχουν διερευνηθεί για τη διάγνωση της Π.Α.Α είναι η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλίου της καρωτίδας αρτηρίας (Intima Media Thickness – IMT), καθώς και η μέτρηση της ταχύτητας της αρτηριακής ροής στη βραχιόνιο αρτηρία και η σχετιζόμενη με αυτήν αρτηριακή διαστολή. Οι μέθοδοι αυτές δεν έχουν αξιοποιηθεί και δεν έχουν ευρεία εφαρμογή εξαιτίας της απαίτησης εξειδικευμένου ιατρικού εξοπλισμού και προσωπικού με τεχνικές γνώσεις [31] [32].

Η μεγάλη σημασία του ΣΒΔ στην πρόβλεψη μεγάλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες [33]. Οι τιμές του ΣΒΔ  $\leq 0,90$  και  $\geq 1,40$  προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος

καρδιαγγειακού συμβάματος. Η μέτρηση του ΣΒΔ στον ευρύ πληθυσμό και το ενδεχόμενο όφελος έχει απασχολήσει επιτροπές υγείας, ιδίως στη Βόρεια Αμερική. Η Αμερικανική Αγγειοχειρουργική Εταιρεία (Society of Vascular Surgery - SVS) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση του ΣΒΔ βελτιώνει την πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά δεν συνιστά την ευρεία εφαρμογή της μέτρησης σε ασυμπτωματικό πληθυσμό [34]. Πιθανόν στο μέλλον νεώτερες μελέτες να δείξουν όφελος από την εφαρμογή της μέτρησης του ΣΒΔ σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών , ιδίως σε αυτούς που δεν λαμβάνουν αγωγή καρδιοπροστασίας, όπως οι σακχαροδιαβητικοί, οι υπερτασικοί και οι ηλικιωμένοι χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Ίσως στους ασθενείς αυτούς εκτιμηθεί όφελος από την προληπτική εφαρμογή καρδιοπροστατευτικής αγωγής. Επί του παρόντος όμως τέτοια συμπεράσματα δεν έχουν προκύψει.

Η αρχική διάγνωση της Διαλείπουσας Χωλότητας (Δ.Χ) πρέπει να επιβεβαιώνεται με καταμέτρηση του ΣΒΔ και ταυτόχρονο αποκλεισμό άλλων αιτιών που μιμούνται την κλινική εκδήλωση παρόμοιων συμπτωμάτων. Οι παθήσεις αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 1. Είναι σαφές ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το ακριβές ιατρικό ιστορικό και η λεπτομερής κλινική εξέταση επαρκούν για ακριβή διαφοροδιάγνωση. Ιδιαίτερη μνεία χρήζει να γίνει μόνο για τη διαφοροδιάγνωση της νευρογενούς διαλείπουσας χωλότητας. Εν αντιθέση με την αγγειακής αιτιολογίας χωλότητα, η νευρογενής είναι συνηθως αποτέλεσμα συμπίεσης νευρικών στελεχών ή ριζών από προσεκβολές μεσοσπονδύλιων δίσκων κατά την έξοδο τους από το νωτιαίο σωλήνα. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν από την οσφύ ή το γλουτό και αντανakλούν στο σκέλος. Εμφανίζονται στην έναρξη της βάδισης ή και με την αλλαγή της στάσης και υφίενται με την αποφόρτιση της σπονδυλικής στήλης ή τη διακοπή της βάδισης. Αυτή η διαφορά είναι χαρακτηριστική με την αγγειακής αιτιολογίας διαλείπουσα χωλότητα, όπου η ύφεση των συμπτωμάτων απαιτεί την σύντομη ανάπαυση από τη βάρδια και όχι την αλλαγή στάσης ή θέσης του κορμού.



Νόσος	Εντόπιση	Συχνότητα	Χαρακτηριστικό	Επίδραση άσκησης	Επίδραση ανάπαυσης	Επίδραση στάσης	Άλλα χαρακτηριστικά
<b>ΔΧ γαστροκνημίας</b>	Γαστροκνημία	3% των ενηλίκων	Δυσφορία	Αναπαραγωγή άλγους	Ύφεση άλγους	Καμία	Μπορεί να είναι ατυχη
<b>ΔΧ γλουτιαίων</b>	Γλουτοί, Μηρός	Σπάνια	Δυσφορία	Αναπαραγωγή άλγους	Ύφεση άλγους	Καμία	Στυτική δυσλειτουργία. Ίσως ψηλαφητές πελματιαίες σφύξεις
<b>ΔΧ πέλματος</b>	Πέλμα	Σπάνια	Πόνος στην άσκηση	Αναπαραγωγή άλγους	Ύφεση άλγους	Καμία	Αιμωδίες
<b>Χρόνιο Σύνδρομο Διαμερίσματος</b>	Γαστροκνημία	Σπάνια	Συσφιγτικό άλγος	Μόνο μετά έντονη άσκηση	Αργή ύφεση	Ύφεση με ανάρροπη θέση	Ίδιως σε έντονη μυϊκή ανάπτυξη
<b>Φλεβική ΔΧ</b>	Όλο το σκέλος	Συχνά	Συσφιγτικό άλγος	Άλγος μετά βάδιση	Αργή ύφεση	Ύφεση με ανάρροπη θέση	Ιστορικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης
<b>Συμπίεση νωτιαίων νεύρων</b>	Αντανάκλαση στο σκέλος	Συχνά	Οξύ διαξιφιστικό άλγος	Άλγος ανεξάρτητα άσκησης	Το άλγος παραμένει	Ύφεση με αλλαγή στάσης	Ιστορικό οσφυαλγίας
<b>Συμπτωματική κύστη Baker</b>	Ιγνυακός Βοθρος	Σπάνια	Οίδημα, τάση	Αναπαραγωγή άλγους	Το άλγος παραμένει	Καμία	Δεν έχει διαλείποντα χαρακτήρα
<b>Αρθρίτιδα λαγονίων</b>	Ισχίο, Μηρός	Συχνά	Άλγος, δυσφορία τοπική	Αναπαραγωγή άλγους	Αργή ύφεση	Ύφεση με την αποφόρτιση	Ποικιλία συμπτωμάτων
<b>Σπονδυλοπάθεια</b>	Γλουτούς άμφω, Μηρός	Συχνά	Πόνος, αδυναμία	Αναπαραγωγή άλγους	Πολύ αργή ύφεση	Ύφεση με έκταση της σπονδ. στήλης	Επιδείνωση με τη στάση
<b>Αρθρίτιδα πέλματος</b>	Πέλμα	Συχνά	Έντονο άλγος	Αναπαραγωγή άλγους	Αργή ύφεση	Ύφεση με την αποφόρτιση	Ποικιλία συμπτωμάτων, παρών στην ανάπαυση

Πίνακας 1. : Διαφορική Διάγνωση Διαλείπουσας Χωλότητας, από Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45(Suppl S): S5-67. [30]

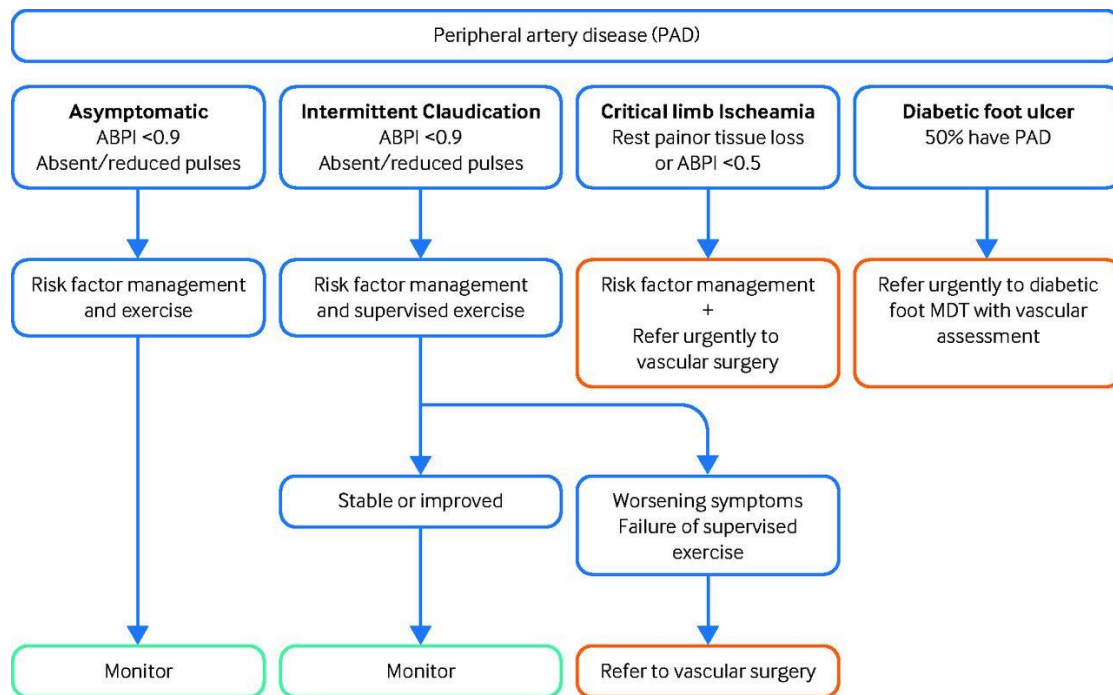
Συνεπάγεται ότι θεμελιώδους σημασίας για τη διάγνωση της Π.Α.Α είναι η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η επιμελής κλινική εξέταση. Η ποιοτική εκτίμηση των σκελών για την παρουσία Π.Α.Α γίνεται με την ανεύρεση ασθενών σφύξεων ή απουσία αυτών στο υπό εξέταση σκέλος, την ελάττωση της τριχοφυΐας και την ξηρότητα δέρματος ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των αποκρινών αδένων. Σε περιπτώσεις προκεχωρημένης νόσου παρατηρούνται άτονα δερματικά έλκη ή και νεκρώσεις. Η ποσοτική εκτίμηση των σκελών με Π.Α.Α περιλαμβάνει μη επεμβατικές μεθόδους μέτρησης, η κυριώτερη από τις οποίες είναι η μέτρηση του Σ.Β.Δ. Εάν το αποτέλεσμα της μέτρησης είναι  $\geq 1,40$  τότε η υψηλή αυτή μέτρηση πιθανότητα οφείλεται σε μη συμπίεστικότητα των αρτηριακών τοιχωμάτων και είναι ένδειξη προχωρημένης αρτηριακής νόσου. Μετρήσεις  $\leq 0,70$  είναι ενδεικτικές αιμοδυναμικά σημαντικών αρτηριακών βλαβών [33]. Σε περιπτώσεις όπου η ύπαρξη κλινικής συμπτωματολογίας δεν επιβεβαιώνεται με αντίστοιχο αποτέλεσμα από τη μέτρηση του ΣΒΔ, τότε μπορεί να βοηθήσει η μέτρηση του ΣΒΔ μετά άσκηση [35]. Η μέτρηση γίνεται συνήθως μετά βάρδια σε κυλιόμενο τάπητα αν και έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα πρωτόκολλα. Πτώση του δείκτη πίεσης σε τιμή  $\leq 0,90$  ή πτώση  $\geq 30\text{mmHg}$  ή  $\geq 20\%$  της αρχικής μέτρησης και η καθυστερημένη αποκατάσταση της συμπτωματολογίας για πάνω από 3 λεπτά είναι ενδεικτικά της Π.Α.Α [33].

Επιπλέον απεικονιστικός έλεγχος μπορεί να απεικονίσει και να εντοπίσει το επίπεδο, την έκταση και την ποιότητα των βλαβών. Ο έλεγχος αυτός γίνεται με έγχρωμο υπερηχογράφημα (color duplex), υπολογιστική αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού μέσου (CTA), με μαγνητική αγγειογραφία (MRA) ή και με ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA). Οι ενδείξεις για την κάθε εξέταση είναι σαφείς αλλά δεν θα γίνει αναφορά σε αυτές καθώς δεν βρίσκονται στο πεδίο ενδιαφέροντος της συγγραφής αυτής.

## ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ:

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για την ακριβή καταγραφή της συχνότητας και του επιπολασμού της Π.Α.Α. Οι προσπάθειες αυτές εστιάστηκαν στη χρήση του Σφυροβραχιόνιου Δείκτη Πίεσης (Σ.Β.Δ).

Ο Σφυροβραχιόνιος Δείκτης Πίεσης είναι ο πλέον χρήσιμος και πολύτιμος τρόπος διάγνωσης και αξιολόγησης της Π.Α.Α. Ορίζεται ως το πηλίκο της αρτηριακής πίεσης στα σφυρά προς την αρτηριακή πίεση στο βραχίονα. Η μέτρηση γίνεται με τη χρήση φορητού μηχανήματος Doppler και μανομέτρου μέτρησης της αρτηριακής πίεσης. Η υψηλότερη αρτηριακή συστολική πίεση στα σφυρά, που προκύπτει από τη μέτρηση της πίεσης στην ραχιαία του ποδός ή την οπίσθια κνημιαία αρτηρία, διαιρείται με την υψηλότερη τιμή της αρτηριακής πίεσης στα άνω άκρα, με μέτρηση της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία. Η ιδανική μέτρηση γίνεται με χρήση κατάλληλης διαμέτρου περιχειρίδας ακριβώς πάνω από τα σφυρά και καταγραφή των πιέσεων αφού ο ασθενής έχει παραμείνει στην ύπτια θέση για πέντε λεπτά [30]. Φυσιολογικά, λόγω της αντανάκλασης του σφυγμικού κύματος στα τοιχώματα των αρτηριών των κάτω άκρων, οι συστολικές αρτηριακές πιέσεις στο επίπεδο των σφυρών είναι 10-15 mm Hg υψηλότερες από τις συστολικές πιέσεις στη βραχιόνιο αρτηρία. Σε περίπτωση που οι πιέσεις στις βραχιόνιες αρτηρίες δεν είναι ομότιμες, όπως μπορεί να συμβαίνει σε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση υποκλειδίου αρτηρίας, επιλέγεται η τιμή συστολικής πίεσης από το άκρο με την υψηλότερη τιμή [30]. Σε ασθενείς με άτονα έλκη, οι καταγραφόμενες τιμές συστολικών πιέσεων κυμαίνονται στο εύρος των 50-70 mm Hg, ενώ σε ασθενείς με άλγος ισχαιμίας οι τιμές που καταγράφονται είναι στο εύρος των 30-50 mm Hg. Χαμηλότερες τιμές συστολικών πιέσεων καταγράφονται σε ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία και κίνδυνο απώλειας του σκέλους. Ωστόσο, σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, λόγω ασυμπιέστων αρτηριακών τοιχωμάτων, οι καταγραφόμενες συστολικές αρτηριακές πιέσεις είναι υψηλές και ο ΣΒΔ είναι ψευδώς υψηλότερος του αληθινού ή ψευδώς φυσιολογικός [30].



ABPI = ankle-brachial pressure index. MDT = multidisciplinary team.

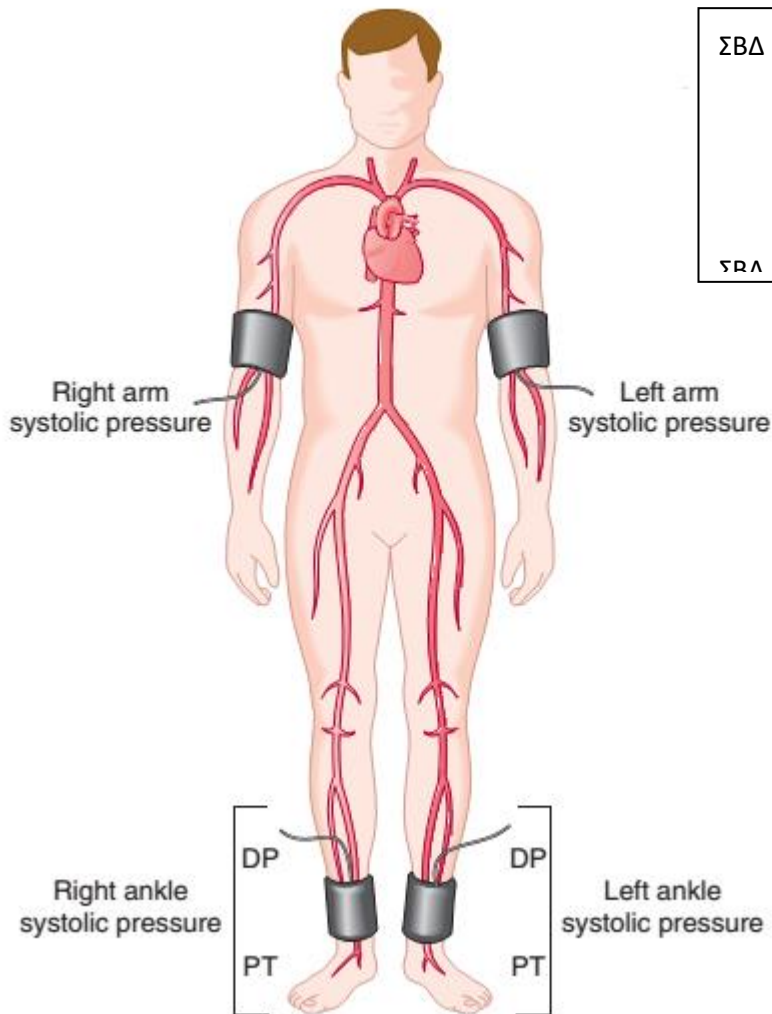
Εικόνα 13: Αλγόριθμος διερεύνησης ασθενών με Π.Α.Α με κριτήριο τον Σ.Β.Δ

Ο ΣΒΔ είναι ένα αντικειμενικό και εύκολα αναπαραγωγίμο εργαλείο για την εύκολη διάγνωση της ΠΑΑ και τον αδρό διαχωρισμό των ασθενών σε κατηγορίες που να αντιστοιχούν στην κλινική τους εικόνα. Οι φυσιολογικές τιμές του ΣΒΔ ορίζονται στο εύρος 0,91 έως 1,31 και τιμές χαμηλότερες του 0,90 θεωρούνται ενδεικτικές νόσου. Τιμές μεταξύ 0,4 και 0,9 ορίζονται ελαφρώς ως μετρίως ελαττωμένες ενώ μικρότερες του 0,4 ως σοβαρά ελαττωμένες. Αποτέλεσμα της μέτρησης  $\geq 1,40$  πιθανότητα οφείλεται σε μη συμπίεστικότητα των αρτηριακών τοιχωμάτων και είναι ένδειξη προχωρημένης αρτηριακής νόσου, κυρίως σε σακχαροδιαβητικούς που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή επί μακρόν και σε χρόνιους νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση Σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς έχει προταθεί ως όριο για τις φυσιολογικές τιμές το 1,0 ή 1,1 αλλά αυτό δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί απολύτως [36]. Επίσης, η ειδικότητα και η ευαισθησία των μετρήσεων σε διάφορες μετρήσεις φτάνουν τιμές 96.8% και 71% αντίστοιχα [37]. Σημαντική επίσης είναι η συσχέτιση του ΣΒΔ με καρδιαγγειακά νοσήματα και την πρώιμη θνητότητα. Τιμές  $< 0,90$  σχετίζονται με 3 έως 6 φορές μεγαλύτερη καρδιαγγειακή θνητότητα και έως διπλάσια θνητότητα σε εύρος δεκαετίας σε σχέση

με φυσιολογικές τιμές [38].

Συνοπτικά για τον ΣΒΔ ισχύει [30]:

- Επιβεβαιώνει τη διάγνωση της Π.Α.Α.
- Ανιχνεύει σημαντική Π.Α.Α σε ασυμπτωματικούς ή κατακεκλιμένους ασθενείς
- Βοηθά στη διαφοροδιάγνωση αγγειακής αιτιολογίας παθήσεων των σκελών
- Αναγνώριση ασθενών με ελαττωμένη λειτουργική ικανότητα βάρδισης
- Αδρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας (3-6 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό) για τιμές  $\leq 0,90$
- Ποσοτικοποίηση μελλοντικού ρίσκου με χαμηλές τιμές ΣΒΔ να έχουν χειρότερη πρόγνωση
- Συσχέτιση με Στεφανιαία Νόσο και Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια
- Χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με Framingham Score 10%-20%.



$$\text{ΣΒΔ (ΔΕ)} = \frac{\text{Μεγαλύτερη τιμή πίεσης ΔΕ σφυρό}}{\text{Μεγαλύτερη τιμή πίεσης βραχίονα}}$$

$$\text{ΣΒΔ (ΑΔ)} = \frac{\text{Μεγαλύτερη τιμή πίεσης ΑΡ σφυρό}}{\text{Μεγαλύτερη τιμή πίεσης βραχίονα}}$$

#### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΒΔ

≥1,30	Ασυμπιεστα αγγεία
1.00-1.29	Φυσιολογική τιμή
0.91-0.99	Οριακή τιμή
0.41-0.90	Μέτρια ως σοβαρή Π.Α.Α
0.00-0.40	Πολύ σοβαρή Π.Α.Α

Από Hiatt WR: Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 344:1608-1621, 2001.

Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα των μετρήσεων του ΣΒΔ και με την συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται στις ακόλουθες κατηγορίες σύμφωνα με τα πλέον χρησιμοποιούμενα συστήματα κατηγοριοποίησης αγγειακών ασθενών, τα στάδια κατά Fontaine και κατά Rutherford. Η κατηγοριοποίηση αυτή βοηθά στον καθορισμό του πλάνου θεραπείας και αντιμετώπισης των ασθενών [39].

<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΡΟΝΙΑΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ</b>			
<b>ΣΤΑΔΙΟ κατά FONTAINE</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ κατά RUTHERFORD</b>	<b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</b>	<b>ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ</b>
<b>I</b>	<b>0</b>	Ασυμπτωματικός	Φυσιολογική βάδιση ή τεστ τριχοειδικής επαναπληρωσης
<b>IIα</b>	<b>1</b>	Ήπια Διαλείπουσα Χωλότητα	Επιτυχές τεστ βάδισης, πτώση πίεσης $\geq 20$ mmHg
<b>IIβ</b>	<b>2</b>	Μέτρια Διαλείπουσα Χωλότητα	Μεταξύ κατηγοριών 1 και 3
	<b>3</b>	Σοβαρή Διαλείπουσα Χωλότητα	Δεν ολοκληρώνει το τεστ βάδισης, αρτηριακή πίεση σφυρών $\leq 50$ mmHg
<b>III</b>	<b>4</b>	Κρίσιμη Ισχαμία – Άλγος Αναπαύσεως	Πίεση σφυρών στην ηρεμία 30-50mmHg
<b>IV</b>	<b>5</b>	Μικρή Νεκρωτική Βλάβη	Πίεση σφυρών στην ηρεμία $< 50-70$ mm Hg, tcPO <sub>2</sub> $< 30$ mm Hg
	<b>6</b>	Μεγάλη Νεκρωτική Βλάβη	Ίδιο με κατηγορία 5 ή Fontaine IV

Πηγή: Rutherford RB, et al: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 26(3):517-538, 1997; and Norgren L, et al: TASC II Working Group, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45:S34, 2007.

## Η ΑΣΚΗΣΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΠΑΘΕΙΑ

Η άσκηση έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό μέσο για τους ασθενείς με Π.Α.Α για περισσότερο από 40 έτη. Η εφαρμογή της έχει μελετηθεί σε πλείστες μελέτες, αναλύσεις και μετα-αναλύσεις. Έτσι έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση αυξάνει την απόσταση βάρδισης έως την έναρξη της χωλότητας αλλά και τη μέγιστη απόσταση βάρδισης. Σε μια μετα-ανάλυση με δείγμα 1200 ασθενών φάνηκε πως η άσκηση ως θεραπεία συγκρινόμενη με placebo ή με τη συνήθη αγωγή, προσφέρει βελτίωση στην ικανότητα βάρδισης από 50% έως και 200% [40]. Τα ευρήματα θεωρούνται τόσο στέρεα ώστε η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) τα βαθμολογεί ως συστάσεις Επιπέδου 1 (Level 1 Evidence) [41].

Η άσκηση για τους ασθενείς με Π.Α.Α είναι ουσιαστικά μια μορφή αθλητικής προπόνησης αλλά σε πολύ μικρότερης κλίμακας ένταση. Έχει βρεθεί ότι η άσκηση από μόνη της βελτιώνει κατά πολύ τη βάρδιση σε επίπεδο συναρμογής και επιτέλεσης των κινήσεων (βιομηχανική προσαρμογή των συνεργαζόμενων μυών) αλλά οι αλλαγές αυτές δεν συνοδεύονται από βελτίωση του ΣΒΔ κατά την ηρεμία [42]. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός, αυτό σημαίνει πως πιθανότατα κάποιος βιοχημικός ή βιοκινητικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα πλήρως αναγνωριστεί. Πιθανές ερμηνείες έχουν δοθεί με τη θεωρία της προκαλούμενης από την άσκηση αγγειοδιαστολής, την από την άσκηση επιτεινόμενη αγγειογένεση, της αγγειοδιαστολής προκαλούμενης από τα αυξημένα επίπεδα νιτρώδους (NO<sub>2</sub>) κατά την άσκηση, της βελτίωσης της βιοκινητικής προσαρμογής του μυός μετά την επαναλαμβανόμενη άσκηση, της ελάττωσης των περιφερικών αντιστάσεων στο αρτηριακό σκέλος από την προκαλούμενη αγγειοδιαστολή και αγγειογένεση και τέλος της βελτίωσης των ρεολογικών χαρακτηριστικών του αίματος από την αυξημένη ταχύτητα του κατά την άσκηση. Τα πεδία αυτά και οι ανάλογες θεωρίες βρίσκονται υπό διερεύνηση και στέρεα συμπεράσματα δεν έχουν εξαχθεί ακόμα.

Η συμμετοχή σε ένα πρόγραμμα άσκησης για τους ασθενείς με Δ.Χ προϋποθέτει την προηγούμενη διάγνωση της Π.Α.Α, η οποία συνήθως γίνεται με κλινικές ή εργαστηριακές μεθόδους, κυριότερη εκ των οποίων είναι η μέτρηση του ΣΒΔ, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το τέστ βάρδισης σε κυλιόμενο τάπητα, ο



υπερηχογραφικός απεικονιστικός έλεγχος ή και άλλες πιο συνθετες και με χρήση ακτινοβολίας μέθοδοι. Οι ασθενείς που θα συμμετάσχουν σε ένα τέτοιο πρόγραμμα θα πρέπει να λαμβάνουν τουλάχιστον αγωγή με αντιαιμοπεταλιακό (σαλοσπίρη) και στατίνη, ενώ θα πρέπει να έχει προηγηθεί και επαρκής κάρδιο/αναπνευστικός έλεγχος για τη διαπίστωση της ικανότητας άσκησης [43]. Οι οδηγίες αυτές είναι βαθμού 1 και επιπέδου A ,σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του 2015 της Αμερικανικής Αγαιοχειρουργικής Εταιρείας (SVS). Τα κυριότερα εμπόδια για την ακολούθηση ενός προγράμματος άσκησης σε ασθενείς με Π.Α.Α είναι κατ'αρχάς η αδυναμία συμμόρφωσης εκ μέρους του ασθενούς και οι συνοδές παθήσεις που επιτείνουν τη νοσηρότητα και αποτρέπουν από την άσκηση, όπως η στηθάγχη, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η αρθρίτιδα. Εξυπακούεται λοιπόν ότι η τήρηση προγράμματος άσκησης από τους ασθενείς με Π.Α.Α προϋποθέτει τον ενδελεχή έλεγχο και τον αποκλεισμό όσων βρίσκονται σε κατηγορίες αυξημένου κινδύνου για καρδιοαναπνευστικά συμβάντα.

Τα προγράμματα άσκησης ως θεραπεία για τη Δ.Χ περιλαμβάνουν διάφορες μορφές ασκήσεων, είτε με τη μορφή άσκησης μεμονωμένων μυϊκών ομάδων των κάτω άκρων, είτε με συνδυασμό άσκησης αυτών (π.χ περπάτημα, τρέξιμο, ποδηλασία ή κολύμβηση) , είτε με άσκηση μυϊκών ομάδων των άνω άκρων, είτε τέλος με συνδυασμό όλων των ανωτέρω. Η διάρκεια της κάθε άσκησης, η ένταση της προσπάθειας, η διάρκεια του προγράμματος και το όριο στο οποίο σταματά η προσπάθεια ποικίλλουν. Η κάθε άσκηση μπορεί να εκτελείται από τον ασθενή μόνο του, υπό καθοδήγηση και επίβλεψη είτε στο πλαίσιο οργανωμένων προγραμμάτων σε βάση κοινότητας. Σημαντικότερο όλων είναι το γεγονός πως τα προγράμματα άσκησης μπορούν να συνδυάζονται με τη φαρμακευτική αγωγή και ενδεχόμενες επεμβατικές ή χειρουργικές θεραπείες. Σε μία μετανάλυση φάνηκε πως το μεγαλύτερο όφελος για τον ασθενή προκύπτει όταν το πρόγραμμα άσκησης διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες, όταν περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις συνεδρίες άσκησης μεγαλύτερες των 30 λεπτών και όταν λαμβανόταν ως όριο για τη διακοπή της άσκησης το μέγιστο αίσθημα πόνου εκ χωλότητας [44]. Επίσης η υπεροχή της βάδισης ως άσκηση συγκρινόμενη με άλλες μορφές άσκησης (όπως η ποδηλασία, οι εκτάσεις γαστροκνημίας, ο χορός και οι δυναμικές και στατικές μορφές άσκησης

μουϊκών ομάδων ) έχει αποδειχθεί [45]. Η χαμηλής έντασης άσκηση εμφανίζεται εξίσου αποδοτική με την υψηλής έντασης άσκηση, με την προϋπόθεση ότι η διάρκεια της είναι αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει το ανάλογο φορτίο στους ασκούμενους μύες [46]. Αυτό όμως που αποδίδει το μέγιστο όφελος είναι η χρήση ως ορίου διακοπής της άσκησης της μέγιστης χωλότητας αντί της έναρξης των συμπτωμάτων χωλότητας [44]. Κατά το σχεδιασμό των προγραμμάτων άσκησης θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι άσκηση διάρκειας >30 λεπτών είναι πιο αποδοτική από άσκηση <30 λεπτών, τρεις και περισσότερο συνεδρίες ανα εβδομάδα είναι πιο αποδοτικές από λιγότερες των τριών και ότι προγράμματα άσκησης που διαρκούν περισσότερο από 26 εβδομάδες είναι πιο αποδοτικά από αυτά που διαρκούν λιγότερο των 26 εβδομάδων [44].

Όλα τα προγράμματα άσκησης με τα χαρακτηριστικά που αναλύθηκαν ανωτέρω θα πρέπει να περιλαμβάνουν τροποποίηση του τρόπου ζωής για τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και να συνοδεύονται από τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Επεμβατικές θεραπείες (ενδαγγειακές ή χειρουργικές ) μπορούν να θεωρηθούν συμπλήρωμα του προγράμματος άσκησης και το αντίστροφο. Η μελέτη CLEVER απέδειξε ότι η άσκηση σε συνδυασμό με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή πέτυχε το μεγαλύτερο όφελος όσον αφορά τη μέγιστη απόσταση βάρδισης συγκρινόμενη με την αγγειοπλαστική με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και τη φαρμακευτική αγωγή μόνο [47].

Συμπερασματικά , η Αμερικανική Αγγειοχειρουργική Εταιρεία (SVS) στις κατευθυντήριες οδηγίες του έτους 2015 συστήνει:

- Άσκηση υπό επίβλεψη ως θεραπεία πρώτης εκλογής με τουλάχιστον τρεις συνεδρίες ανά εβδομάδα, διάρκειας 30 έως 60 λεπτά και διάρκεια μεγαλύτερη των 12 εβδομάδων για όλους τους ασθενείς με Δ.Χ χωρίς αντενδείξεις (Grade 1, Level A)
- Άσκηση στο σπίτι , διάρκειας τουλάχιστον τριάντα λεπτών και συχνότητας πέντε ημέρες την εβδομάδα εάν δεν είναι δυνατή η συμμετοχή σε πρόγραμμα άσκησης υπό επίβλεψη (Grade 1, Level B).
- Ασθενείς με Π.Α.Α που έχουν υποβληθεί σε επεμβάσεις επαναιμάτωσης συνίσταται άσκηση ως συμπληρωματική μορφή θεραπείας για αυξημένο λειτουργικό όφελος (Grade 1, Level B).

<b>Διερεύνηση</b>	<b>Πηγή</b>	<b>Ευρήματα</b>	<b>Ποιότητα Δεδομένων</b>
<b>Οφέλη της άσκησης στη βάρδια και τη θνητότητα σε ασθενείς με Π.Α.Α</b>	Μετα-ανάλυση 22 RCT με χαμηλό ποσοστό πιθανού σφάλματος [40].	Σε σύγκριση με απλή παρακολούθηση και τη φαρμακευτική αγωγή η άσκηση αύξησε τη μέγιστη βάρδια κατά 5 λεπτά, την ικανότητα βάρδιας έως 200% αλλά δεν βελτίωσε το ΣΒΔ, τη συνολική θνητότητα και το ποσοστό ακρωτηριασμών.	A
<b>Οφέλη της υπό επίβλεψη και μη άσκησης στη βάρδια και τη θνητότητα σε ασθενείς με Π.Α.Α</b>	Μετα-ανάλυση 14 RCT με χαμηλό ποσοστό πιθανού σφάλματος [48]	Η άσκηση υπό επίβλεψη προσφέρει σημαντικά μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με τη μη (αύξηση απόστασης βάρδιας έως και 180 μέτρα)	A

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR – VEGF)

Ο παράγοντας ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) γνωστός παλαιότερα και ως παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας (Vascular Permeability Factor – VPF) είναι μια ενδογενής πρωτεΐνη που παράγεται από τα κύτταρα που ενεργοποιούν την διαδικασία δημιουργίας νέων αγγείων, την αγγειογένεση και την τριχοειδοποίηση [49]. Αποτελεί μέρος του ενδογενούς συστήματος που ενεργοποιείται σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων για παροχή οξυγόνου σε ιστούς που δεν μπορούν να καλύψουν τις απαιτήσεις τους από την κυκλοφορία του αίματος, όπως συμβαίνει σε συνθήκες υποξυγοναιμίας ή σε συνθήκες διαταραχής της αιματικής ροής [50]. Η φυσιολογική του αποστολή είναι να διεγείρει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων κατά το εμβρυϊκό στάδιο της ανάπτυξης, μετά από τραυματισμούς ή κατά την οξεία φάση της φλεγμονής, η ανάπτυξη του τροφοφόρου δικτύου των μυών μετά την άσκηση και η δημιουργία νέων αγγείων ως παράπλευρη κυκλοφορία για να παρακαμφθούν αποφραγμένα αγγεία [51].

Φυσιολογικά παρατηρούνται υψηλές τιμές VEGF σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη [51]. Όταν υπάρχει υπερέκφραση του, ο VEGF μπορεί να συμβάλλει σε εκδήλωση νόσων. Οι συμπαγείς νεοπλασίες δεν μπορούν να αυξηθούν πέραν ενός μεγέθους εάν δεν υπάρχει αυξημένη αιματική ροή και έτσι κακοήθεις όγκοι που μπορούν να προκαλέσουν υπερέκφραση του VEGF μπορούν να αυξηθούν κατά πολύ και να επεκταθούν ή να προκαλέσουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένες θέσεις. Η υπερέκφραση του προκαλεί επίσης αγγειακές εκφυλίσεις στον οφθαλμό (κυριότερη εντόπιση στην ωχρά κηλίδα) αλλά και σε άλλα όργανα στόχους [51]. Για την αναστολή της έκφρασης του VEGF χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές ουσίες όπως οι aflibercept, bevacizumab και ranibizumab, με κυριότερο πεδίο εφαρμογής τους τη σύγχρονη θεραπευτική ογκολογία.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΚΑΤΑΤΑΞΗ:

Η πρώτη περιγραφή του VEGF έγινε από τον Senger το 1983 [49] όταν αναγνωρίστηκε σε χοίρους γουϊνέας και σε επίμους. Αργότερα, απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε από τους Ferrara, Henzel το 1989 [52] και μεταξύ 1996 και 1997 χαρτογραφήθηκε η δομή του από τους Christinger και De Vos σε ανάλυση μέχρι και 1,9 Å [53].

Στα θηλαστικά η οικογένεια του VEGF αποτελείται από πέντε μέλη: VEGF-A, ο παράγοντας ανάπτυξης του πλακούντα PGF, ο VEGF-B, VEGF-C και ο VEGF-D. Έχει επίσης καταγραφεί σειρά προτεϊνών που παράγονται από ιούς και ανήκουν στην υποκατηγορία των VEGF E και πρωτεΐνες που παράγονται στο δηλητήριο κάποιων φιδιών και ανήκουν στην υποκατηγορία των VEGF-F. Συνοπτικά τα είδη και οι κυριότερες δράσεις φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

VEGF	
ΤΥΠΟΣ	ΔΡΑΣΗ
VEGF-A	-Αγγειογένεση -Διέγερση μίτωσης και μετανάστευσης ενδοθηλιακών κυττάρων -Διέγερση μεταλλοπρωτεϊναισών (MMP) -Συμβάλλει στη δημιουργία αγγειακού αυλού -Συμβάλλει στη θυριδοποίηση των αρτηριδίων -Χημειοτακτική δράση για τα μακροφάγα και τα κοκκιοκύτταρα -Αγγειοδιαστολή ( έμμεσα μέσω έκλυσης NO )
VEGF-B	Αγγειογένεση στο εμβρυονικό στάδιο (κυρίως στο μυοκάρδιο)
VEGF-C	Λεμφαγγειογένεση
VEGF-D	Κύρια δράση στη δημιουργία λεμφαγγειακού δικτύου στα βρογχιόλια
PlGF	Κυρια δράση στην αγγειογένεση

	(ιδιαίτερα σε ισχαιμία, φλεγμονή, επούλωση τραυμάτων και σε νεοπλασίες)
--	---

**Πιν 1:**Κύριες δράσεις ισομερών της οικογενειας των VEGF

Περισσότερο έχει μελετηθεί η δράση του VEGF-A στο αγγειακό ενδοθήλιο αν και επιδρά και σε άλλους τύπους κυττάρων (διέγερση μετανάστευσης μονοκυττάρων / μακροφάγων, νευρώνες, επιθηλιακά κύτταρα νεφρικού παρεγχύματος, νεοπλασματικά κύτταρα). Σε in vitro μελέτες έχει αποδειχθεί η διέγερση της μίτωσης και της μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σημαντική δράση έχει επίσης στην αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων μέσω της έκλυσης πρωτοξειδίου του αζώτου (NO) και στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και θυριδοποίησης. Αυτή η δράση του παλαιότερα του είχε δώσει το όνομα "παράγων αγγειακής διαπερατότητας ή VPF (Vascular Permeability Factor).

Υπάρχουν πολλαπλές ισομορφές του VEGF που προκύπτουν από τη διαφορετική μετάφραση του mRNA που προκύπτει από το γονίδιο του VEGF-A και κατηγοριοποιούνται σε δυο ομάδες. Οι ισομορφές αυτές αποκτούν έτσι χαρακτηριστικές διαφορές στη δράση τους και μπορούν να έχουν σημαντική επίδραση στην αγγειογένεση δρώντας προ-αγγειογενετικά, ή να δρουν κατά της αγγειογένεσης. Επίσης αποκτούν λειτουργικές διαφορές που σχετίζονται με την ικανότητα σύνδεσης με ηπαρινοειδείς πρωτεογλυκάνες στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών. Η ιδιαιτερότητα τους αυτή επηρεάζει την ικανότητα ενεργοποίησης των υποδοχών VEGFR [54].

#### **ΔΡΑΣΗ:**

Όλοι οι τύποι των ενζύμων VEGF ενεργοποιούν και επιταχύνουν τις κυτταρικές αντιδράσεις με την προσκόλληση τους στους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης (VEGFRs) στην κυτταρική μεμβράνη. Οι VEGFRs αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο τμήμα με δομή παρόμοια των ανοσοσφαιρινών, ένα τμήμα διαμεμβρανικό και ένα τμήμα ενδοκυττάριο που περιέχει και την κινάση της

τυροσίνης. Ο παράγοντας VEGF-A προσκολλάται στους υποδοχείς VEGFR-1 και VEGFR-2. Ο υποδοχέας VEGFR-2 ενεργοποιεί όλες τις γνωστές δράσεις του VEGF ενώ ο VEGFR-1 έχει λιγότερο σαφή δράση και μάλλον φαίνεται να τροποποιεί / ρυθμίζει την ανταπόκριση του VEGFR-2 [55]. Οι παράγοντες VEGF-C και VEGF-D προσκολλούνται στον υποδοχέα VEGFR-3 και ενεργοποιούν τη λεμφαγγειογένεση. Ο VEGF-C φαίνεται να έχει διπλή δράση καθώς μπορεί να διεγείρει και την αγγειογένεση εάν προσκολληθεί σε υποδοχείς VEGFR-2 [56]. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι ο VEGF προσκολλάται και σε σύμπλοκους υποδοχείς που αποτελούνται από VEGFRs και νευροπιλίνες με αυξημένη απάντηση στο ερέθισμα του VEGF. Οι σύμπλοκοι αυτοί υποδοχείς βρίσκονται κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος [57]. Οι νευροπιλίνες είναι πλειοτροπικοί υποδοχείς και τελευταία ερευνάται εάν και άλλοι παράγοντες μπορούν να επιδράσουν θετικά στην ενεργοποίηση του ερεθίσματος για αγγειογένεση και επακολούθως να επηρεάζουν τη δράση του VEGF.

Η παραγωγή του VEGF επάγεται σε συνθήκες κυτταρικής υποξίας [58]. Στις συνθήκες αυτές τα κύτταρα παράγουν HIF (Hypoxia Inducible Factor), ο οποίος διεγείρει την απελευθέρωση VEGF-A και προκαλεί και άλλες αντιδράσεις, μεταξύ των οποίων και η αύξηση της ερυθροποίησης. Η προσκόληση του VEGF στους κυτταρικούς υποδοχείς οδηγεί σε αύξηση της αγγειογένεσης μέσω της ενεργοποίησης της κινάσης της τυροσίνης [59]. Η συγκέντρωση του κυκλοφορούντος VEGF-A και των υποδοχέων του παρουσιάζουν ραγδαία αύξηση μετά από τραυματικές κακώσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ). Στην οξεία και υποξεία φάση υπάρχει έντονη αύξηση της συγκέντρωσης που φθίνει όμως με την πάροδο του χρόνου [60]. Η χρονο—εξαρτώμενη συγκέντρωση του VEGF σε σχέση με τις κακώσεις του Κ.Ν.Σ σχετίζεται ευθέως ανάλογα με την ικανότητα επαναιμάτωσης των οργάνων στόχος αλλά ακόμα δεν έχουν βρεθεί αξιόπιστοι και αποτελεσματικοί τρόποι να αξιοποιηθεί φαρμακευτικά το θεραπευτικό αυτό όφελος [60].

## VEGF ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ:

Ο παράγοντας VEGF έχει μελετηθεί σε ευρύ πεδίο κλινικών εκδηλώσεων και νοσημάτων . Ο VEGF-A έχει συσχετισθεί με πτωχή πρόγνωση σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Σε μελέτες έχει αποδειχθεί μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και μειωμένο προσδόκιμο ελεύθερο νόσου σε ασθενείς με όγκους που παρουσιάζουν υπερέκφραση VEGF [61]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του VEGF-A δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί αλλά θεωρείται πως συμβάλλει στα αρχικά στάδια της μετάστασης των όγκων μέσω της αυξημένης αγγειοβρίθειας τους.

Στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σημαντικό ρόλο φαίνεται πως παίζει επίσης ο παράγοντας VEGF-A. Σε διαβητικούς ασθενείς ως γνωστό, η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας στα πλαίσια της διαβητικής αγγειοπάθειας προκαλεί συνθήκες υποάρδευσης στον αμφιβληστροειδή με επακόλουθη ιστική υποξία και έτσι συμβάλλει στην αύξηση της συγκέντρωσης του κυκλοφορούντος VEGF-A . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία νέων αγγείων που μπορεί να αλλοιώσουν την αρχιτεκτονική του αμφιβληστροειδούς και να προκαλέσουν διαταραχή στο οπτικό πεδίο [62]. Παρόμοιο μηχανισμό έκλυσης και δράσης φαίνεται πως έχει ο VEGF-A και στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, προκαλώντας ανάλογες αλλοιώσεις στην ωχρά κηλίδα μέσω της αυξημένης αγγειογένεσης.

Αυξημένες συγκεντρώσεις VEGF-A παρατηρούνται και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα TNF- $\alpha$ . Αυτό συμβάλλει στη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και με την επαγόμενη αγγειογένεση οδηγεί σε αύξηση του οιδήματος του αρθρικού χόνδρου [63].

Η δράση του VEGF και των υποτύπων του έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε νεοπλασίες. Έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση του VEGF-D είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς με αγγειοσάρκωμα [64]. Η έκλυση του VEGF-A επίσης μπορεί να διεγείρει τη διαφοροποίηση σε κυτταρικό επίπεδο και αυτό έχει ιδιαίτερη βαρύτητα για την πορεία και την εξέλιξη των νεοπλασιών και κατ' επέκταση τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Η αναστολή της δράσης του VEGF θεωρήθηκε πιθανό πεδίο



θεραπευτικών εφαρμογών και ήδη από το 2004 έχει εγκριθεί και χορηγείται σε ασθενείς με νεοπλασίες, το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab.

Όσον αφορά τους νεφρούς, αυξημένη έκφραση του VEGF-A στο νεφρικό παρέγχυμα σχετίζεται άμεσα με την υπερτροφία των νεφρικών σπειραμάτων και την σχετιζόμενη πρωτεϊνουρία [65]. Τέλος, αύξηση της συγκέντρωσης του VEGF κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης προεκλαμψίας [66].

### **ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ:**

*Αγγειογένεση* καλείται η φυσιολογική διαδικασία κατά την οποία σχηματίζονται νέα αγγεία από προϋπάρχοντα. Η αγγειογένεση εμπλέκεται τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Φυσιολογικά παρατηρείται στην εμβρυογένεση, στην επούλωση των τραυμάτων, στο ενδοθήλιο της μήτρας κατά την έμμηνο ρύση και παθολογικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, στην ανάπτυξη κακοήθων νεοπλασιών [49] [50]. Η φυσιολογική αγγειογένεση μπορεί να διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα όπως στο στάδιο της επούλωσης των τραυμάτων ή μέρες όπως στην έμμηνο ρύση. Η παθολογική αγγειογένεση μπορεί να διαρκεί χρόνια όπως στην περίπτωση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

*Νέο-αγγειογένεση* είναι ο de novo σχηματισμός αγγείων. Τα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζονται από τα πρόδρομα κύτταρα των ενδοθηλιακών κυττάρων, τους αγγειοβλάστες που προέρχονται από το μεσόδερμα. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Τα πρόδρομα αυτά κύτταρα μεταναστεύουν, διαφοροποιούνται και πολλαπλασιάζονται σε έναν ιστό, σχηματίζοντας ένα αγγειακό πλέγμα [67]. Στη συνέχεια σχηματίζονται κανάλια που αναλαμβάνουν το σχηματισμό των μελλοντικών αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα επενδύονται από βασική μεμβράνη και λεία μυϊκά κύτταρα και κατόπιν μεταναστεύουν στη μέση στιβάδα. Έτσι σχηματίζονται τα ώριμα αιμοφόρα αγγεία. Η όλη διαδικασία της νέο-αγγειογένεσης ελέγχεται και επηρεάζεται κυρίως από την οικογένεια των παραγόντων του VEGF [68].

## ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Για να γίνει πιο κατανοητός ο ρόλος και η δράση της οικογένειας των παραγόντων του VEGF ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή των σταδίων της αγγειογένεσης αλλά και των παραγόντων που επιδρούν ρυθμιστικά σε αυτήν.

### ΣΤΑΔΙΑ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ:

Για την ενεργοποίηση της αγγειογένεσης απαιτείται η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων που οδηγεί σε μια αλληλουχία από φυσιολογικά ή βιοχημικά γεγονότα [69] [70].

#### 1. Αγγειοδιαστολή του αγγείου.

Η αγγειοδιαστολή των μικρής διαμέτρου αγγείων (κυρίως των τριχοειδών και των φλεβιδίων) θεωρείται ως εναρκτήριο ερέθισμα για την έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων από το ενδοθήλιο τους. Η μηχανική πίεση που ασκείται στο τοίχωμα των αγγείων αυτών θεωρείται η κύρια αιτία.

#### 2. Αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης του αγγείου

Αυξητικοί παράγοντες και κυτταροκίνες εκκρίνονται και δεσμεύονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ακολούθως τα κύτταρα αυτά παράγουν ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (TPA) και κολλαγενάσες. Ο πιθανότερος ρόλος του TPA είναι η αναστολή της θρόμβωσης στο νεοσχηματιζόμενο άκρο των τριχοειδών και η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Η πλασμίνη με τη σειρά της ενεργοποιεί την κολλαγεναση που οδηγεί στην αποδομή της βασικής μεμβράνης του αγγειακού τοιχώματος. Τα προϊόντα αποδόμησης περαιτέρω διεγείρουν τη διαδικασία. Έτσι, πέριξ του αγγειακού χώρου σχηματίζεται ένα ινώδες δίκτυο.

#### 3. Μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η δημιουργία οπών στη βασική μεμβράνη των αιμοφόρων αγγείων αφήνει εκτεθειμένα τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία υπό την επίδραση αγγειογενετικών

παραγόντων δημιουργούν προεξοχές (ψευδοπόδια) στην επιφάνεια τους. Η έκθεση των κυττάρων αυτών σε κολλαγόνες ίνες τύπου I και II, στην ινονεκτίνη και τη βινκουλίνη προκαλεί τη μετακίνηση τους προς το αγγειογενετικό ερέθισμα. Η μετακίνηση τους αυτή είναι χημειοτακτική . Σε περιπτώσεις φλεγμονής ή νεοπλασίας η μετακίνηση τους περιορίζεται – οριοθετείται από το περιτοχωματικό ινώδες δίκτυο.

#### *4. Πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών κυττάρων.*

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αρχίζουν τον πολλαπλασιασμό τους κοντά στην άκρη των θυριδωτών προεξοχών (ψευδοπόδια). Το στάδιο αυτό διαρκεί περίπου 24 ώρες και είναι σημαντικό για τη διατήρηση της συνέχειας του αγγειακού αυλού. Τα τριχοειδή αγγεία μπορούν να επιμηκύνονται και να διακλαδίζονται ακόμα και σε περιπτώσεις που αναστέλλεται η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως επί παραδείγματι σε ακτινοβολήση με ακτίνες Χ.

#### *5. Σχηματισμός του αυλού.*

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν τον αυλό του νεοσχηματιζόμενου αγγείου.

#### *6. Σχηματισμός νέας βασικής μεμβράνης.*

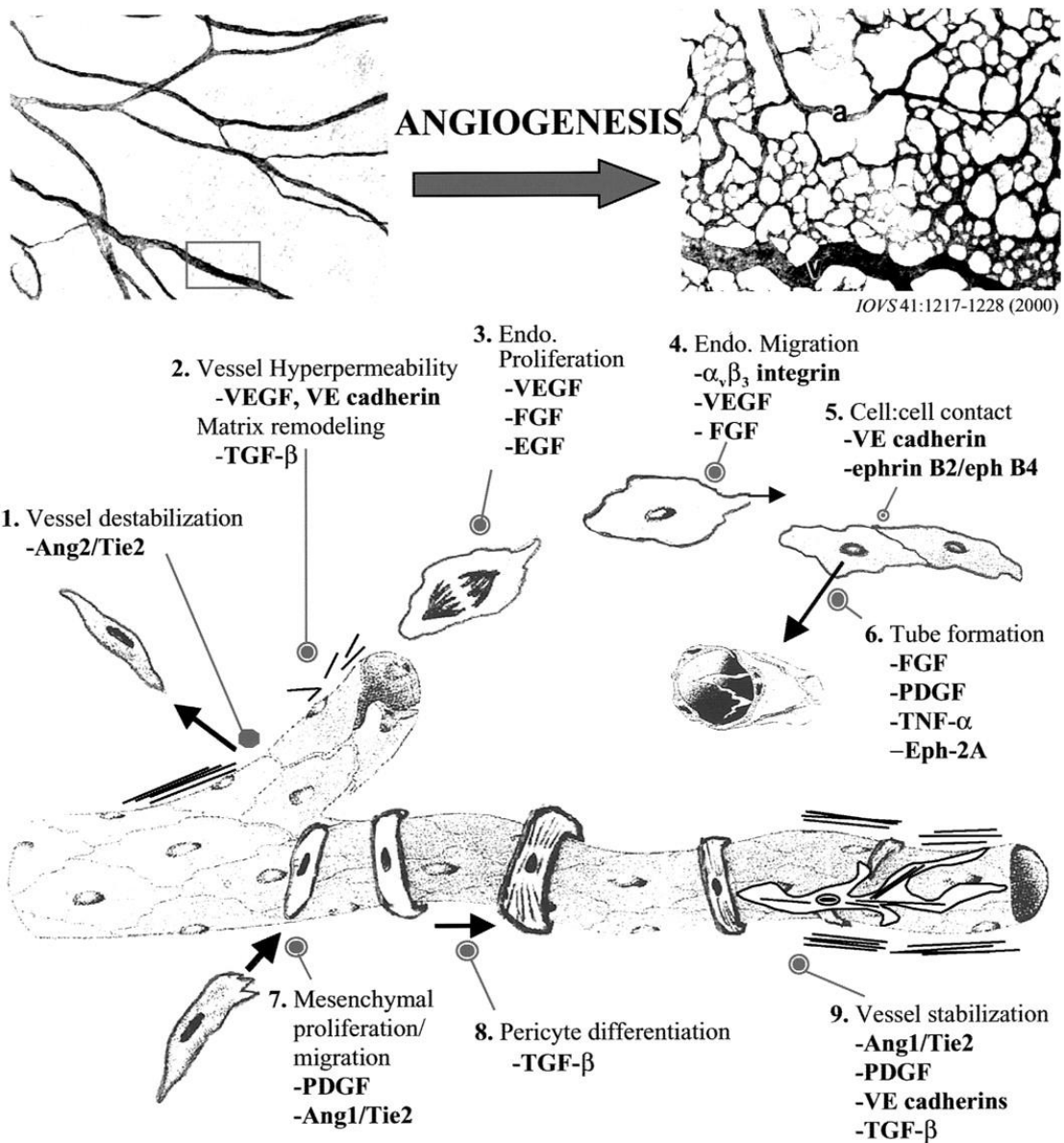
Τελικό στάδιο στη δημιουργία των νέων αγγείων είναι ο σχηματισμός της νέας βασικής μεμβράνης με τελικό σκοπό τη δημιουργία ακέραιων τριχοειδών αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν στην αρχή την ινονεκτίνη ( το πρώτο συστατικό που εκλύεται) και ακολουθεί σε 48 ώρες η εναπόθεση λαμινίνης και ινών κολλαγόνου τύπου IV.

#### *7. Ενσωμάτωση λείων μυϊκών κυττάρων στα νεοσχηματιζόμενα αγγεία.*

Στην περιφέρεια των νεοσχηματιζόμενων αγγείων συναθροίζονται και ενώνονται με δεσμούς μεταξύ τους περικύτταρα. Η έλξη των περικυττάρων οφείλεται στην έκλυση αυξητικών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κυριότερος εκ των οποίων είναι ο VEGF. Ο ρόλος των περικυττάρων και των λείων μυϊκών ινών που διεισδύουν στο τοίχωμα είναι να παρέχουν δομική στήριξη στα νεοσχηματισμένα αγγεία.

#### *8. Ωρίμανση των αγγείων.*

Παράλληλα αυξανόμενα νεοδημιουργούμενα τριχοειδή συγκλίνουν στο τελικό τους άκρο και σχηματίζουν κυκλικά τριχοειδή (loops), εντός των οποίων εμφανίζεται η ροή του αίματος. Τα κυκλικά αυτά τριχοειδή καθώς αυξάνονται επιμηκύνονται και συγκλίνουν προς το αρχικό αγγειογενετικό ερέθισμα. Από αυτά μπορούν να προκύψουν νέες διακλαδώσεις. Η ωρίμανση των αγγείων ολοκληρώνεται με την παρουσία αιματικής ροής εντός του νεοσχηματισμένου αυλού.



Εικόνα 14 Σχηματική απεικόνιση σταδίων αγγειογένεσης και κυριότεροι ρυθμιστές τους

(από Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 May;282(5):C947-70).

## **ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ:**

Κατά τη διαδικασία της δημιουργίας των νέων αγγείων διάφοροι παράγοντες μπορούν να επιδράσουν είτε θετικά είτε αρνητικά και να τροποποιήσουν το τελικό αποτέλεσμα. Οι παράγοντες που επιδρούν θετικά ονομάζονται αγγειογενετικοί ενώ αυτοί που επιδρούν αρνητικά ονομάζονται αντιαγγειογενετικοί και αναφέρονται και συνοπτικά στον Πίνακα 2 ακολούθως. Σκοπός της ύπαρξης των αντιαγγειογενετικών παραγόντων είναι ο έλεγχος και περιορισμός της ανεξέλεγκτης αγγειογένεσης.

## **ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:**

Οι σημαντικότεροι από τους αγγειογενετικούς παράγοντες είναι οι αυξητικοί παράγοντες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ο κύριος εκφραστής των παραγόντων αυτών και των υποδοχέων τους και έτσι θεωρούνται οι κύριοι ρυθμιστές της αγγειογένεσης in vivo [71]. Μέχρι το 1992 είχαν απομονωθεί και μελετηθεί πλήρως 8 αγγειογενετικά πεπτίδια (aFGF, bFGF, VEGF, PD-ECGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  και αγγειογενίνη). Έκτοτε η μελέτη τους έχει αποκαλύψει επιπλέον υποτύπους τους. Τα πεπτίδια αυτά παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές στις βιοχημικές και βιολογικές τους ιδιότητες όπως και διαφορετικά κύτταρα – στόχους. Πλέον μελετώνται περίπου 28 πεπτίδια για τις αγγειογενετικές τους ιδιότητες και τις πιθανές θεραπευτικές τους εφαρμογές [72].

Ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) είναι ο πλέον μελετημένος αγγειογενετικός παράγοντας. Οι κυριότερες ισομορφές του είναι ο VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-189 και VEGF-206. Ο VEGF-121 είναι ένα ασθενές όξινο πολυπεπτίδιο με ικανότητα δέσμησης στην ηπαρίνη. Ο VEGF-165 είναι γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 45kDA και με ικανότητα δέσμησης στην ηπαρίνη. Ο VEGF-121 και ο VEGF-165 είναι διαλυτές μορφές και εκκρίνονται κυρίως στο εξωκυττάριο περιβάλλον, μικρή ποσότητα του VEGF-165 ωστόσο παραμένει δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη. Οι VEGF-189 και VEGF-206 βρίσκονται δεσμευμένοι σε πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαράνης και απελευθερώνουν πλήθος άλλων αγγειογενετικών παραγόντων που βρίσκονται αποθηκευμένοι σε μόρια θειϊκής ηπαράνης στον εξωκυττάριο χώρο,

κυριότερος εκ των οποίων είναι ο bFGF. Στον *in vivo* σχηματισμό των αγγείων κυριότερο ρόλο παίζουν οι VEGF-121, VEGF-145 και VEGF-165 καθώς αποτελούν το κυριότερο ερέθισμα επαγωγής του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων [73].

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor, FGF) είναι ο ακολούθως πιο μελετημένος παράγοντας αγγειογένεσης. Υπάρχουν δυο υποκατηγορίες και ανάλογα με το ισοηλεκτρικό τους σημείο διαιρούνται σε βασικό (bFGF) και όξινο (aFGF). Και οι δυο παρουσιάζουν υψηλή χημική συγγένεια με την ηπαρίνη και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση [71]. Ο FGF και οι ισομορφές του επιδρούν θετικά στην αγγειογένεση με επαγωγή της δράσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών, ενώ συμβάλλουν θετικά και στην επέκταση των νευριτών. Υπό διαφορετικές συνθήκες μπορούν να επηρεάσουν τη διαφοροποίηση και συντήρηση των νευρωνών και να αναστείλουν την ανάπτυξη των μυοβλαστών.

Ο παράγοντας αύξησης των αιμοπεταλίων PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ανιχνεύεται εκτός από τα αιμοπετάλια και σε ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα, μυοβλάστες, αστροκύτταρα, επιθηλιοκύτταρα και μακροφάγα. Έχει μοριακό βάρος 45 kDa και δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες A και B. Η επίδραση του PDGF στα ενδοθηλιακά κύτταρα συνίσταται στην επαγωγή της σύνθεσης του DNA και τη δημιουργία ψευδοαγγείων *in vitro* [74], ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι με έμμεσο τρόπο μπορεί να επηρεάσει θετικά την έκκριση παραγόντων όπως ο VEGF και παράγοντας von Willebrand [75].

Οι αυξητικοί παράγοντες TGF- $\alpha$  (Transforming Growth Factor- $\alpha$ ) και EGF (Epidermal Growth Factor) επίσης επηρεάζουν την αγγειογένεση με τη δράση τους. Περισσότερο έχουν μελετηθεί στην ογκογένεση, με κυριότερη εντόπιση στον σχηματισμό των συμπαγών όγκων [71]. Οι υποδοχείς του EGF ανήκουν σε μια ομάδα ογκο-γονιδίων με περισσότερο μελετημένο το *erbB-2*. Το γονίδιο αυτό υπερεκφράζεται σε σημαντικό αριθμό συμπαγών νεοπλασιών στον ανθρώπινο οργανισμό. Τέλος, οι προσταγλανδίνες PGE-1 και PGE-2 έχουν ασθενή

αγγειογενετική δράση (επαγωγή της μίτωσης των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος) [71].

#### **ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:**

Οι δυο σημαντικότεροι αναστολείς της διαδικασίας της αγγειογένεσης είναι η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη. Οι δυο αυτές ουσίες προκύπτουν από τη διάσπαση άλλων μεγαλύτερων πρωτεϊνικών ενώσεων. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ουσίες με αντι-αγγειογενετική δράση παράγονται από τη διάσπαση – αποδόμηση πρωτεϊνών του εξωκυττάρου χώρου όπως η ινονετίνη και το κολλαγόνο, ή από την αποδόμηση ενζύμων όπως το παλσμινογόνο και η μεταλοπρωτεϊνάση-2 [71].

Η αγγειοστατίνη είναι μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 38 kDa και αποτελεί τμήμα του πλασμινογόνου. Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων *in vitro* και την αγγειογένεση *in vivo* [76]. Η ενδοστατίνη είναι πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 20 kDa και αποτελεί τμήμα του κολλαγόνου τύπου VIII. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων *in vitro* και την αγγειογένεση *in vivo* [76].

Σημαντική αντι-αγγειογενετική έχει και ο παράγοντας θρομβοσπονδίνη (Thrombospondine – TSP) η οποία βρίσκεται στον εξωκυττάρου χώρο. Έχουν αναγνωριστεί δυο ισομορφές του, η TSP-1 και η TSP-2, οι οποίες αναστέλλουν την αγγειογένεση και έτσι την ανάπτυξη των νεοπλασιών τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* [76]. Υπάρχουν και αναφορές ότι η TSP συμβάλλει στη διατήρηση του διαμορφωμένου πλέον αγγειακού πλέγματος στο στάδιο ηρεμίας [77].

Τέλος οι αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases – TIMPs) βρίσκονται σε κύτταρα διαφόρων ιστών και παρουσιάζουν αντι-αγγειογενετική δράση. Σε *in vitro* πειράματα έχει βρεθεί ότι εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών αλλά και των καρκινικών κυττάρων [78].



<b>ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ</b>	
<b>ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	<b>ΑΝΤΙ-ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>
VEGF	Αρρεστίνη
PIGF	Κουνστατίνη
FGF-1, FGF-2	Τμήματα Κολλαγόνου
HARP	EFC-XV
PDGF	Ενδορεπελλίνη
HGF	Ενδοστατίνη
TGF-α	Τμήματα Ινονεκτίνης
TGF-β	Φιμπουλίνη
EGF	Θρομβοσπονδίνη-1 και -2
IGF-1	Τουμστατίνη
TNF-α	Ιντερφερόνη
IL-8	Ιντερλευκίνη
IL-3	PEDF
PGE-1, PGE-2	Αγγειοστατίνη
COX-2	Αντιθρομβίνη III
Αγγειογενίνη	2- Μεθοξυοισταδιόλη
Οιστρογόνα	PEX
Προλιφερίνη	Τμήματα Προλακτίνης
Υαλουρονικό οξύ	TIMPs
Ολιγοσακχαρίτες	Τροπονίνη 1
EPO	Βαζοστατίνη
G-CSF	Τμήματα του πλασμινογόνου
GM-CSF	
VCAM-1	
E-selectin	
NO	
Αγγειοποιητίνη-1	

*Εικόνα 15 Συνοπτική αναφορά των κυριότερων αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων*

. (προσαρμογή από . Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol. 2002 May;282(5):C947-70.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στη διεθνή βιβλιογραφία, σε μελέτες όπου έγινε εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού TENS σε υγιείς αλλά και σε πάσχοντες εθελοντές, έχει περιγραφεί αύξηση της περιφερικής μικροκυκλοφορίας με μετρήσεις με laser Doppler συσκευές [79]. Στους διαβητικούς ασθενείς, οι βλάβες στα τριχοειδή και η διαβητική νευροπάθεια σχετίζονται άμεσα [80]. Η εφαρμογή TENS στους ασθενείς αυτούς προκαλεί αναλγησία μέσω της αύξησης της μικροκυκλοφορίας στους νευρώνες [81]. Η διέγερση του νωτιαίου μυελού (Spinal Cord Stimulation – SCS) έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης από παλιά και πιστεύεται πως προκαλεί αύξηση της αιτιακής ροής σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια αλλά και στεφανιαία νόσο [82]. Η προκαλούμενη αγγειοδιαστολή από την εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθίσματος έχει συσχετισθεί με την έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών όπως η καλσιτονίνη και πεπτίδια της αλλα πιθανόν και με το μονοξείδιο του αζώτου NO [83] [84] [85]. Επίσης η εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθίσματος και η καταστολή του συμπαθητικού συστήματος έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός αγγειοδιαστολής [86].

Σε In vitro μελέτες, η εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθίσματος έχει μελετηθεί και για την αγγειογενετική επίδρασή του και έχει καταγραφεί αύξηση στην έκλυση αγγειογενετικών παραγόντων, κυρίως του VEGF [87], [88], [89]. Δεν υπάρχουν όμως μελέτες που να συνδιάζουν τη μελέτη της έκλυσης αγγειογενετικών παραγόντων κατά την εφαρμογή του ηλεκτρικού ερεθισμού σε πάσχοντες ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια.

## **ΣΚΟΠΟΣ:**

Σκοπός της παρούσης έρευνας είναι να μελετήσει τους παράγοντες αγγειογένεσης κατά την διαλείπουσα εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, συγκεκριμένα σε ασθενείς που παρουσιάζουν διαλείπουσα χωλότητα κάτω των 300 μέτρων. Στόχος είναι να μελετηθεί η διακύμανση της συγκέντρωσης των παραγόντων της αγγειογένεσης πριν και μετά την εφαρμογή του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθίσματος και να συγκριθεί με δείγμα ασθενών με όμοια αγγειακή παθολογία στους οποίους δεν έχει εφαρμοστεί ηλεκτρικός ερεθισμός. Μετά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων και τη στατιστική τους επεξεργασία και ανάλυση να μπορεί να εκτιμηθεί αν ενδεχομένως υπάρχει αύξηση των τιμών αγγειογενετικών παραγόντων

στην περιφερική κυκλοφορία και αν αυτό είναι ερμηνεύσιμο και δυνητικά εκμεταλλεύσιμο με τη διαδερμική εφαρμογή του διαλείποντος ηλεκτρικού ερεθίσματος. Επιθυμητό αποτέλεσμα είναι η επιβεβαίωση της δυνατότητας εκμετάλλευσης της διαδερμικής εφαρμογής ηλεκτρικού ερεθισμού για την αντιμετώπιση της διαλείπουσας χωλότητας μέσω της ανάπτυξης νέου παράπλευρου αρτηριακού δικτύου, ως υποκατάστατο της άσκησης και της κινησιοθεραπείας, σε μια ομάδα πληθυσμού που εξ' ορισμού παρουσιάζει δυσχέρεια στην κινητοποίηση.

Η σύλληψη της μελέτης είναι απλή. Οι ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα εξ αποφρακτικής αρτηριοπάθειας δεν εκμεταλλεύονται πλήρως τα θεραπευτικά και ευεργετικά οφέλη της άσκησης καθώς λόγω των συνυπαρχόντων καρδιαγγειακών προβλημάτων και του προκαλούμενου από την ισχαιμία άλγους στη βάδιση, δεν κινητοποιούνται και δεν ασκούνται σε ικανοποιητικό βαθμό [41]. Από την άλλη, οι υποστηρικτές της διαδερμικής εφαρμογής ηλεκτροθεραπείας, κυρίως στο πεδίο της φυσικής ιατρικής αποκατάστασης και της φυσικοθεραπείας υποστηρίζουν ότι μπορούν με τη διαλείπουσα εφαρμογή της μεθόδου να υποκαταστήσουν μέρος της άσκησης με την εκλεκτική ενεργοποίηση της κινητικής αλύσου των κάτω άκρων. Ακόμα πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι αυτό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς την κινητοποίηση καρδιαγγειακών εφεδρειών και χωρίς την καρδιαγγειακή επιβάρυνση των ασθενών. Βασιζόμενοι στο γεγονός αυτό σκεφτήκαμε να μελετήσουμε αν η εκλεκτική αυτή κινητοποίηση της κινητικής αλύσου των κάτω άκρων ασθενών με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια προκαλεί κάποια αλλαγή στις συγκεντρώσεις αγγειογενετικών παραγόντων και έτσι να μπορέσουμε να στοιχειοθετήσουμε εάν υπάρχει δυνητικά όφελος αλλά και να διαπιστώσουμε εάν η μέθοδος είναι εύκολα εφαρμόσιμη, εάν γίνεται εύκολα ανεκτή από τον ασθενή και εάν θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην καθ' ημέρα πράξη. Φαντάζει πολύ δελεαστικό το ενδεχόμενο να μπορεί να εφαρμοστεί για τους ασθενείς αυτούς πρωτόκολλο ελεγχόμενης και καθ' υπόδειξη άσκησης χωρίς να απαιτείται καταβολή ιδιαίτερης προσπάθειας, χωρίς ιδιαίτερη οικονομική επιβάρυνση και με ταυτόχρονη εκμετάλλευση των ωφελημάτων της άσκησης.

Η μελέτη σχεδιάστηκε και εκτελέστηκε με ασθενείς που νοσηλεύονταν στο Αγγειοχειρουργικό Τμήμα του "Σισμανόγλειου" Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, μετά από έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου το Νοέμβριο του 2014, οπότε και άρχισε η εφαρμογή του ερευνητικού πρωτοκόλλου και η συλλογή των δειγμάτων. Οι ασθενείς αυτοί θα χρησιμοποιούνταν ως πηγή για την συγκέντρωση δειγμάτων, όπου μετά την αρχική συλλογή και τη φυγοκέντρηση των δειγμάτων αίματος, αυτά μεταφέρονταν στο Πειραματικό Εργαστήριο Χειρουργικής «Ν. Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την επεξεργασία τους και την εξαγωγή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

## **ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ:**

### **Αριθμός:**

Για τη διεξαγωγή της μελέτης αποφασίσθηκε να εξετασθούν 40 ασθενείς και εάν υπήρχε ευκολία στη συγκέντρωση των υποψηφίων και τη συλλογή – επεξεργασία των δειγμάτων το νούμερο αυτό να αυξανόταν αναλόγως. Οι ασθενείς θα χωρίζονταν τυχαία σε δυο ομάδες ανάλογα με τη σειρά προσέλευσης και εισαγωγής στη μελέτη. Οι πρώτοι 20 θα αποτελούσαν την ομάδα Α, στην οποία θα γινόταν εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού μέσω τοποθέτησης αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων σε δυο μεγάλες μυϊκές ομάδες των κάτω άκρων. Οι επόμενοι 20 ασθενείς θα αποτελούσαν την ομάδα Β, στην οποία θα γινόταν μόνο τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο δέρμα αλλά δεν θα γινόταν εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθίσματος. Η υπόλοιπη διαδικασία, οι συνθήκες και το περιβάλλον θα ήταν τα ίδια. Εάν υπήρχε η δυνατότητα να αυξηθεί ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών στην μελέτη, τότε αυτοί θα κατανέμονταν στις ομάδες Α και Β εναλλάξ, με ίση κατανομή. Ωστόσο, όπως διαπιστώθηκε στην πορεία δεν κατέστη δυνατή η επαύξηση του αριθμού των συμμετεχόντων στη μελέτη. Θεωρήθηκε πως ο αριθμός των δειγμάτων ήταν ικανοποιητικός για να εξαχθούν βασικά συμπεράσματα όσον αφορά τη διακύμανση των τιμών των αγγειογενετικών παραγόντων κατά την εφαρμογή της μεθόδου και να αποφασιστεί κατόπιν εάν υπάρχει ένδειξη να διερευνηθεί περαιτέρω η μέθοδος με προσθήκη περισσότερων ασθενών στη μελέτη.

### **Κριτήρια Εισαγωγής:**

Οι ασθενείς για να μπορέσουν να συμπεριληφθούν στη μελέτη θα έπρεπε να τηρούν τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Άνδρες και γυναίκες με ηλικία άνω των σαράντα ετών, που νοσηλεύονταν στο Αγγειοχειρουργικό Τμήμα του Γ.Ν.Α «Σισμανόγλειο».

2. Να εμφανίζουν περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων, με διαλείπουσα χλωτότητα κάτω των 300 μέτρων, κατηγοριοποίησης σταδίου 2B ή 3 κατά Fontaine (Rutherford 3ή 4).
3. Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης πίεσης μη φυσιολογικός ( <0,9 ) στο πάσχών μέλος ή άμφω εάν συνυπήρχαν και κεντρικότερες βλάβες.
4. Να είναι ικανοί και πρόθυμοι να παράσχουν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης τους.

### **Κριτήρια Αποκλεισμού:**

Οι ασθενείς που θα αποκλείονταν από τη μελέτη θα έπρεπε να εμπίπτουν σε μία τουλάχιστον από τις ακόλουθες κατηγορίες:

1. Ηλικία κάτω των σαράντα ετών ή μεγαλύτερη των 80. Το ηλικιακό αυτό εύρος επιλέχθηκε με κριτήριο να επιτευχθεί η μελέτη ασθενών που αποτελούν τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με περιφερική αποφρακτική αρτηριοπαθεια.
2. Ιστορικό κακοήθειας ή νεοπλασίας. Ως γνωστό σε ασθενείς με νεοπλασίες υπάρχουν ήδη αυξημένες συγκεντρώσεις αγγειογενετικών παραγοντων στην κυκλοφορία , συνεπεία της συνεχούς άυξης και αγγειογένεσης των όγκων. Αυτό θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα.
3. Έλλειμμα ιστού, άτονο έλκος κνήμης ή άκρου πόδα. Σε περιπτώσεις που υπάρχει έλλειμμα ιστού και ενεργοποιείται η φυσική διαδικασία επούλωσης εκκρίνονται αγγειογενετικοί παράγοντες καθώς η επάυξη της αγγειογένεσης είναι προαπαιτούμενη για την αποκατάσταση των ελλειμάτων ιστού και βασικό χαρακτηριστικό των σταδίων φλεγμονής που πάντα υπάρχει στις επούλωτικές διαδικασίες.
4. Ενεργός φλεγμονή. Όπως και στην προηγούμενη παράγραφο, βασικό γνώρισμα των αρχικών σταδίων της φλεγμονής είναι η αύξηση της αγγειογένεσης μέσω κυρίως της έκλυσης του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου ( VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor).

5. Γάγγραινα σκέλους. Σκοπός να αποφευχθεί η εξαγωγή εσφαλμένων αποτελεσμάτων καθώς οι ασθενείς με γάγγραινα εμφανίζουν έντονη υποξία που οδηγεί σε έκλυση αγγειογενετικών παραγόντων αλλά και φλεγμονή.
6. Βρογχικό άσθμα. Το βρογχικό άσθμα σχετίζεται με αυξημένη έκκριση VEGF και υψηλές συγκεντρώσεις αίματος.
7. Εμφυτεύσιμος Μόνιμος Τεχνητός Βηματοδότης ή Απινιδωτής. Αποτελεί οδηγία των κατασκευαστών μηχανημάτων διαδερμικής ηλεκτροθεραπείας να αποφεύγεται η χρήση σε άτομα με εμφυτεύσιμους μόνιμους τεχνητούς βηματοδότες ή απινιδωτές καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο απορρύθμισης τους. Στο παρελθόν μάλιστα έχουν σχετισθεί θάνατοι ασθενών με MTB με την ηλεκτροθεραπεία στην οποία είχαν υποβληθεί, αν και κάτι τέτοιο δεν μπόρεσε να αποδειχθεί επαρκώς.
8. Αλλεργία στο λάτεξ. Τα αυτοκόλλητα που προσκολλώνται στο δέρμα και μέσω των οποίων γίνεται η εφαρμογή του ηλεκτρικού νευρομυϊκού ερεθισμού αποτελούνται κατά ένα μέρος από λάτεξ και οδηγία του κατασκευαστή είναι να μην έρχονται σε επαφή με το δέρμα ασθενών με γνωστή αλλεργία στο υλικό αυτό.
9. Υλικά οστεοσύνθεσης – μεταλλικές προθέσεις . Η διάβαση του ρεύματος από μεταλλικά αντικείμενα δεν προτείνεται από τον κατασκευαστή καθώς μπορεί να αυξήσει τοπικά τη θερμοκρασία και να προκαλέσει ιστικές βλάβες.



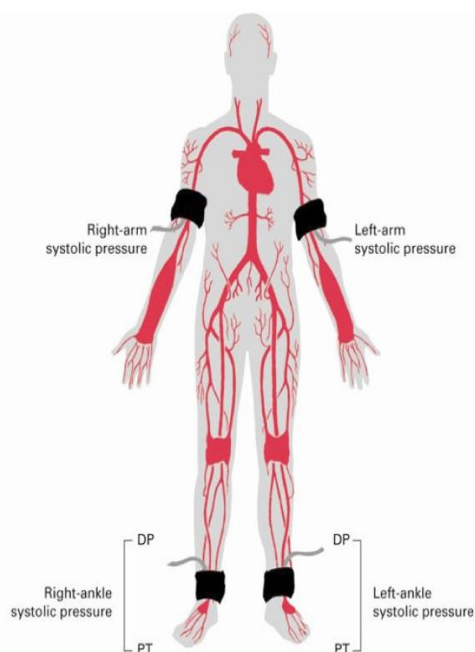
## ΜΕΘΟΔΟΣ:

Η έρευνα στηρίχτηκε σε και πραγματοποιήθηκε με το ακόλουθο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη νοσηλεύονταν στο Αγγειοχειρουργικό Τμήμα του «Σισμανόγλειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Μετά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο γινόταν λεπτομερής λήψη του ιστορικού τους. Αυτό αφορούσε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, διάρκεια της νόσου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, συνυπάρχουσες παθήσεις, χειρουργικό ιστορικό και καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής που τυχόν ελάμβαναν. Ακολουθούσε η μέτρηση του Σφυρο-Βραχιόνιου Δείκτη Πίεσης με τη χρήση φορητού μηχανήματος Doppler και υδραργυρικού μανομέτρου. Η καταγραφή των παραμέτρων και των τιμών γινόταν στο έντυπο της εικ.16. Για τους ασθενείς που δεν υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ακολουθούσε λεπτομερής ενημέρωση για το σκοπό της μελέτης, επεξήγηση του επιδιωκόμενου αποτελέσματος και εφ' όσον συναινούσαν ακολουθούσε ενυπόγραφη συγκατάθεση τους με διασφάλιση της ανωνυμίας τους. Αντίγραφο του έντυπου φαίνεται στην εικόνα 17. Οι ασθενείς παρέμεναν σε ύπτια θέση και ακολουθούσε αιμοληψία από την περιφερική φλεβική κυκλοφορία. Ο έλεγχος περιελάμβανε πλήρες αιμοδιάγραμμα, αριθμό αιμοπεταλίων, μέτρηση ουρίας και κρεατινίνης ορού, μέτρηση κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος σε φλεβικό αίμα σε ηρεμία. Από την επεξεργασία αυτών των δειγμάτων αίματος προέκυπτε επίσης καταμέτρηση της συγκέντρωσης παραγόντων αγγειογένεσης και της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος, της τιμής οξεοβασικής ισορροπίας (pH) καθώς και καταμέτρηση των τιμών μερικής πίεσης οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα ( $pO_2$  και  $pCO_2$ ) στο φλεβικό αίμα.

Μετά την ενημέρωσή τους, οι ασθενείς παρέμεναν κατακεκλιμένοι στο κρεβάτι τους. Επιλεγόταν η περιοχή εφαρμογής της ηλεκτροθεραπείας και ελεγχόταν για αποκλεισμό δερματικών βλαβών και ερεθισμών.

<b>ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ</b>	
<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b>	
<b>ΦΥΛΛΟ</b>	
<b>BMI</b>	
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>	
<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>	
<b>ΔΙΑΒΗΤΗΣ</b>	
<b>ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ</b>	
<b>ΧΝΑ</b>	
<b>ΧΑΠ</b>	
<b>ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ</b>	
<b>ΛΟΙΠΕΣ</b>	
<b>ΣΤΑΔΙΟ FONTAINE</b>	
<b>ΣΒΔ</b>	
	<b>ΔΕ</b>
	<b>ΑΡ</b>
<b>ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ</b>	
	<b>ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ</b>
	<b>ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ</b>
	<b>ΜΠΑΛΟΝΙ</b>
	<b>ΕΝΔΟΝΑΡΘΗΚΑΣ</b>
	<b>ΠΛΑΣΤΙΚΗ</b>
<b>ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ</b>	
<b>ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟ</b>	
<b>ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΑ</b>	
<b>ΗΜΜΒ</b>	
<b>ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ</b>	
<b>ΣΤΑΤΙΝΗ</b>	
<b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ</b>	
<b>ΥΨΟΣ</b>	
<b>ΒΑΡΟΣ</b>	
<b>ΕΦΑΡΜΟΓΗ</b>	
<b>UREA</b>	
<b>ΧΡΟΝΟΣ</b>	
<b>CREAT</b>	
<b>ΜΥΙΚΗ ΟΜΑΔΑ</b>	
<b>eGFR</b>	
<b>ΤΙΜΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ</b>	
<b>t0</b>	
<b>t1</b>	
<b>ABI ΔΕ</b>	
<b>t2</b>	
<b>ABI ΑΡ</b>	



Εικόνα 16 Ερωτηματολόγιο καταγραφής ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

**ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

Δηλώνω εγγράφως πως αποδέχομαι τα ιατρικά μου δεδομένα να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς.

Ενημερώθηκα ότι τα δεδομένα μου θα παραμείνουν απόρρητα και η συμμετοχή μου θα είναι ανώνυμη.

Ημερομηνία

Ο/Η Δηλών

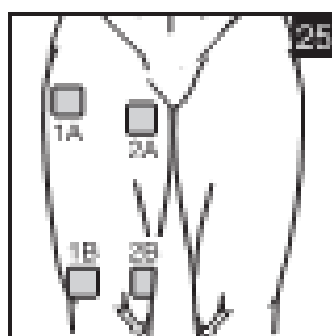
Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο:



Εικόνα 17: Έντυπο χορήγησης συγκατάθεσης ασθενών

Στους ασθενείς που δεν υπήρχαν αντενδείξεις τοποθέτησης, τα αυτοκόλλητα επιθέματα τοποθετούνταν σε δύο σταθερές θέσεις. Δυο πόλοι, οι θετικοί, στην έκφυση του τετρακέφαλου μηριαίου μύος και δυο πόλοι, οι αρνητικοί, στην κατάφυση του τετρακέφαλου μηριαίου μύος, στην έσω κεφαλή αυτού και πριν την κατάφυση στην επιγονατίδα. Οι θέσεις αυτές επιλέχθηκαν για να είναι οι ίδιες σε κάθε ασθενή και να προκαλούν διέγερση μέγιστης μυϊκής μάζας, παρ'ότι δεν είναι οι κύριοι μύες που χρησιμοποιούνται στη βάδιση, σύμφωνα και με τις οδηγίες του κατασκευαστή όπως αυτές παρέχονται στις οδηγίες χρήσης της συσκευής.



1A-2A/1B-2B  
1A-1B/2A-2B  
1A-2B/2A-1B

*Εικόνα 18: Θέσεις εφαρμογής των ηλεκτροδίων σύμφωνα με το εγχειρίδιο του κατασκευαστή*

Οι παράμετροι λειτουργίας του ηλεκτροδιεγέρτη ήταν σταθεροί για όλους τους ασθενείς και η ένταση του ερεθίσματος αυξανόταν σταδιακά έως το μέγιστο ανεκτό επίπεδο ή τη μέγιστη ένταση του προγράμματος λειτουργίας. Μετά την επιβεβαίωση των παραμέτρων λειτουργίας και των ορθών ρυθμίσεων της συσκευής γινόταν έναρξη του προγράμματος λειτουργίας. Η διάρκεια εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθίσματος ήταν 20 λεπτά, ακολουθούσε κενό 10 λεπτών και στη συνέχεια επανάληψη εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθίσματος για άλλα 20 λεπτά. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος ο ασθενής είχε την επιλογή της διακοπής λειτουργίας της συσκευής εάν η αίσθηση δεν ήταν ευχάριστη ή αντιμετωπιζόταν οποιοδήποτε πρόβλημα. Μετά την παρέλευση του χρόνου, αφαιρούσαν τα αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια και οι ασθενείς συμπλήρωναν το αντίστοιχο

ερωτηματολόγιο. Παρατηρούταν οι επιφάνειες επαφής με το δέρμα και σημειωνόταν τυχόν επιπλοκές. Μετά παρέλευση δέκα λεπτών γινόταν αιμοληψία από περιφερική φλέβα και συλλογή των απαραίτητων δειγμάτων αίματος για την επεξεργασία. Επίσης οι ασθενείς απαντούσαν σε ερωτηματολόγιο σχετικά με το αίσθημα που προκαλούσε η εφαρμογή της θεραπείας και εάν αυτό ήταν δυσάρεστο ή ευχάριστο κατά την κλίμακα λεκτικής καταγραφής (Verbal Rating Scale – VRS) και κατέγραφαν το αίσθημα πόνου που τυχόν προκαλούταν από την εφαρμογή της μεθόδου κατά την οπτική αναλογική κλίμακα ( Visual Analog Scale – VAS ).

Prog. No.	Reasonable areas of application Indications	Possible electrode position	Cycle 1				Cycle 2				Cycle 3				Cycle 4			
			Cycle 5				Cycle 6				Cycle 7				Cycle 8			
			Width (µs)	Fre- quen- cy (Hz)	On Time (sec.)	Off Time (sec.)	Width (µs)	Fre- quen- cy (Hz)	On Time (sec.)	Off Time (sec.)	Width (µs)	Fre- quen- cy (Hz)	On Time (sec.)	Off Time (sec.)	Width (µs)	Fre- quen- cy (Hz)	On Time (sec.)	Off Time (sec.)
9 + 19	Front and back upper thigh musculature	25, 26	250	20	5	1	250	6	8	1	250	25	5	1				

*Εικόνα 19: Παράμετροι λειτουργίας του ηλεκτροδιεγέρτη σύμφωνα με το εγχειρίδιο του κατασκευαστή*

Η φυγοκέντρηση του αίματος γινόταν κατά τα δεδομένα πρότυπα επεξεργασίας του αίματος σύμφωνα με το Βιοχημικό Εργαστήριο του Γ.Ν «Σισμανόγλειο». Τα δείγματα αίματος τοποθετούνταν στη συσκευή φυγοκέντρησης αίματος του Βιοχημικού Εργαστηρίου και φυγοκεντρούνταν στις 3000 στροφές ανά λεπτό για δέκα λεπτά. Με το πέρας της φυγοκέντρησης γινόταν λήψη με χρήση πλαστικής πιπέτας μιας χρήσης, του υπερκείμενου πλάσματος και τοποθετούνταν σε πλαστικές πιπέτες. Τα δείγματα κωδικοποιούνταν και σημαίνωνταν κατάλληλα ενώ ταυτόχρονα γινόταν καταγραφή και αντιστοίχιση σε αρχείο. Η αποθήκευση των δειγμάτων γινόταν σε θάλαμο ψύξης του Βιοχημικού εργαστηρίου, σε θερμοκρασία -32 βαθμούς της κλίμακας κελσίου.

Η επεξεργασία των δειγμάτων ακολούθησε με την ολοκλήρωση της συλλογής των δειγμάτων και έγινε και αυτή σύμφωνα με τα ακόλουθα πρότυπα: Η μέτρηση των τιμών του VEGF έγινε με τη μέθοδο Elisa. Τα αντιδραστήρια ήταν της εταιρείας BOSTER, Lot No 2531313411 Human VEGF. Η μέτρηση έγινε σε φωτόμετρο Elisa BIORAD 680.

Model 680 Microplate Reader



Εικόνα 20: ELISA BioRad Microplate Reader, Bio Rad Life Science, Hercules CA, USA

Η καταμέτρηση των τιμών της μερικής πίεσης οξυγόνου  $pO_2$  και της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  γινόταν με χρήση του ειδικού καταμετρητή τιμών αερίων αίματος GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory – Werfen, Bedford, MA – USA) . Στον ίδιο χρόνο δινόταν από το μηχάνημα η δυνατότητα καταμέτρησης των τιμών της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος στο φλεβικό δείγμα και της καταγραφής των τιμών της οξεοβασικής ισορροπίας μέσω του pH. Ακολουθούσε η καταγραφή όλων των μετρήσεων σε συγκεντρωτικό πίνακα για να ολοκληρωθεί με τη συγκέντρωση των δειγμάτων η στατιστική επεξεργασία.



Εικόνα 21: Αναλυτής αερίων αίματος GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory - Werfen, Bedford MA, USA)

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

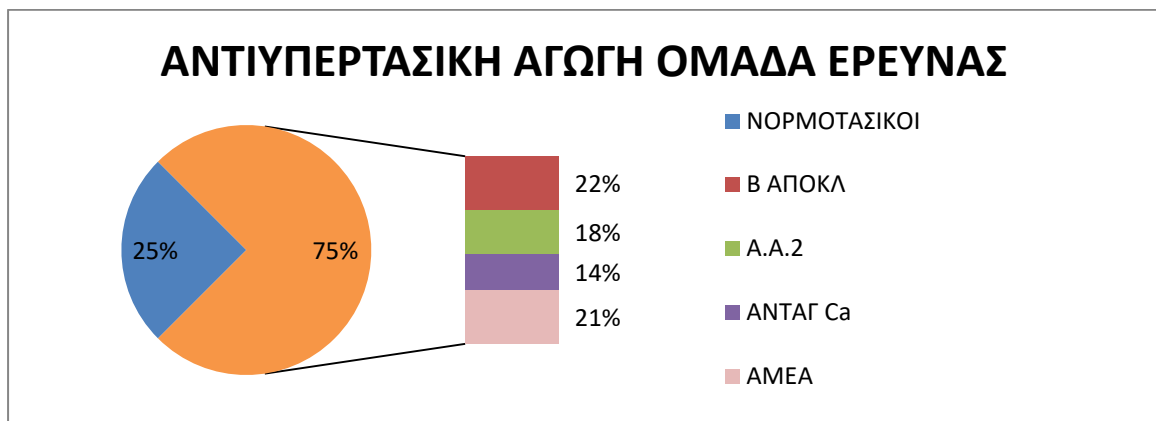
Ο συνολικός αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έφτασε τους τριανταπέντε. Από αυτούς, οι πρώτοι 25 κατά σειρά που πληρούσαν τα κριτήρια κατανεμήθηκαν στην ομάδα έρευνας και οι επόμενοι δέκα κατά σειρά ασθενείς κατανεμήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης. Ο συνολικός αριθμός δεν είναι όμοιος με αυτόν του αρχικού σχεδιασμού και αυτό γιατί υπήρξε σημαντική διαφοροποίηση από τον επιθυμητό στόχο κατόπιν των αρχικών μετρήσεων των δειγμάτων και της αρχικής στατιστικής επεξεργασίας των δειγμάτων. Ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα έρευνας ήταν 64,8 με ηλικιακό εύρος 46 έως 82, ενώ στην ομάδα ελέγχου ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 55,3 με ηλικιακό εύρος 43 έως 76 έτη. Στην ομάδα έρευνας συμπεριελήφθηκαν 20 άνδρες και 5 γυναίκες ενώ στην ομάδα ελέγχου 5 άνδρες και 5 γυναίκες. Και στις δύο ομάδες, το σύνολο του πληθυσμού των ασθενών αφορούσε λευκούς καυκάσιους.

	<b>ΟΜΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ</b>	<b>ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ</b>
<b>ΑΡΙΘΜΟΣ</b>	25	10
<b>Μ.Ο ΗΛΙΚΙΑΣ</b>	64,8	55,3
<b>ΗΛΙΚΙΑΚΟ ΕΥΡΟΣ</b>	46 - 82	33 - 76
<b>ΚΑΤΑΝΟΜΗ</b>	20 Α – 5 Θ	5 Α – 5 Θ
<b>ΦΥΛΛΟΥ</b>		

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και πρόοδο της αθηριακής νόσου καταγράφηκαν και έχουν ως ακολούθως.

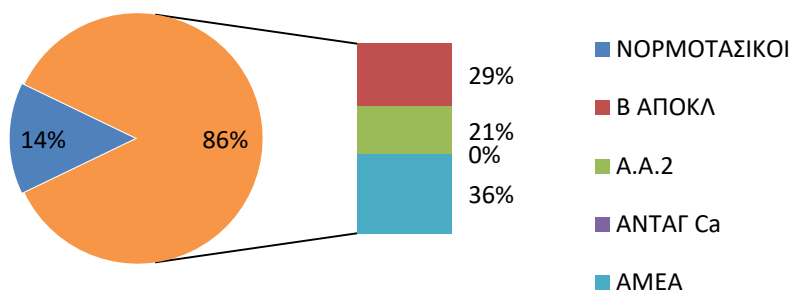
	ΟΜΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ (N=25)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (N=10)
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>	18 (72%)	8 (80%)
<b>ΚΑΠΝΙΣΜΑ</b>	15 (60%)	7 (70%)
<b>ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ</b>	8 (32%)	2 (20%)
<b>ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ</b>	17 (68%)	6 (60%)
<b>ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b>	0	1 (10%)
<b>ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ</b>	5 (20%)	0
<b>ΦΥΛΗ</b>	ΛΕΥΚΟΙ ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ	ΛΕΥΚΟΙ ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ

Στην ομάδα έρευνας, 18 από τους 25 εμφάνιζαν αρτηριακή υπέρταση και ήταν υπό αντιυπερτασική αγωγή με 6 από αυτούς να λαμβάνουν αντιυπερτασικό της κατηγορίας των β αποκλειστών, 5 να λαμβάνουν αποκλειστή της αγγειοτασίνης II, 4 να λαμβάνουν αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και 6 να λαμβάνουν αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Στην ομάδα ελέγχου τα αντίστοιχα ευρήματα ήταν 8 από τους 10 να λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με τις αντίστοιχες υποκατηγορίες αγωγής να είναι 4 με β-αποκλειστές, 3 με αποκλειστή της αγγειοτασίνης II και 5 με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου





## ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ



Οι ενεργοί καπνιστές ήταν 15 στην ομάδα έρευνας και 7 στην ομάδα ελέγχου, όλοι τους με τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη, ενώ υπήρξαν και στις δύο ομάδες καπνιστές με 60 πακέτα έτη.

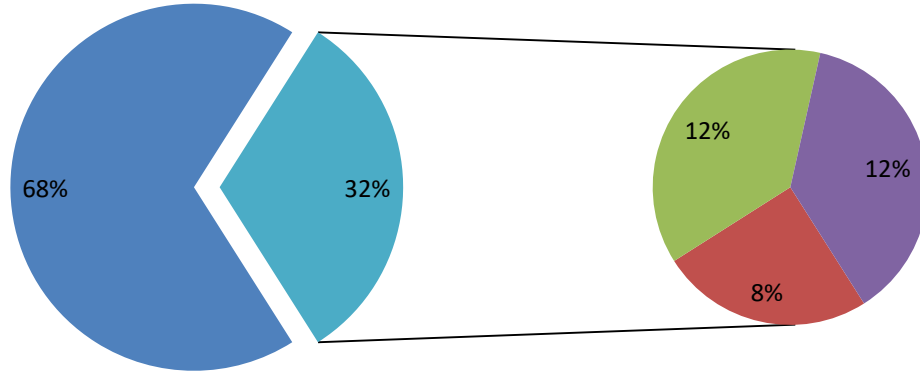
Δεκαεπτά από τους 25 ασθενείς της ομάδας έρευνας είχαν υπερχοληστερολαιμία και βρίσκονταν υπό αγωγή με στατίνη, ποσοστό 68%, ενώ στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 60% καθώς αφορούσε τους 6 από τους δέκα ασθενείς.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παρουσίαζαν 5 από τους 25 ασθενείς της ομάδας έρευνας και ήταν υπό περιοδική αγωγή με βρογχοδιασταλτικά και κανένας από την ομάδα ελέγχου. Τέλος, μόνο ένας ασθενής από την ομάδα ελέγχου είχε Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια και υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση στον τεχνητό νεφρό.

Στην ομάδα έρευνας 8 από τους 25 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη (32%) με σχεδόν ισοκατανομή σε αυτούς που έπαιρναν αγωγή από του στόματος, τους ινσουλινοεξαρτώμενους και αυτούς που ήταν πριν την έναρξη της αγωγής ( ποσοστά 12% , 12% και 8% αντιστοίχως). Στην ομάδα ελέγχου 2 από τους 10 ήταν σακχαροδιαβητικοί (20%) . εκ των οποίων ένας ινσουλινοεξαρτώμενος και ένας υπό αγωγή με μετφορμίνη

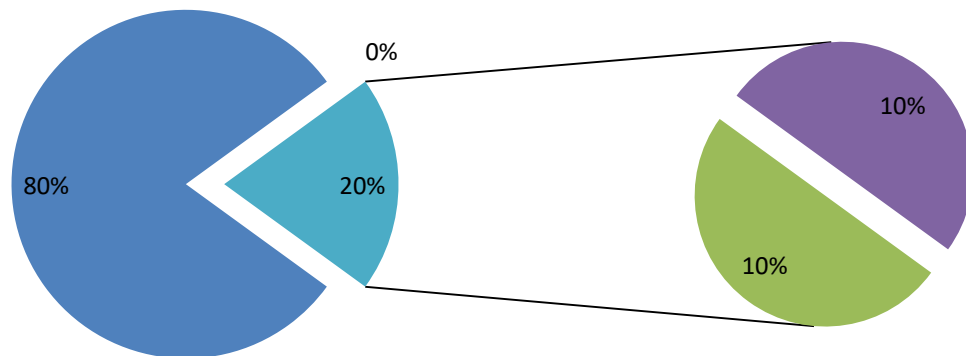
## ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

■ ΝΟΡΜΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ■ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ■ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ■ ΧΩΡΙΣ ΑΓΩΓΗ



## ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

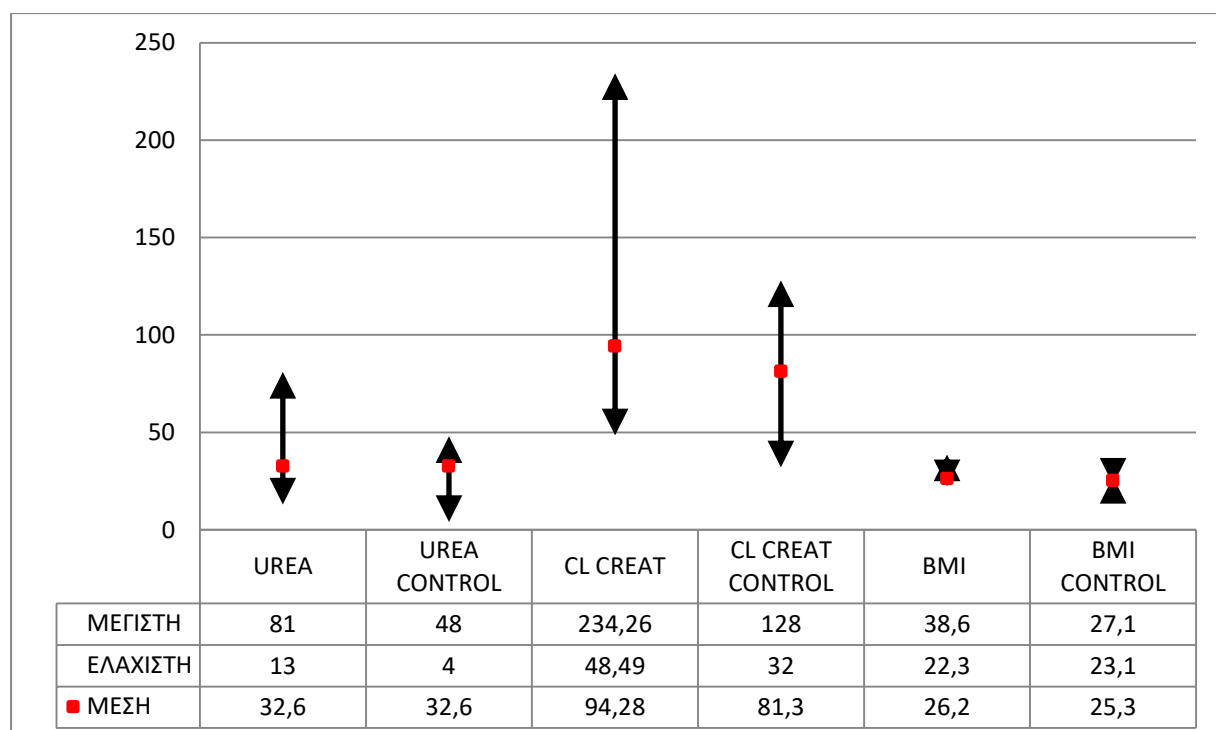
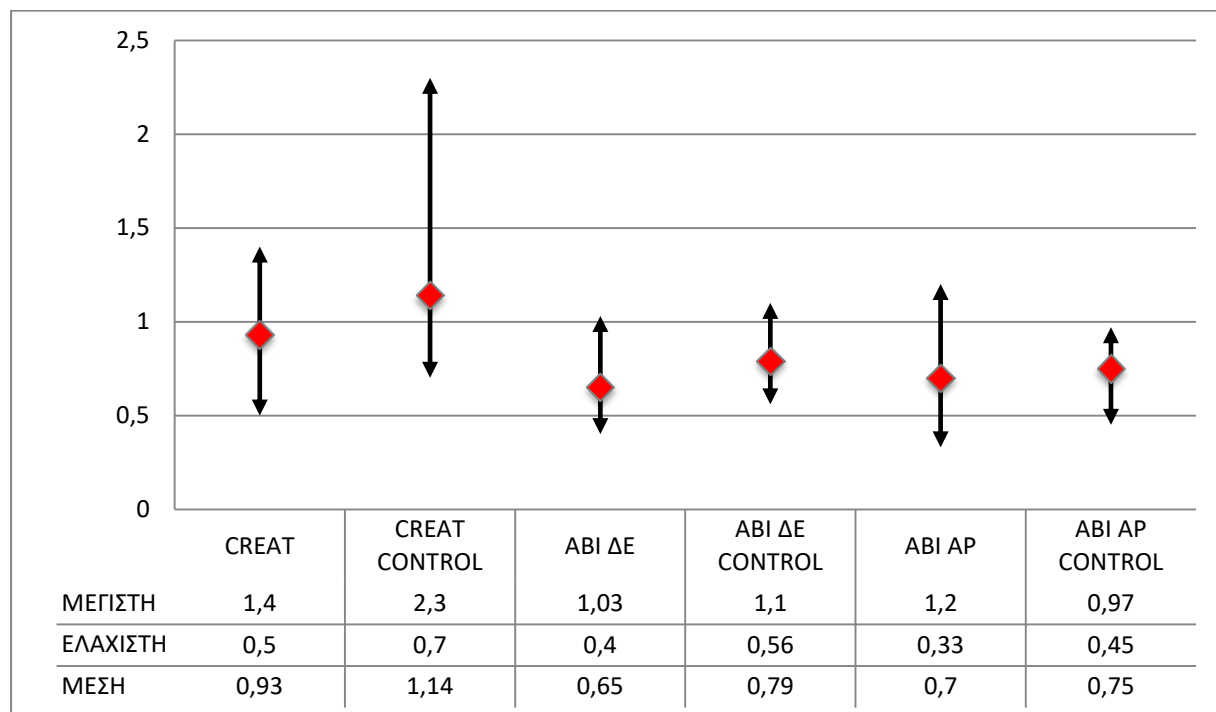
■ ΝΟΡΜΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ■ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ■ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ■ ΧΩΡΙΣ ΑΓΩΓΗ



Από τις εργαστηριακές μετρήσεις και βιοχημικές αναλύσεις προέκυψαν τα ακόλουθα ευρήματα

Η μέση τιμή του δείκτη μάζα σώματος (BMI) ήταν 26,2 με διακύμανση από 22,3 έως 38,6 στην ομάδα έρευνας και στην ομάδα ελέγχου μέση τιμή 25,3 με διακύμανση από 23,1 έως 27,1. Η μέση τιμή για τον Σφυροβραχίονιο Δείκτη Πίεσης (ΣΒΔ ή ABI) ήταν για την ομάδα έρευνας 0,7 με εύρος τιμών 0,33 έως 1,2 και για την

ομάδα ελέγχου αντίστοιχα μέση τιμή 0,79 με εύρος τιμών 0,45 έως 1,1. Η κάθαρση κρεατινίνης (Creatinine Clearance) ήταν 94,28 για την ομάδα έρευνας (εύρος 48,49 έως 234,26) και για την ομάδα ελέγχου 81,3 (εύρος 32 έως 128).

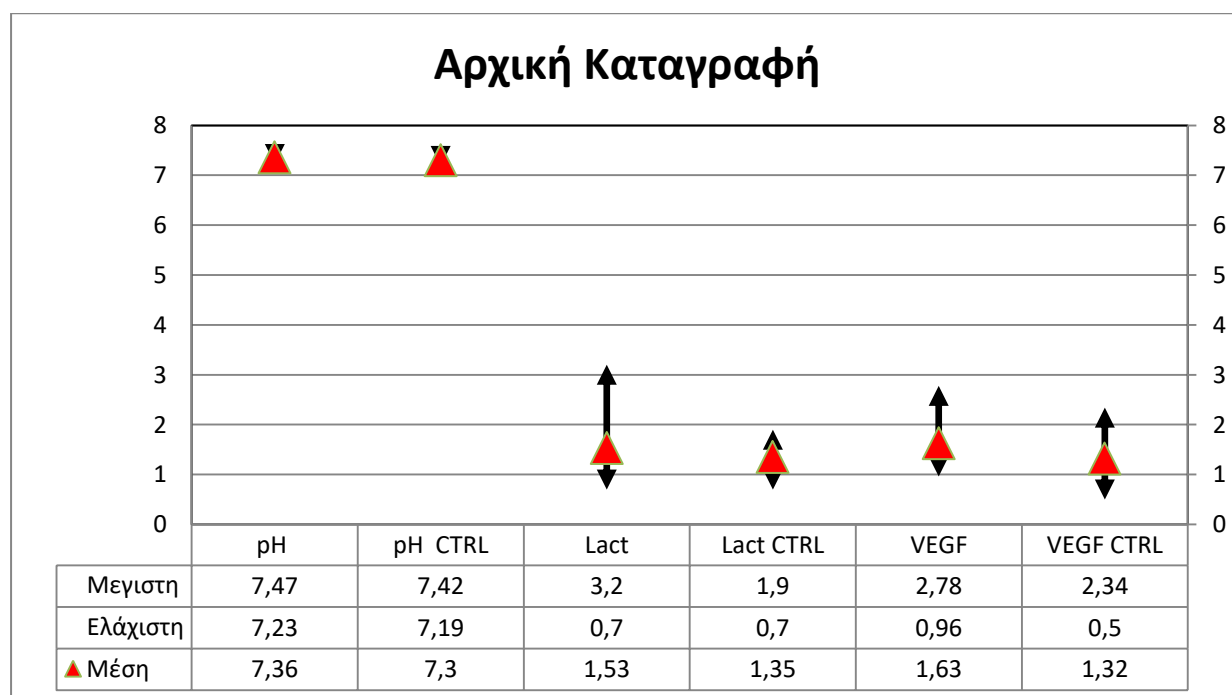


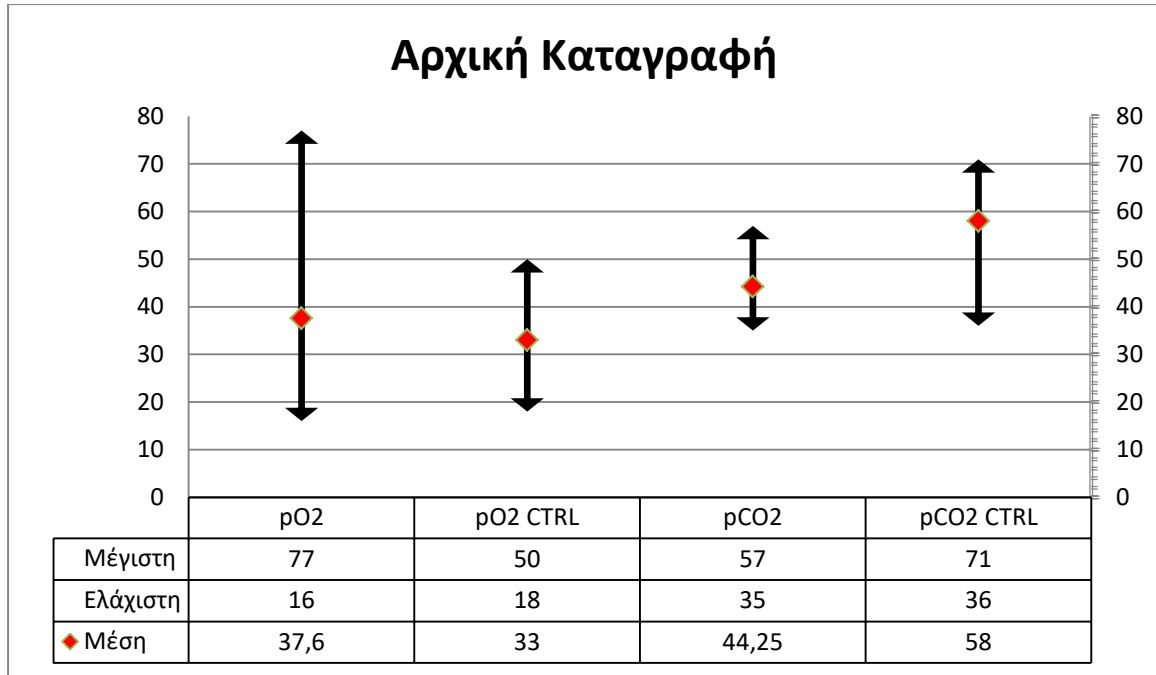
Σύμφωνα με το πρωτόκολλο οι ασθενείς απαντούσαν για το τυχόν δημιουργούμενο αίσθημα πόνου κατά την οπτική αναλογική κλίμακα και για το

αίσθημα ικανοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά την κλίμακα λεκτικής καταγραφής. Στην ομάδα έρευνας οι ασθενείς είχαν μέσο όρο στο αίσθημα πόνου το 1,25 ( από 1 έως 3) και αίσθημα ικανοποίησης 4,9 (από 3 έως 5) . Για την ομάδα έρευνας οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1 και 5 αντίστοιχα, όπως και αναμενόταν καθώς η εφαρμογή της μεθόδου ήταν εικονική.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής της μεθόδου οι εργαστηριακές μετρήσεις των ασθενών που προηγήθηκαν του πρωτοκόλου έρευνας έδωσαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Ο μέσος όρος του pH στην ομάδα έρευνας ήταν 7,36 με διακύμανση από 7,23 έως 7,47 και στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή 7,30 με ακραίες τιμές 7,19 έως 7,42. Στην ομάδα έρευνας οι αρχικές τιμές συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 1,53 mmol/L με εύρος διακύμανσης 0,7 έως 3,2. Η αρχική μερική πίεση οξυγόνου  $pO_2$  στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 37,6mmHg με εύρος τιμών 16 έως 77 και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  44,25mmHg με εύρος τιμών 35 έως 57. Η αρχική μέτρηση της τιμής του VEGF στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 1,63ng/ml με εύρος τιμών 0,96 έως 2,78. Για τη ομάδα ελέγχου, οι μετρήσεις είχαν ως ακολούθως. Αρχική μέτρηση pH 7,30 με εύρος 7,19 έως 7,42. Αρχική συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στη φλεβική κυκλοφορία 1.35 mmol/L με εύρος τιμών 0,7 έως 1.9. Μερική πίεση οξυγόνου  $pO_2$  33 mmHg με διακύμανση 18 έως 50 και μεριή πίεση διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  58 mmHg με εύρος τιμών 36 έως 71. Τέλος, η μέτρηση του VEGF ήταν 1,32 ng/ml με εύρος τιμών 0,5 έως 2,34.



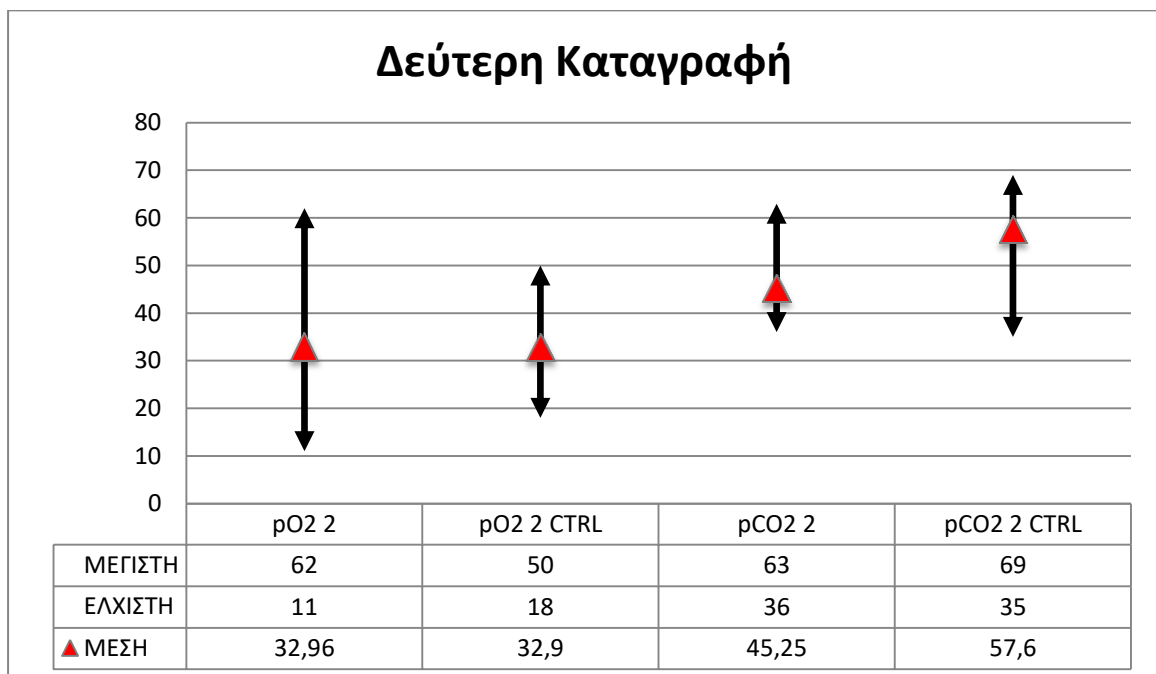
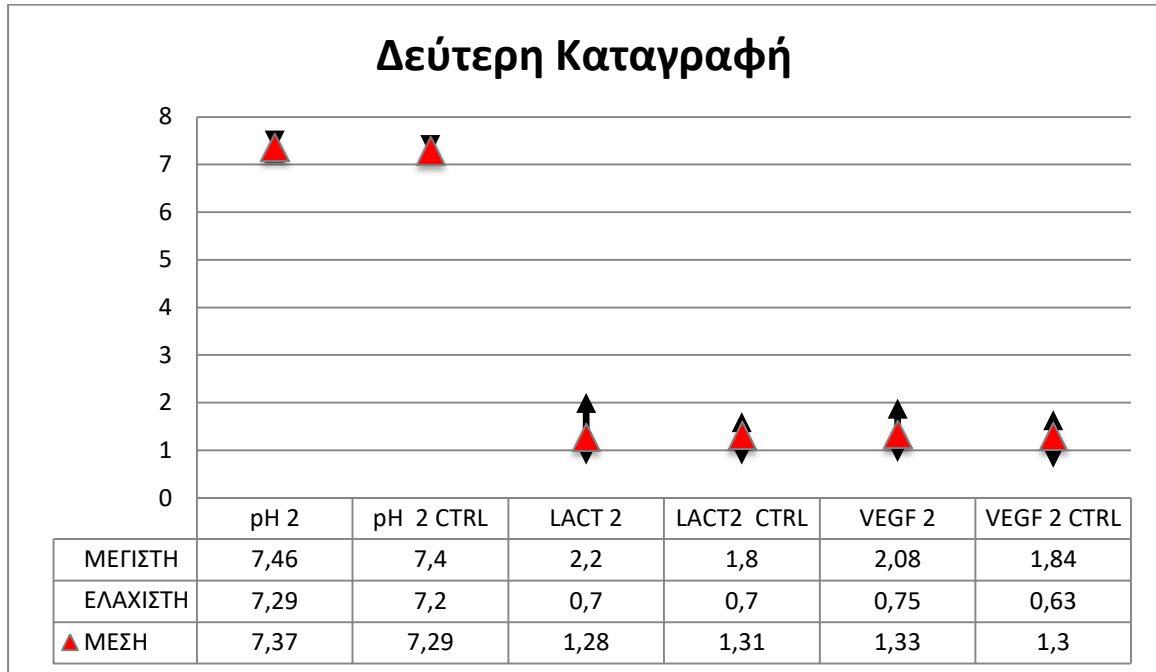


Μετά την εφαρμογή της μεθόδου ηλεκτροθεραπείας στην ομάδα έρευνας και την εικονική εφαρμογή της στην ομάδα ελέγχου ακολούθησαν νέες μετρήσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο της έρευνας, οι οποίες έδωσαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

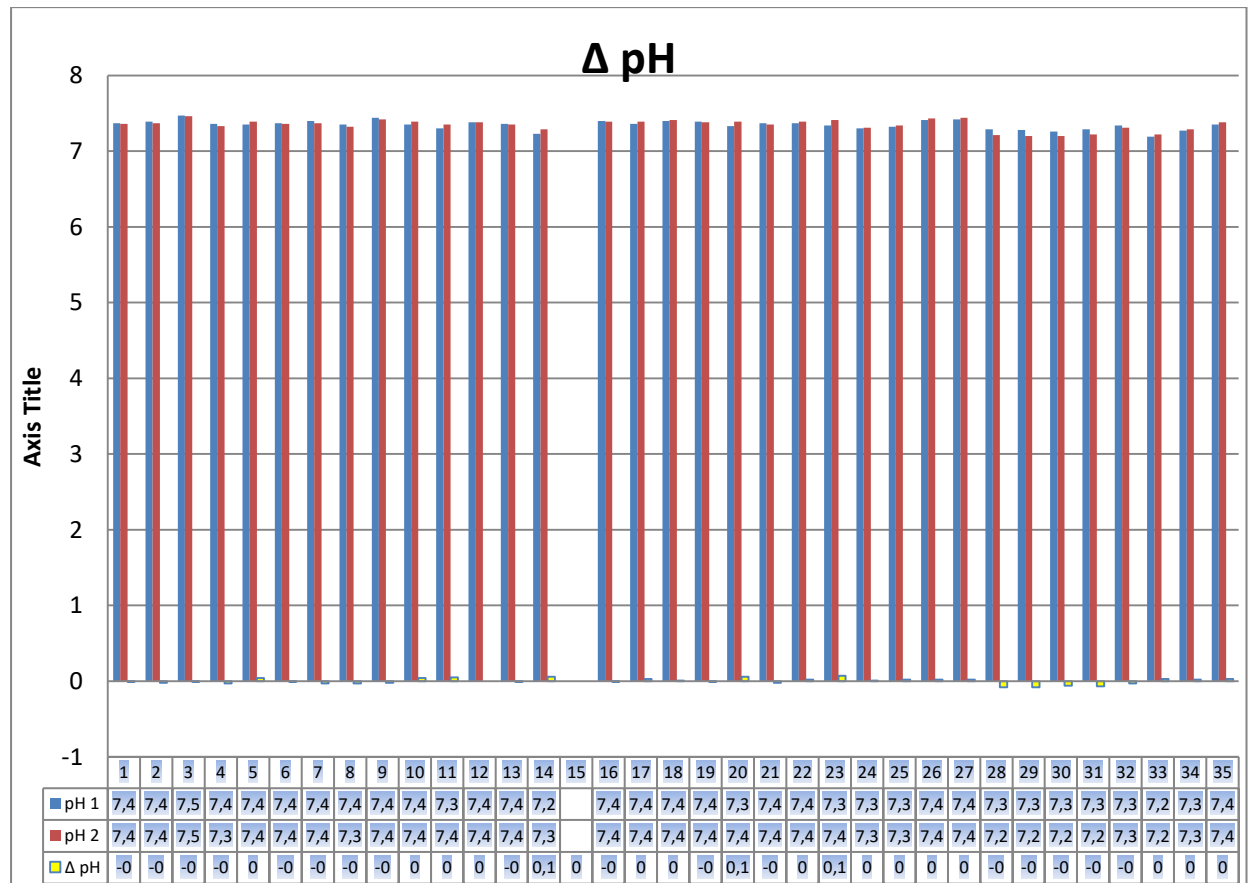
Στην ομάδα έρευνας η μέση τιμή του pH ήταν 7,37 με εύρος τιμών από 7,29 έως 7,46. Η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 1,28 mmol/L με εύρος τιμών από 0,7 έως 2,2. Η μερική πίεση του οξυγόνου στη φλεβική κυκλοφορία pO<sub>2</sub> ήταν 32,96 mmHg με διακύμανση τιμών 11 έως 62 ενώ η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα pCO<sub>2</sub> ήταν 45,25 mmHg με διακύμανση τιμών από 36 έως 63. Τέλος, η συγκέντρωση του VEGF ήταν 1,33ng/ml με εύρος τιμών 0,75 έως 2,08.

Αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου οι εργαστηριακές μετρήσεις που έγιναν με την ολοκλήρωση της εικονικής εφαρμογής της ηλεκτροθεραπείας έδωσαν τα ακόλουθα αποτελέσματα. Τιμή του pH στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 7,29 με διακύμανση από 7,2 έως 7,4. Συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος στη φλεβική κυκλοφορία 1,31 mmol/L με εύρος τιμών 0,7 έως 1,8 mmol/L. Η τιμή της μερικής πίεσης οξυγόνου pO<sub>2</sub> στη φλεβική κυκλοφορία ήταν 32,9 mmHg με διακύμανση 18

έως 50 και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  ήταν 57,6 mmHg με διακύμανση 35 έως 69. Τέλος, η συγκέντρωση του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF ήταν 1,3 ng/ml με εύρος τιμών 0,7 έως 1,8.



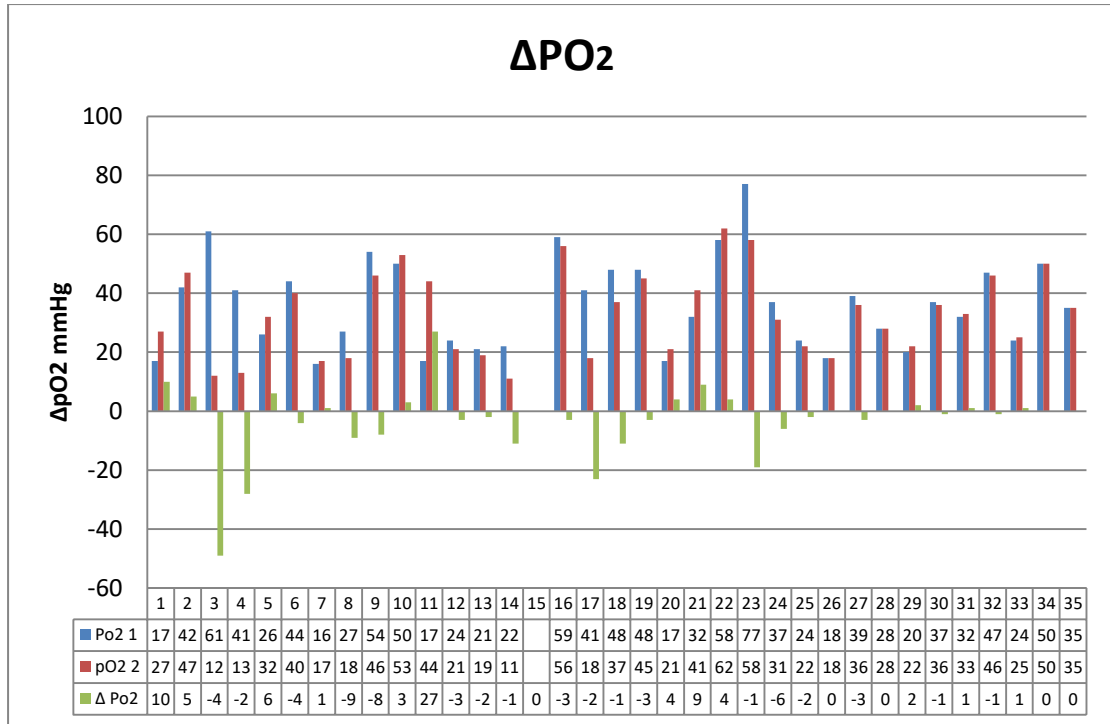
Σκοπός της έρευνας και του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου αυτής ήταν να αναδείξει τυχόν αύξηση των τιμών του VEGF μετά την εφαρμογή της ηλεκτροθεραπείας και για το λόγο αυτό μετρήθηκε η διαφορά της τελικής από την αρχική τιμή ώστε να καταγραφεί η αύξηση ως θετικός αριθμός. Από την ανάλυση των μετρήσεων προέκυψαν οι ακόλουθες διαφορές.



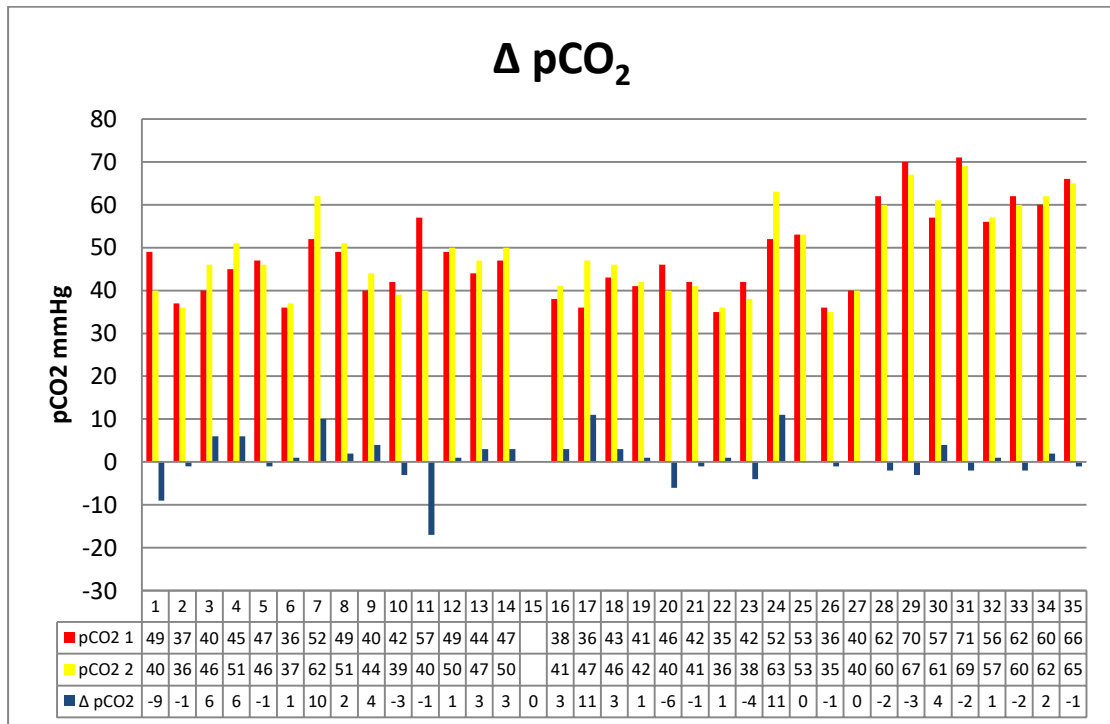
Για την ομάδα ελέγχου η διαφορά στις μετρήσεις του pH ήταν 0,008 με εύρος τιμών -0,03 έως 0,07 ενώ για την ομάδα έρευνας ήταν -0,244 με εύρος τιμών -1,6 έως 0,8 και για την ομάδα ελέγχου ήταν -0,04 με εύρος τιμών -0,2 έως 0,1.

Η διαφορά στη μερική πίεση του οξυγόνου  $pO_2$  ήταν -4,48 mmHg στην ομάδα έρευνας με διακύμανση από -49 έως 27 , ενώ στην ομάδα ελέγχου ο μέσος όρος ήταν -0,1 mmHg με εύρος τιμών από -3 έως 2 mmHg

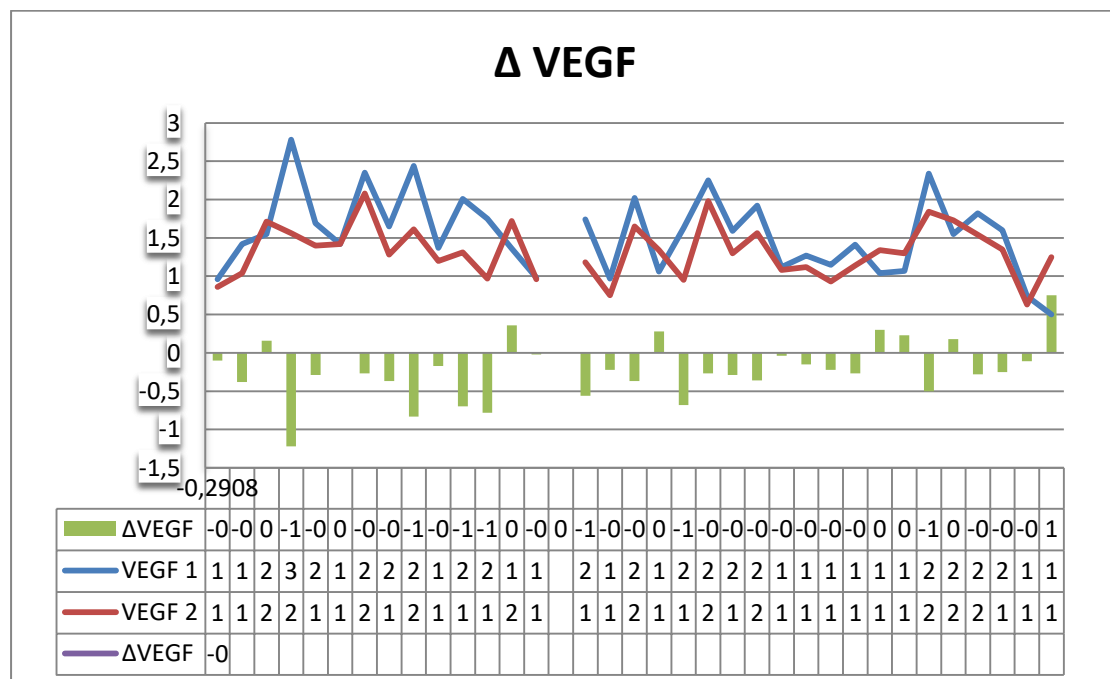
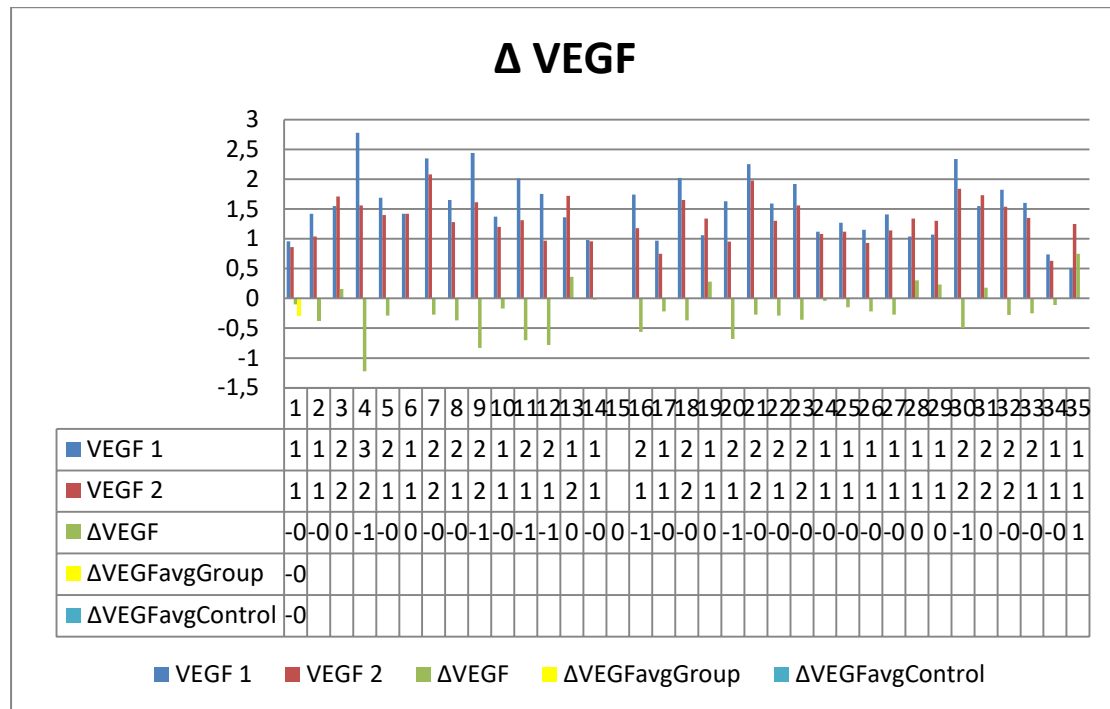


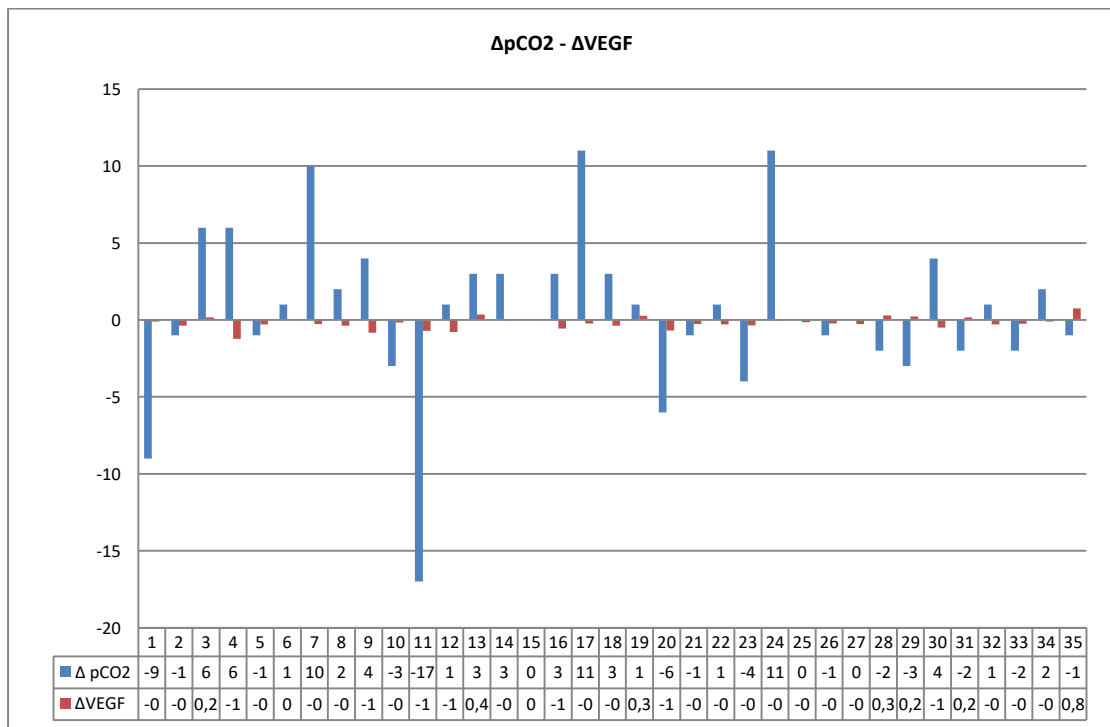
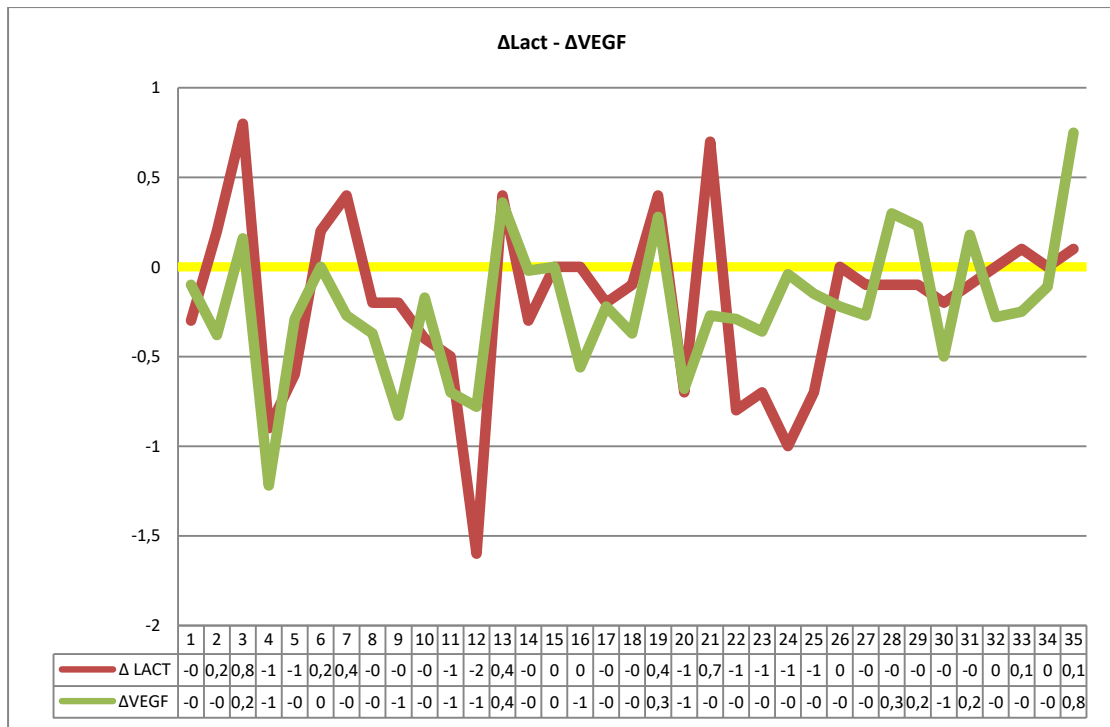


. Αντιστοίχως η διαφορά της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα pCO<sub>2</sub> στη φλεβική κυκλοφορία ήταν για την ομάδα έρευνας 0,96 mmHg με διακύμανση από -17 έως 11 mmHg , ενώ για την ομάδα ελέγχου η διαφορά ήταν - 0,4 mmHg με εύρος τιμών από -3 έως 4 mmHg.



Τέλος , στο κύριο πεδίο ενδιαφέροντος της έρευνας , η μέτρηση του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF ανέδειξε διαφορά -0,29 ng/ml με εύρος τιμών από -1,22 έως 0,36 ng/ml στην ομάδα έρευνας ενώ στην ομάδα ελέγχου η διαφορά ήταν -0,017 ng/ml με εύρος τιμών -0,5 έως 0,75 ng/ml.

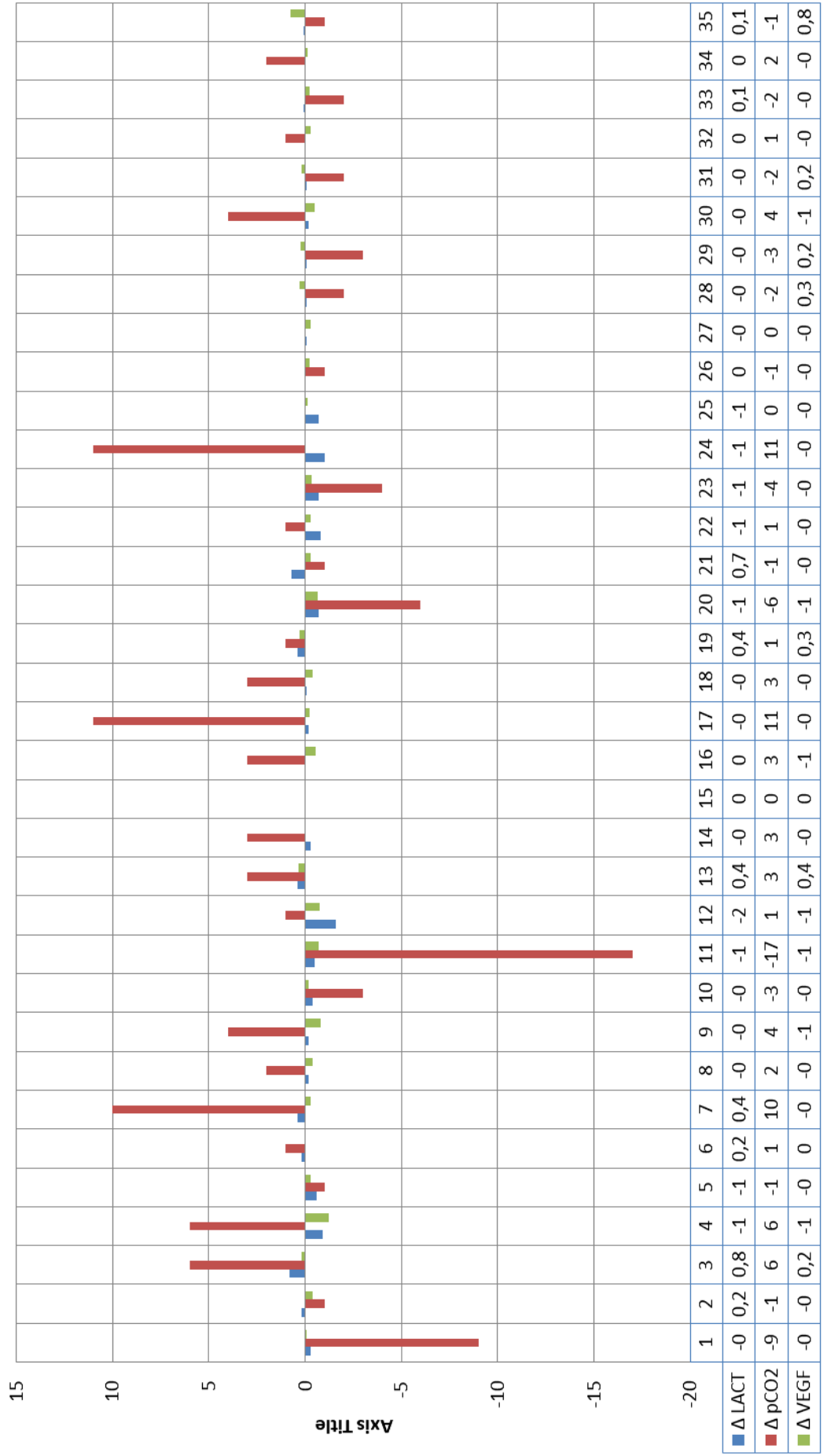




Αυτό αναδεικνύει κάτι παράδοξο σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό της έρευνας. Η αναμενόμενη αύξηση του VEGF όχι μόνο δεν καταγράφεται στην ομάδα έρευνας, αλλά αντ' αυτού καταγράφεται σχεδόν καθολική πτώση των επιπέδων του καθώς μόνο 3 από τους 24 εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων στη φλεβική κυκλοφορία , ποσοστό 12,5%, και επιπλέον στην ομάδα ελέγχου ο αριθμός των

ασθενών που παρουσίασαν αύξηση ήταν αντίστοιχος σε απόλυτα νούμερα, μεγαλύτερος όμως σε ποσοστιαία αναλογία καθώς 4 στους δέκα παρουσίασαν αύξηση, εκατοστιαίο ποσοστό 40% δηλαδή. Όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση του VEGF παρουσίασαν και ταυτόχρονη αύξηση του γαλακτικού οξέος στην ομάδα έρευνας ενώ στην ομάδα ελέγχου μόνο ο ένας από τους 4 παρουσίασε ταυτόχρονη αύξηση και στις δύο παραμέτρους. Επίσης και οι τρεις ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση του VEGF στην ομάδα ελέγχου παρουσίασαν και αύξηση στην τιμή της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  ενώ στην ομάδα ελέγχου η αύξηση του VEGF δεν συσχετίστηκε με αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$ . Επιπλέον, η αύξηση των τιμών του VEGF στους ασθενείς της ομάδας έρευνας συνοδευόταν από ταυτόχρονη αύξηση και των τιμών του γαλακτικού οξέος αλλά και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$ . Το γεγονός αυτό δεν καταγράφεται στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου αλλά είναι σημαντικό στην ερμηνεία του σχεδιασμού της έρευνας, καθώς επαληθεύει την αρχική υπόθεση αλλά και το επιθυμητό αποτέλεσμα, αν και στατιστικά δεν μπορεί να υποστηριχθεί ακράδαντα. Πάντως σε όλες τις περιπτώσεις που υπήρξε αύξηση των τιμών του VEGF και με οποιοδήποτε συνδυασμό αύξησης της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος ή αύξησης της συγκέντρωσης του διοξειδίου του άνθρακα, υπήρξε και ταυτόχρονη μείωση του pH, γεγονός που καταδεικνύει δημιουργία οξεοτικού περιβάλλοντος από το παραγόμενο μυϊκό έργο, απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της αγγειογένεσης. Αυτές οι παράμετροι δεν καταγράφηκαν στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Επίσης, και οι τρεις ασθενείς της ομάδας έρευνας με αύξηση της τιμής του VEGF ελάμβαναν σαλικυλικό οξύ και στατίνες. Στην ομάδα έρευνας επίσης, πέντε ασθενείς παρουσίασαν ταυτόχρονη αύξηση γαλακτικού οξέος και μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$ , σε συνδυασμό με πτώση της τιμής του pH. Αυτό θεωρείται ενδεικτικό της επιτυχούς εφαρμογής της ηλεκτρομυϊκής διέγερσης, καθώς είναι ενδεικτικό καταγραφής μυϊκού κάματος. Παρουσιάζεται όμως μόνο σε 5 από τους 24 ασθενείς, ποσοστό 20,8%. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί ως λανθασμένη εφαρμογή της μεθόδου, χρήση λανθασμένων ή ακατάλληλων παραμέτρων του ρεύματος ή τέλος ως μέθοδος ακατάλληλη για ασθενείς με τα συγκεκριμένα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

## ΔpCO2 - ΔLact - ΔVEGF



Ο αριθμός των ασθενών είναι πολύ μικρός για να υπάρχει ασφαλές στατιστικό συμπέρασμα αλλά τα ευρήματα έχουν σημασία για την ερμηνεία του πρωτοκόλλου της έρευνας και για μελλοντικό επανασχεδιασμό του ή και για τον καθορισμό των μελλοντικών κατευθύνσεων της έρευνας στο πεδίο αυτό. Από τα ευρήματα της στατιστικής ανάλυσης συμπεραίνουμε τα εξής:

Η εφαρμογή της διαδερμικής ηλεκτροδιέγερσης έγινε με την υπόθεση της εξομοίωσης της βάδισης, ώστε μέσω της μυϊκής διέγερσης να δημιουργήσει περιβάλλον ιστικής υποξίας, ένα από τα πλέον σημαντικά ερεθίσματα για τη νεοαγγειογένεση [69]. Η αναγνώριση της επιτυχίας της μεθόδου θα γινόταν από το συνδυασμό της αύξησης του γαλακτικού οξέος (απότοκο του μυϊκού κάματος) και τη συνακόλουθη αύξηση της τιμής της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  ενώ η πτώση της μερικής πίεσης του οξυγόνου  $pO_2$  και η πτώση της τιμής του pH θεωρούνται ενδεικτικά αλλά όχι απόλυτα κριτήρια. Η διαφορά στην τιμή του pH δεν μπορεί να εκτιμηθεί καθώς οι απόλυτες τιμές δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών στατιστικών συμπερασμάτων. Ο συνδυασμός των δύο αυτών θετικών τιμών καταγράφηκε σε τρεις μόνο ασθενείς, αλλά και στους τρεις αυτούς έχει καταγραφεί η αύξηση του VEGF. Ασθενείς με αύξηση του γαλακτικού οξέος και αύξηση της διαφοράς της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στη φλεβική κυκλοφορία χωρίς αύξηση του VEGF δεν καταγράφηκαν. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να σημαίνει ότι η μέθοδος δεν ενήργησε σε όλους αλλά σε όσους ενήργησε, αυτό έγινε με επιτυχία.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

1. Το δείγμα των ασθενών είναι μικρό για την εξαγωγή στατιστικά ασφαλών συμπερασμάτων ως προς την επαλήθευση της αρχικής υπόθεσης εργασίας αλλά τα αποτελέσματα την καταρρίπτουν και οδήγησαν στον τερματισμό του πρωτοκόλλου έρευνας. Μόνο το 12.5% των ασθενών παρουσίασε αύξηση της τιμής του VEGF με μέση τιμή αύξησης το 0,267 ng/ml (αύξηση 20,1%) ενώ η αρχική υπόθεση και στόχος ήταν να καταγραφεί αύξηση 10% επί της αρχικής τιμής σε τουλάχιστον 50% του δείγματος ασθενών της ομάδας έρευνας.

2. Η παραμετροποίηση της εφαρμογής της ηλεκτρομυϊκής διέγερσης έγινε με στόχο τη δυνατόν μεγαλύτερη διέγερση μυϊκής μάζας και την προσομοίωση του μυϊκού κάματος που προκαλείται κατά τη βάρδια καθώς θεωρείται το κύριο στοιχείο - ερέθισμα για την έναρξη της νεοαγγειογένεσης [90]. Από την καταγραφή των αποτελεσμάτων όμως, μόνο το 20,8% των ασθενών, σε 1 στους 5 περίπου δηλαδή φάνηκε να έγινε κάτι τέτοιο. Χρήζει περαιτέρω διερεύνησης το εάν η μέθοδος δεν είναι αποδοτική σε ασθενείς με τα συγκεκριμένα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή εάν χρήζει διαφορετικών παραμέτρων εφαρμογής (χρόνος – αριθμός εφαρμογών – μυϊκή ομάδα εφαρμογής – αριθμός μετρήσεων).

3. Σε τέσσερις ασθενείς από την ομάδα ελέγχου, όπου δεν έγινε καμία εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθίσματος καταγράφηκε αύξηση της τιμής του VEGF, γεγονός που δεν μπορεί να ερμηνευθεί σύμφωνα με την υπόθεση του πρωτοκόλλου της έρευνας.

4. Η μέση τιμή αύξησης της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  στη φλεβική κυκλοφορία των ασθενών της ομάδας έρευνας ήταν 0,96mmHg που αναδεικνύει μυϊκή λειτουργία και αύξηση παραγωγής προϊόντων μυϊκής εργασίας. Δεν συνοδεύτηκε όμως από μυϊκό κάμματο όπως αναμενόταν καθώς η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος παρουσίασε κατά μέσο όρο πτώση κατά 0,244mmol/L με διακύμανση από -1,6 έως 0,8 mmol/L. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί με την αυξημένη φλεβική απορροή που προκαλείται από τις αυξημένες μυϊκές συστολές, χαρακτηριστικό εξάλλου της ηλεκτροδιέγερσης που το

εκμεταλλευόμαστε για την ταχύτερη επούλωση των μυϊκών τραυματισμών. Μελλοντική έρευνα θα πρέπει να παραμετροποιήσει την ένταση και τα χαρακτηριστικά του ρεύματος ώστε να παραχθεί το μέγιστο μυϊκό έργο.

5. Η ευκολία της μεθόδου της ηλεκτροδιέγερσης και η ανοχή στην εφαρμογή της είναι δεδομένη και καταγράφηκε και στη μελέτη καθώς ο δείκτης ικανοποίησης ήταν 5/5 και το σκορ πόνου στην οπτική αναλογική κλίμακα ήταν 1/5. Επιβεβαιώνεται έτσι η αρχική υπόθεση ότι η μέθοδος είναι εύκολη στη χρήση, προσβάσιμη, με εύκολη εφαρμογή και μεγάλη ανεκτικότητα από τους ασθενείς.

6. Η ένταση του εφαρμοζόμενου ερεθίσματος θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη , ώστε να γίνει η κατά το δυνατόν μεγαλύτερη ενεργοποίηση και κινητοποίηση μυϊκών ινών μιας και στην πλειονότητα των ασθενών δεν καταγράφηκε αύξηση των παραμέτρων ενδεικτικών μυϊκού κάματος όπως η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα  $pCO_2$  , η πτώση της τιμής της μερικής πίεσης  $pO_2$ , η αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος και η πτώση της τιμής του pH. Σε μελέτες που είχαν μελετηθεί ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα και έχει γίνει εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού, έχει καταγραφεί αύξηση της τιμής του VEGF αλλά η διάρκεια εφαρμογής ήταν κατά πολύ μεγαλύτερη και το προφίλ ασθενών διαφορετικό [91]

7. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση και την ανταπόκριση στο εφαρμοζόμενο ερέθισμα είναι πάρα πολλοί και είναι εξαιρετικά δύσκολο όπως φάνηκε από την εμπειρία μας κατά τη διάρκεια της έρευνας μας να επιτευχθεί ομοιογενές αποτέλεσμα σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον, η υποκειμενικότητα στην αντίληψη του πόνου και του αισθήματος ικανοποίησης δυσχεραίνει την προσπάθεια να επιτευχθεί ομοιόμορφο αποτέλεσμα σε όλους τους εξεταζόμενους. Ιδιαιτερότητες που δεν μπορούν να ελεχθούν, όπως ο τύπος δέρματος, η περιεκτικότητα σε λιπώδη ιστό, το ποσοστό μυϊκής μάζας, η ειδική ωμική αντίσταση και ο συντελεστής αγωγιμότητας, καθιστούν την δημιουργία στατιστικά ελέξιμου πληθυσμού πολύ δύσκολη. Με την πρόοδο της τεχνολογίας και την ενσωμάτωση με φθηνό και απλοϊκό τρόπο στην καθημερινότητα , με την δυνατότητα εξ αποστάσεως



ελέγχου μέσω συσκευών κινητής τηλεφωνίας και τη διαρκή ανατροφοδότηση των αποτελεσμάτων, ίσως δοθεί λύση στη δυσχέρεια αυτή.

8. Η Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριοπάθεια είναι μια νόσος που θα συνεχίσει να επηρεάζει την ποιότητα ζωής όλο και μεγαλύτερου ποσοστού του πληθυσμού, απειλεί την αρτιμέλεια των ασθενών και έχει μεγάλο οικονομικό αντίκτυπο. Με άλλες στοχευμένες μελέτες θα πρέπει να διευκρινιστεί εάν υπάρχει απτό όφελος από τη χρήση της ηλεκτροδιέγερσης στους ασθενείς αυτούς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Η σύντομη εφαρμογή διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς με περιφερική αρτηρική νόσο , σε δύο συνεδρίες, με σκοπό την προσομοίωση της βάδισης, δεν φαίνεται να αποτελεί ικανό ερέθισμα για την παραγωγή μυϊκού έργου και των συνακόλουθων συνθηκών που οδηγούν στην έκλυση αγγειογενετικών παραγόντων και κυρίως του παράγοντα ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου VEGF. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες με τα ίδια δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών . Η αντικατάσταση του απαιτούμενου καθημερινού προγράμματος βάδισης από την ηλεκτροδιέγερση παραμένει μια ελκυστική θεωρία καθώς δεν απαιτεί κινητοποίηση καρδιαγγειακών εφεδρειών, παρακάμπτει τα κινητικά και ορθοπεδικά προβλήματα και μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα χωρίς ιδιαίτερη εκπαίδευση και επίβλεψη, αλλά απαιτεί συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς. Από τη μελέτη μας υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέθοδος υπό άλλες προϋποθέσεις μπορεί να έχει ευνοϊκότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς αυτούς και στο μέλλον καινούριες έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στην διερεύνηση της επί μακρότερον χρήσης , στην εφαρμογή ισχυρότερου ηλεκτρικού ερεθίσματος και σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών. Προβλήματα που ανακύπτουν στην πρακτική εφαρμογή του πρωτοκόλλου της έρευνας όπως η χρήση μεγάλου αριθμού συσκευών ηλεκτροδιέγερσης και η παρακολούθηση εφαρμογής της μεθόδου μπορεί να λυθούν με νεότερης τεχνολογίας συσκευές που είναι οικονομικότερες στην απόκτηση τους και με τη δυνατότητα εξ αποστάσεως ελέγχου και παρακολούθησης της χρήσης μέσω εφαρμογών διαδικτύου και κινητής τηλεφωνίας .

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για πολλά χρόνια ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο πεδίο της Ιατρικής και κυρίως στη φυσική ιατρική και αποκατάσταση για την ταχύτερη αποκατάσταση μυϊκών κακώσεων και τραυματισμών. Παρά τη διεξοδική ανάλυση και τη μελέτη των επιδράσεων της διάβασης του ηλεκτρικού ρεύματος από τους μύες δεν υπάρχουν σαφή συμπεράσματα για τον ακριβή τρόπο επίδρασης της μεθόδου, για την επίδραση στους μύες και για τα οφέλη από την εφαρμογή της [9]. Η έρευνα μας σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει το εάν η μέθοδος του διαδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού μπορεί να έχει οφέλη σε μια ευπαθή ομάδα πληθυσμού, στους ασθενείς με περιφερική αρτηριακή ανεπάρκεια, μια νόσο που ανθεί στο δυτικό κόσμο και δείχνει σύμφωνα με τα στοιχεία πως θα επηρεάσει όλο και μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού [41]. Οι ασθενείς της ομάδας αυτής μπορεί να ωφεληθούν από την άσκηση και ιδιαίτερα τη βάδιση [30] που θεωρείται αναπόσπαστο κομμάτι της συντηρητικής αγωγής και συμπλήρωμα στη χειρουργική θεραπεία. Η υπόθεση ότι ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός θα μπορούσε να υποκαταστήσει τη βάδιση και να βοηθήσει έτσι τους ασθενείς να ακολουθήσουν ένα πρωτόκολλο άσκησης καθημερινά είναι ιδιαίτερα ελκυστική. Η επιλογή των ασθενών έγινε ώστε να αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με περιφερική αρτηριακή ανεπάρκεια και διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα έρευνας 25 ασθενών και την ομάδα ελέγχου 10 ασθενών. Μετά εφαρμογή δυο συνεδριών ηλεκτροδιέγερσης και εικονικής εφαρμογής στην ομάδα ελέγχου, έγινε μελέτη της επίδρασης της ηλεκτροδιέγερσης στην έκλυση του παράγοντα ανάπτυξης του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF, καθώς θεωρείται πρόδρομο στοιχείο της αγγειογένεσης και του σχηματισμού νέου αγγειακού δικτύου [68]. Στόχος της εφαρμογής ήταν η προσομοίωση της βάδισης με διέγερση το δυνατόν μεγαλύτερης μυϊκής μάζας χωρίς όμως να προκαλεί δυσκολία ή δυσφορία στον ασθενή ή να απαιτεί κινητοποίηση καρδιαγγειακών εφεδρειών. Οι μετρήσεις που έγιναν πριν και μετά την εφαρμογή της ηλεκτροδιέγερσης είχαν ως σκοπό να αναδείξουν την τυχόν αύξηση του VEGF και τη συσχέτιση αυτής με άλλους παράγοντες και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και ιδιαίτερα τη συσχέτιση με τις τιμές του γαλακτικού οξέος, τις μερικές πιέσεις του οξυγόνου  $pO_2$  και του διοξειδίου του

άνθρακα  $pCO_2$  στη φλεβική κυκλοφορία και του pH. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων δεν έδειξαν καθολική αύξηση των τιμών του VEGF που ήταν και το ζητούμενο παρά μόνο σε τρεις από τους είκοσι τέσσερις. Το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την αρχική υπόθεση. Αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου, τέσσερις από τους δέκα ασθενείς παρουσίασαν αύξηση του VEGF αλλά σε αυτούς δεν έγινε εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθίσματος. Ενδιαφέρον όμως είναι το γεγονός ότι και στους τρεις ασθενείς της ομάδας έρευνας που παρουσίασαν αύξηση του VEGF καταγράφηκε ταυτόχρονα αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα, αύξηση του γαλακτικού οξέος και πτώση της τιμής του pH, όλων δηλαδή των παραμέτρων ενδεικτικών αυξημένου μυϊκού έργου, κάτι που δεν καταγράφηκε στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Από τα ευρήματα αυτά μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ή η ηλεκτροδιέγερση δεν αποδίδει σημαντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με περιφερική αποφρακτική νόσο, ή ότι δεν έγινε σωστός σχεδιασμός των παραμέτρων του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Πάντως, αν και το δείγμα είναι μικρό για την εξαγωγή σαφούς στατιστικού συμπεράσματος, στους ασθενείς που παράγεται αυξημένο μυϊκό έργο, τότε αυτό συνοδεύεται και από αύξηση του VEGF. Στο μέλλον, καινούριες μελέτες θα πρέπει να εστιάσουν στη διαφορετική χρήση της μεθόδου, με αύξηση της διάρκειας και της έντασης εφαρμογής, για τη διαπίστωση δυνητικού ωφέλους.

## SUMMARY

For many years, electrical muscle stimulation (EMS) has been widely used in medicine and mostly in physical therapy and rehabilitation, as a means of achieving quicker recovery times after muscle damage and trauma. Although the phenomenon of the transcutaneous muscle stimulation through low intensity electrical current has been largely studied, there are not safe and sound conclusions on the exact way the method works, the way it affects muscle growth and the gains for the patients [9]. Aim of our study was to investigate whether transcutaneous electrical muscle stimulation could affect in a positive way patients with peripheral arterial disease (PAD), a disease widespread in the western world and expected to affect a growing part of the population [41]. The positive effects of exercise and especially walking have been proved in patients presenting with PAD [30] which are considered a crucial part of the conservative therapy and an adjunct to surgical therapy. The hypothesis that EMS in patients with PAD could substitute walking and therefore help those patients adhere to a daily training and exercising protocol is quite attractive. Patients were selected with PAD criteria and were divided in two groups, 25 in study group and 10 in control group. After two 20 minute EMS sessions separated by a 10 minute break and a virtual application in control group, we studied the effect of EMS in the release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (and its release in accordance to  $pO_2$ ,  $pCO_2$  and pH) which is considered a precursor for angiogenesis and new vascular bed formation [68]. Aim of the EMS application was to simulate walking by stimulating as much muscle mass as possible without signs of exertion and without increased cardiovascular demand as patients remained bedridden. Laboratory analysis was performed before and after EMS application so as to investigate for possible VEGF levels increase and the possible correlation to patient demographics and particularly correlation to levels of partial Oxygen ( $pO_2$ ) and Carbon Dioxide ( $pCO_2$ ) pressure and pH measurement in peripheral blood measurements. Results did not reveal increase in VEGF levels which was the main requisite of the study hypothesis, but in three out of 24 patients and so the study hypothesis can not be confirmed. On the other hand, four out of ten patients in control group had their VEGF levels increased but no electrical current was applied.

What is interesting though is the fact that all three patients that had their VEGF levels increased in study group had at the same time an increase in pCO<sub>2</sub>, increase in lactic acid and decrease in pH measurement, all those factors revealing increase in muscle workload, which was not observed in the control group. From our findings we can conclude that either EMS does not significantly affect PAD patients or that EMS application parameters were not properly designed and applied. Although the study used a small number of patients and so a significant statistical conclusion can not be extracted, there is a hint that when EMS produces significant muscle workload, then this is going to lead to VEGF increase. New studies have to focus in increased time of EMS application and stimulation as to reveal possible benefits for PAD patients.

## Review Article

# Muscle Electrostimulation for the Treatment of Peripheral Arterial Disease. A Review of the Physiological Aspects of Muscle Adaptation and the Possibilities for Treatment of Intermittent Claudication. Science or Fiction?

Theofanis K<sup>1\*</sup>, Vassilios P<sup>1</sup>, Sotirios G<sup>2</sup>, Christos V<sup>3</sup> and Despoina P<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Vascular Surgery, Sismanogleion General Hospital, Greece

<sup>2</sup>Department of Propedeutic Surgery, Vascular Division, Laikon Hospital, Greece

<sup>3</sup>Second Department of Propedeutic Surgery, Vascular Division, Laikon Hospital, Greece

<sup>4</sup>Laboratory of Experimental Surgery, Medical School, Greece

\*Corresponding author: Konstantopoulos Theofanis, Department of Vascular Surgery, Sismanogleion General Hospital, Greece

Received: December 07, 2016; Accepted: December 29, 2016; Published: December 30, 2016

## Abstract

**Purpose:** Peripheral Arterial Disease (PAD) is a major cause of death and disability, greatly influenced by the modern western way of living. The use of Electrostimulation (ES) for the treatment of patients with Peripheral Arterial Disease (PAD) is not a novel concept. It has been studied for many years and various aspects of the method have been researched. Many possible advantages exist but have not been confirmed with solid findings.

**Method:** We performed a search in the literature to evaluate the results and see if they can be applied in everyday medical practice. We tried to categorize findings in different categories, based on the physiological concepts of muscle adaptation.

**Results:** Results were neither disappointing nor enthusiastic. Initial enthusiasm is followed with skepticism because the available data are not very cogent and with heterogeneity.

**Conclusion:** Further research must be conducted as to make clear if it is a method that can be applied in general for patients with PAD in the initial phase of disease treatment, when limb viability is not threatened.

**Keywords:** Electrostimulation; Peripheral arterial disease; Intermittent claudication

## Introduction

Peripheral Arterial Disease (PAD) is the most common result of atherosclerosis, with a prevalence of 20% in population over 60 years old. At 2010, 200 million people worldwide were diagnosed with PAD [1]. Smoking, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Hypertension, Hyperhomocysteinemia and race are considered the main prevalent factors for the manifestation of PAD [2].

The first and most characteristic symptom of PAD is intermittent claudication, defined as pain in the lower leg, calf or hip, with or without muscle cramping caused by inadequate blood flow to the lower limbs. Pain is severe with a burning sensation, forcing the patient to stop walking. After a brief rest, pain ceases and the patient walks pain-free again. Pain depends on the level of disease localization. Distance to claudication is characteristic of the progression of the PAD and helps in the categorization of the patients with clinical criteria and the help of symptom intensity [3]. The use of Ankle Brachial Index (ABI), defined as the result of the division of the systolic blood pressure in the ankle, divided by systolic blood pressure in the arm is a reliable, reproducible method of patient categorization [4].

About half of the patients with PAD are asymptomatic. From the other half, about 40-45% present with intermittent claudication

and the remaining 5% present with Critical Limb Ischemia (CLI). The 5-year outcome is stable disease in about 70-80% of the patients, worsening claudication in about 10-20% and disease progression to Critical Limb Ischemia (CLI) or amputation in 0, 5-1% of the patients [5].

Treatment for PAD is either conservative or surgical, depending on symptoms severity. Smoking cessation, anti-platelet therapy, statin and lipid lowering therapies, serum glucose level optimization in diabetics, hypertension treatment in hypertensive, cilostazol prescription and exercise therapy are the suggested conservative treatment measures [4]. When disease progresses, significant functional impairment begins, lifestyle limiting disability arises or limb viability is threatened, surgical treatment in the form of endovascular therapies or open surgical treatment is recommended [4,6].

Of all treatment options, the one with greater controversy is exercise therapy. Due to major cardiovascular comorbidities, patients with PAD cannot always follow an aerobic exercise plan, mostly based on walking. The type of aerobic exercise, resistance training or not, intensity and duration cannot simply be decided as the most appropriate or not [7]. It has been proven that strict adherence to



a training protocol under guidance can achieve significant benefits and increase time and distance to claudication [8]. For these patients electrostimulation appears as an alternative exercise method, due to its ability to induce muscle activity without demanding significant cardiovascular load. It has been proven to increase oxygen supply to ischemic muscle fibers, even without changes in micro vascular permeability and so improves capillary perfusion and optimizes oxygen consumption [9]. These changes in the ischemic muscles help in the improvement of the walking distance and in the reduction of the muscle fatigue and lactic acid concentration.

But what if we could reproduce exercise with the use of electrostimulation? One would hardly disagree that it appeals ideal for patients with PAD to be able to use electrostimulation as an adjunctive treatment option, especially for those unable or unwilling to exercise. We tried to review the literature to verify the benefits of trans-cutaneous electrostimulation as an alternative to exercise treatment for patients with PAD.

## Methods

Google Scholar and PubMed databases were used to search for articles in English language. Terms 'electrical stimulation', 'intermittent claudication' and 'peripheral arterial disease' were used. A total of 348 articles turned out. Of these, 41 were included in this review, since they were clinical trials and studies about PAD in lower limbs and electrostimulation. The results of our study focus mainly on the following categories.

## Results

### The effect of ES on muscle composition

The composition of skeletal muscles differs as there are different types of muscle fibers, each one with different characteristics. There are two main types of fibers and a third one with intermediate characteristics. The slow reacting fibers, called slow twitching or type I, are mostly found in muscles performing slow and long contractions. The majority of muscle fibers are fast reacting, the so called fast twitching fibers or type II, mostly found in muscles with fast reaction and short contractions. Main differences between type II and type I are the larger amount of glycolytic enzymes found in type II fibers, the larger amount of mitochondria in type I and the less extensive blood supply network in type I fibers. All these differences serve the different metabolic requirements of each fiber. Type II fibers are further divided in three subgroups. Type IIA, which are relatively resistant to fatigue and have high oxidative and glycolytic capabilities, type IIB which are sensitive to fatigue but with large glycolytic capabilities and type III with intermediate characteristics [10].

Application of electrical current in skeletal muscles has been proven to cause changes in muscle composition, mostly an increase in the absolute number of mitochondria in type II fibers which further converts them to type I [11,12]. In laboratory experiments in rabbits, electrostimulation of skeletal muscles stimulated an increase in capillarization and reduction of glycolytic enzymes [13]. A more interesting finding of the same study was the detection of the sequence of the changes in muscle fibers. Type IIB fibers convert to type IIA and then to type I. In animal studies with long term electrical stimulation of gastrocnemius muscles, total transformation to type I fibers was achieved after 76 days [14]. It is safe to say that at least

in animals, electrostimulation increases the oxidative profile of the muscles with a simultaneous reduction of the glycolytic activity, thus making them more resistant to fatigue [15].

In patients with PAD, a higher proportion of type II fibers in skeletal muscle composition are detected [16]. In these patients the predominance of the type II muscle fibers is considered a limiting factor in the working ability of the muscles and not only the limited oxygen supply. This finding can also adequately explain the early onset of fatigue during exercise in claudicants. This leaves a therapeutic opportunity for the use of electrotherapy in patients with PAD, with the scope of muscle transformation.

### Augmentation of capillarization and oxidative capacity

*In vivo* studies [12,15,17] conclude that increase in muscle capillarization and oxidative enzyme activity occur in different times. In endurance training, muscles adapt to the increased training load by an initial increase in their oxidative capacity, a result of increased oxidative enzyme activity and mitochondrial volume density [18]. On the other hand, Eggington, et al. proved that long term electrical stimulation of fast twitching glycolytic fibers increases capillary density first and then oxidative enzyme activity [17].

Skorjans, et al. studied the effects of low frequency chronic electrostimulation (10 Hz for 50 days) in rabbits' tibial muscles [13]. They concluded that concerning capillaries per fiber proportion, capillary expansion occurred as soon as the second day whereas increase in mitochondrial enzyme activity occurred in the eighth day. After that period, it was evident that energy supply in muscle fibers was oxidative and no longer glycolytic. Peak capillarization occurred 3 weeks after ES, although mitochondrial enzyme activity continued to increase. According to the authors this was a proof that increase in oxygen supply precedes structural changes in muscle metabolism. Huddlicka, et al. studied rabbit skeletal muscles stimulated at 10 Hz frequency for 8 hours per day [19]. Initial findings after 2 days were an increase in capillarization rather than oxidative conversion of the fibers. After the 4th day capillarization reached plateau whereas with the continuation of the treatment muscles fibers turned oxidative. In other studies, same writers confirmed that muscles treated with ES, after 28 days had all their muscle fibers turned to oxidative and also that capillary proliferation is an early step in ES muscles. This was accompanied with reduction of fatigue in fast twitching fibers after a short period of stimulation [20,21].

Interesting findings were reported by Tsang, et al. [11] in a study where patients with P.A.D were submitted to ES of flexor muscles in the ankle, for 20 minutes, 3 times a day for 4 weeks in total. Authors reported a significant increase in muscle functional performance. However, after therapy cessation, performance of the muscles recessed to its initial levels.

### Differences between electrostimulation and exercise

Chronically trained muscles adapt to exercise by two means: Hypertrophy and capillary formation. This brings an increase in absolute capillary number and capillary density, which further increases oxygen supply and perfusion, leading to increased oxidative aerobic capacity [11,13].

Capillary growth that is observed in chronically trained muscles is caused by either metabolic or mechanic factors [22]. Ongoing



muscle contractions cause lactic acid accumulation which together with tissue hypoxia increases the acidic environment in the muscle. Oxidative enzyme activity and mitochondrial activity are increased as an adaptation to the acidic cellular environment. Angiogenesis has been proven to be directly related (proportionally) to the degree of tissue hypoxia [16]. On the other hand, increased blood flow and the shearing stress produced in the capillary wall have also been related with capillary growth [23]. Interestingly, similar findings have been reported in chronically electro stimulated muscles [11].

Decrease in oxygen perfusion in circulating blood of working muscles, leads to increased endothelial cell mitoses in muscle capillaries. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) acts as a catalyst. Huddlicka, et al. treated rabbit fast-twitching muscles for more than two days with electrostimulation. Findings included correction of PO<sub>2</sub> levels and maintenance of capillary proliferation with occasional increases in VEGF proportion. More importantly, high levels of VEGF were measured after 14 days in chronically electrostimulated muscles. Authors hypothesized that transient hypoxia is the possible mechanism that explains the increase in VEGF levels [24].

Another possible mechanism of capillary growth, through endothelial cell proliferation, is the increased capillary shearing stress, a consequence of increased blood flow and turbulence [17,24,25].

Chronic electrostimulation in fast-twitching muscles causes effects similar to endurance training [26]. In endurance training, intense aerobic exercise recruits glycolytic muscle fibers, (type II and IIB fibers) compared to electrostimulation which recruits all types of muscle fibers but with different and asynchronous order [17,24]. Type II fibers are recruited first and that leads to improved early resistance to fatigue [16].

Huddlicka, et al. reported that in endurance training, new capillary formation is more efficient in oxidative fibers [27]. This comes in contrast to findings from chronic electrostimulated muscles, in which capillary formation is more evident in glycolytic fibers, which are innervated by large neuron axons and are the ones mostly activated during ES [15]. These findings led to the foundation of the following theory. In chronic ES muscles, capillary density increases but muscle fiber diameter is reduced, in contrast to the changes provoked by endurance training. This increases oxygen diffusion in the stimulated muscles, as distance from capillaries to cells decreases, making the activation of the oxidative enzyme system more efficient.

In a study by Jawad, et al. electrostimulation of the lower limbs provided 24% increase in arterial blood velocity and 370% in total microcirculation blood velocity, compared to mechanic compression [28]. Yilmaz, et al. in their study noted a significant increase in anterior tibialis artery blood velocity, after peroneal nerve ES [29]. This also proves an increase in blood velocity but the correlation to angiogenesis as a direct result of it has not been studied thoroughly and therefore not proved.

#### **Difference in electrostimulation frequency. Aim high or low?**

Increased capillarization as a direct effect of ES frequency has been studied in rabbits' fast twitching muscle fibers. Writers came into conclusion that both high and low frequency ES application

leads to an increase in capillary density with the only difference being in the early stimulation period [27].

Application of ES with a frequency lower than 20 Hz triggers muscle fatigue tolerance through the stimulation of muscle resistance. It has been noted that muscles stimulated with 10 Hz current, increase their oxidative aerobic capacity, through the increase of Type I fibers, thus leading to increased vascularization [30]. Currents between 5-10 Hz, cause muscle vibration which also activates circulation. At frequencies higher than 20 Hz muscles contract tetanically.

This makes rest intervals inevitable, otherwise ES application becomes uncomfortable. It has been reported that electrical current frequency is directly related to muscle fatigue [31].

The difference in the effect caused by the application of various ES frequencies in muscle fibers has been proved in a study of continuous ES in rabbit fast twitching muscles [32]. Continuous ES at 10 Hz caused individual contractions and continuous increase in blood flow. This effect however did not cause interruptions in blood flow. When stimulated with 40 Hz current, muscles contracted tetanically, producing perfusion pressure higher than the systematic. In another study, same writers reported a significant increase in capillary density in rabbits' muscle groups' electrostimulated at 10 Hz frequencies. Increase was obvious after 4 days and double after 28 days. When the same muscle groups were electrostimulated at 40 Hz, increased capillary density was obvious after the 28<sup>th</sup> day of treatment. That led to the conclusion that both frequencies led to capillary density growth but the 40 Hz frequency produced the effect at only a later stage [27].

## **Conclusion**

The effect of ES in ischemic muscles has not been studied systematically and thoroughly, therefore literature is scarce with controversial findings. From total failure to total success and from surprise to disappointment findings vary and are coped with skepticism. *In vitro* laboratory findings are not always verified by *in vivo* studies and vice versa. Furthermore, not many clinical studies have been conducted and of those that we came up with during our research most are with a small number of patients. Many parameters in electrical current applied, muscle groups targeted, patient categories and characteristics, *in vivo* and *in vitro* studies differ and make studying of the phenomenon and its' application difficult. Safe results cannot be extracted and that makes further interpretation of the results concluded difficult. Furthermore, adaptation to everyday practice is controversial and not widely accepted as a treatment method by the medical community. The idea behind ES application in patients with PAD seems ideal. Low cost, ease of application and wide unsupervised usage are questionless advantages. In our review of the literature we cannot totally confirm nor reject the method of ES as an adjuvant method of treatment for patients with PAD. Further studies with more focus on clinical findings and solid laboratory results must be conducted as to more objectively evaluate the method.

## **References**

1. Fawker FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg Jo, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329.
2. Becker F, Robert-Ebell H, Riccio JB, Setacci C, Cao P, De Donato G, et al.

- Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical presentation and prognosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 42: 4-12.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkeson FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*. 2007; 45: 5-67.
  4. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities. Management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2015; 61: 2-41.
  5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113: 463-654.
  6. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58: 2020-2045.
  7. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2005; 42: 702-709.
  8. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Scott KJ, Blevins SM. Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized control trial. *Circulation* 2011; 123: 491-498.
  9. Presem-Strukelj M, Poredos P. The influence of electrostimulation on the circulation of the remaining leg in patients with one-sided amputation. *Angiology*. 2002; 53: 329-335.
  10. Brian MR, Philip GF, Alan MJ. Skeletal muscle: Form and Function. *Human Kinetics*. 2006.
  11. Tsang GM, Green MA, Crow AJ, Smith FC, Beck S, Hudlicka O, et al. Chronic Muscle Stimulation improves ischemic muscle performance in patients with peripheral vascular disease. *European Journal of Vascular Surgery*. 1994; 8: 419-422.
  12. Pette D and Vrbova G. What does chronic electrical stimulation teach us about muscle plasticity? *Muscle Nerve*. 1999; 22: 666-677.
  13. Skorjanc D, Jaschinski F, Heine G, Pette D. Sequential increases in capillarization and mitochondrial enzymes in low-frequency-stimulated rabbit muscle. *Am J Physiol*. 1998; 274: 810-818.
  14. Gordon T, Tyreman N, Rafuse VF, Munson JB. Fast-to-slow conversion following chronic low-frequency activation of medial gastrocnemius muscle in cats. II. Muscle and motor unit properties. *J Neurophysiol*. 1997;77:2585-2604.
  15. Green HJ, Pette D. Early metabolic adaptations of rabbit fast-twitch muscle to chronic low-frequency stimulation. *Eur J ApplPhysiolOccup Physiol*. 1997; 75: 418-424.
  16. McGuigan MR, Bronks R, Newton RU, Sharman MJ, Graham JC, Cody DV, et al. Muscle fiber characteristics in patients with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: 2016-2021.
  17. Egginton S, Hudlicka O. Selective long-term electrical stimulation of fast glycolytic fibers increases capillary supply but not oxidative enzyme activity in rat skeletal muscles. *Exp Physiol*. 2000; 85: 567-573.
  18. Carvalho CC, Moraes SRA, Chalegre ST, Tashiro T. Quantificacao de capilares no tecido muscular esquelético em animais com insuficiencia arterial periferica induzida submetidos a treinamento de endurance. *Acta Cir Bras*. 2004; 19: 487-494.
  19. Hudlicka O, Dodd L, Renkin EM, Gray SD. Early changes in fiber profile and capillary density in long-term stimulated muscles. *Am J Physiol*. 1982; 243: 528-535.
  20. Egginton S, Hudlicka O. Early changes in performance, blood flow and capillary fine structure in rat fast muscles induced by electrical stimulation. *J Physiol*. 1999; 515: 265-275.
  21. Hudlicka O, Graciotti L, Fulgenzi G, Brown M, S Egginton, Milkiewicz M, et al. The effect of chronic skeletal muscle stimulation on capillary growth in the rat: are sensory nerve fibres involved? *J Physiol*. 2003; 546: 813-822.
  22. Zhou AL, Egginton S, Brown MD, Hudlicka O. Capillary growth in overloaded, hypertrophic adult rat skeletal muscle: an ultrastructural study. *Anat Rec*. 1998; 252: 49-63.
  23. Hamilton MT, Booth FW. Skeletal muscle adaptation to exercise: a century of progress. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 327-331.
  24. Hudlicka O, Milkiewicz M, Cotter MA, Brown MD. Hypoxia and expression of VEGF-A protein in relation to capillary growth in electrically stimulated rat and rabbit skeletal muscles. *Exp Physiol*. 2002; 87: 373-381.
  25. Hansen-Smith F, Egginton S, Hudlicka O. Growth of arterioles in chronically stimulated adult rat skeletal muscle. *Microcirculation*. 1998; 5: 49-59.
  26. Thomas DP, Hudlicka O. Arteriolar reactivity and capillarization in chronically stimulated rat limb skeletal muscles post-MI. *J Appl Physiol*. 1999; 87: 2259-2265.
  27. Hudlicka O, Tyler KR. The effect of long-term high-frequency stimulation on capillary density and fibre types in rabbit fast muscles. *J Physiol*. 1984; 353: 435-445.
  28. Jawad H, Bain DS, Dawson H, Crawford K, Johnston A, Tucker A. The effectiveness of a novel neuromuscular electrostimulation method versus intermittent pneumatic compression in enhancing lower limb blood flow. *J VascSurg Venous Lymphatic Disord*. 2014; 2: 160-165.
  29. Yilmaz S, Mermi EU, Zobaci E, Aksoy E, Yasti C. Augmentation of arterial blood velocity with electrostimulation in patients with critical limb ischemia unsuitable for revascularization. *Vascular*. 2016.
  30. Watson. Neuromuscular and muscular electrical stimulation. In: *Electrotherapy: Evidence Based Practice*. Elsevier .2008.
  31. Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
  32. Hudlicka O, Fronek K. Effect of long-term electrical stimulation of rabbit fast muscles on the reactivity of their supplying arteries. *J Vasc Res*. 1992; 29: 13-19.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] E. Katch, «Applications of TENS in dentistry.,» *The University of Pittsburgh , School of Dental Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, First Place, Daniel F. Lynch Competition Essays*, pp. pp 156-160, 1986.
- [2] G. F. A. K. K. S. H. H. U. B. a. B. D. I. August Heidland, «Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle waisting,» *Clinical nephrology*, τόμ. 78, αρ. 1, pp. 12-23, 2012.
- [3] A. Ward και N. Shkuratova, «Russian electrical stimulation: the early experiments,» *Phys Ther*, αρ. 82, pp. 1019-1030, 2002.
- [4] R. Melzack και A. Wall, «Pain mechanisms: a new theory.,» *Science*, αρ. 150, pp. 971-979, 1965.
- [5] C. Mannheimer και C. Carlsson, «The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TNS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns.,» *Pain*, αρ. 6, pp. 329-334, 1979.
- [6] K. B. L. T. Moystad A., « Trans-cutaneous Nerve Stimulation in a group of patients with rheumatic disease involving the temporomandibular joint.,» τόμ. 64, αρ. J. *Prosthet Dent*, 1990.
- [7] J. Walker, D. Halliday και R. Resnick, « Fundamentals of physics (10th ed.),» 2014.
- [8] M. P. Geissler P., «Electrostimulation in the treatment of pain in the mandibular dysfunction syndrome,» *J. Prosthet Dent* 14, pp. 62-64, 1986.
- [9] V. Robertson, A. Ward, J. Low και A. Reed, *Electrotherapy explained*, Elsevier, 2007.
- [10] P. E. F. B. e. a. Wright RW, «A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation:part II: open versus closed kinetic chain exercises, neuromuscular electrical stimulation, accelerated rehabilitation and miscellaneous topics.,» *Journal of Knee Surgery*, τόμ. 21, αρ. 3, pp. 225-234, 2008.
- [11] S. O., V. G., H. S. και D. V., «Effects of chronic low frequency electrical stimulation on normal human tibialis anterior muscle,» *Journ Neurosurg Psychiatr* , αρ. 48, pp. 774-781, 1985.
- [12] W. Grill, M. Craggs και R. Foreman, «Emerging clinical applications of electrical stimulsion: Opportunities for restoration of function,» *J Rehabil Res Devel*, αρ. 38, pp. 641-653, 2001.
- [13] B. J., K. K. και P. S., «Adolescent Idiopathic Scoliosis managed by a nighttie bending brace,» *Orthopedics*, αρ. 24, pp. 967-970, 2001.

- [14] G. T., S. O. και B. J., «Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries,» *J Periph Nerv Syst*, αρ. 8, pp. 236-250, 2003.
- [15] E. Crothers, «Margie polden Memorial Lecture: The use of transcutaneous nerve stimulation during pregnancy: The evidence so far,» *J Assoc Chartered Physiother Women's Hlth*, αρ. 92, pp. 4-14, 2003.
- [16] D. Chen, M. Philip, P. Philip και T. Monga, «Cardiac pacemaker inhibition by transcutaneous electrical nerve stimulation,» *Arch Phys Med Rehabil*, αρ. 71, pp. 27-30, 1990.
- [17] P. B. C. Matthews, «Where Anatomy led, Physiology followed: a survey of our developing understanding of the muscle spindle, what it does and how it works,» *Journal of Anatomy*, τόμ. 227, αρ. 2, pp. 104-114, August 2015.
- [18] C. L. Soo, D. P. Currier και A. J. Threlkeld, «Augmenting voluntary torque of healthy muscle by optimization of electrical stimulation.,» *Physical Therapy*, τόμ. 68, pp. 333-337, 1988.
- [19] L. Gorza, K. Gundersen, T. Lomo, S. Schiaffino και R. H. Westgaard, «Slow-to-fast transformation of denervated soleus muscles by chronic high-frequency stimulation in the rat.,» *J. Physiol.*, τόμ. 402, pp. 627-50, 1988.
- [20] B. F. Miller, K. G. Gruben και B. J. Morgan , «Circulatory Responses to Voluntary and Electrically Induced Muscle Contractions in Humans,» *Physical Therapy*, τόμ. 80, αρ. 1, pp. 53-60, 2000.
- [21] T. W. Janssen και D. D. Pringle, «Effects of modified electrical stimulation-induced leg cycle ergometer training for individuals with spinal cord injury.,» *J. Rehabil. Res. Dev*, τόμ. 48, pp. 819-830, 2008.
- [22] F. L. Cramp, G. R. McCullough, A. S. Lowe και D. M. Walsh, «Transcutaneous electric nerve stimulation: The effect of intensity on local and distal cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects,» *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, τόμ. 83, αρ. 1, pp. 5-9.
- [23] W. P. H. O. G. P. S. M. B. M. Anderson SI, «Chronic transcutaneous electrical stimulation of calf muscles improves functional capacity without inducing systemic inflammation in claudicants.,» *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, τόμ. 27, αρ. 2, pp. 201-9, 2004.
- [24] «American Heart Association,» 2012. [Ηλεκτρονικό]. Available: [www.hheart.org](http://www.hheart.org).
- [25] «What is Periphera Arterial Disease?,» 2 August 2011. [Ηλεκτρονικό]. Available: [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov).
- [26] H. H. Dosluoglou, «Lower Extremity Arterial Disease:Genneral Consideations,» σε *Rutherford's Vascular Surgery*, pp. 1660-1663.
- [27] F. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan, V. Abovans, J. Denenberg και M. McDermott, «Comparison of global estimatesof prevalence and risk factors for peripheral arterial disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis,» *Lancet*, αρ. 382, pp. 1329-



40, 2013.

- [28] E. Selvin και T. Erlinger, «Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000,» *Circulation*, αρ. 110, pp. 738-43.
- [29] A. Hirsch, L. Hartmann, R. Town και B. Virnig, «National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population,» *Vasc Med*, αρ. 13, pp. 209-15, 2008.
- [30] L. Norgren, W. Hiatt, J. Dormandy, M. Nehler, K. Harris και F. Fowkes, «Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II),» *J Vasc Surg*, τόμ. Supplement, αρ. 45, pp. 5-67, 2007.
- [31] M. Lorenz, H. Markus, M. Bots, M. Rosvall και M. Sitzer, «Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness: a systematic review and meta-analysis,» *Circulation*, αρ. 115, pp. 459-67, 2007.
- [32] M. Coretti, T. Anderson, E. Benjamin, D. Celermaje, F. Charbonneau και M. Creager, «Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactive Task Force,» *J Am Coll Cardiol*, αρ. 39, pp. 257-65, 2002.
- [33] V. Abovans, M. Criqui, P. Abraham, M. Allison, M. Creager και C. Diehm, «Measurement and interpretation of the ankle brachial index: a scientific statement from the American Heart Association,» *Circulation*, αρ. 126, pp. 2890-909, 2012.
- [34] F. Alahdab, A. Wang, R. Malgor, A. Rizvi, T. Elraiyah και M. Lane, «Screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients: a systematic review and meta-analysis,» *J Vasc Surg*, p. in press, 2014.
- [35] E. Hoogeveen, A. Mackaay, P. Beks, P. Kostense, J. Dekker και R. Heine, «Evaluation of the one-minute exercise test to detect peripheral arterial disease,» *Eur J Clin Invest*, αρ. 38, pp. 290-5, 2008.
- [36] C. Clairotte, S. Retout, L. Potier, R. Oussel και B. Escoubet, «Automated ankle-brachial pressure index measurement in clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients,» *Diabetes Care*, τόμ. 7, αρ. 32, pp. 1231-6, 2009.
- [37] D. Williams, K. Harding και P. Price, «An evaluation of the efficacy of methods used for screening for lower limb arterial disease in diabetics,» *Diabetes Care*, τόμ. 9, αρ. 28, pp. 2206-10, 2005.
- [38] M. Alnaeb, V. Crabtree, A. Boutin, D. Mikhailidis, A. Seifalian και G. Hamilton, «Prospective assessment of lower extremity arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device,» *Angiology*, τόμ. 5, αρ. 58, pp. 579-85, 2007.
- [39] J. W. Hallett, *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery 2nd Edition*, Mosby Inc, 2009.
- [40] L. Watson, B. Ellis και G. Leng, «Exercise for intermittent claudication,» *Cochrane*

*Database Syst Rev*, τόμ. 4, p. CD000990, 2008.

- [41] A. Hirsch, Z. Haskal, N. Hertzler, C. Bakal, M. Creager και J. Helperin, «ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Su,» *Circulation*, αρ. 113, pp. 463-654, 2006.
- [42] A. Gardner, L. Forrester και G. Smith, «Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease,» *Vasc Med*, αρ. 6, pp. 31-4, 2001.
- [43] A. C. ο. S. M. P. S. a. A. H. Association., « Recommendations for cardiovascular screening, staffing, and emergency policies at health/fitness facilities.,» *Med Sci Sports Exercise*, τόμ. 30, pp. 1009-18, 1998.
- [44] A. W. Gardner και E. T. Poehlman, «Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis.,» *JAMA*, τόμ. 274, pp. 975-80, 1995.
- [45] H. E. P. J. S. C. M. D. Carter SA, « Walking ability and ankle systolic pressures: observations in patients with intermittent claudication in a short-term walking exercise program.,» *J Vasc Surg*, τόμ. 10, pp. 642-9, 1989.
- [46] M. P. F. W. K. L. Gardner AW, « The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication.,» *J Vasc Surg* , τόμ. 42, pp. 702-9, 2005.
- [47] C. D. R. J. M. E. C. D. R. M. e. a. Murphy TP, « Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six month outcomes from the CLEVER study,» *Circulation*, τόμ. 125, pp. 130-9, 2012.
- [48] B. B. L. G. W. E. P. M. T. J. Fokkenrood HJ, « Supervised exercise therapy versus nonsupervised exercise therapy for intermittent claudication.,» *Cochrane Database Syst Rev*, τόμ. 8, p. CD005263, 2013.
- [49] D. Senger, S. Galli, A. Dvorak, C. Perruzzi, V. Harvey και H. Dvorak, « "Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid.",» *Science*, τόμ. 219 , αρ. 4587, p. 983-5, 1983.
- [50] B. F. Palmer και D. J. Clegg, « "Oxygen sensing and metabolic homeostasis". .,» *Molecular and Cellular Endocrinology.*, τόμ. 397, p. 51-57, 2014.
- [51] M. Cooper, D. Vranes, S. Youssef, S. A. Stacker, A. J. Cox, B. Rizkalla, D. J. Casley, L. A. Bach, D. J. Kelly και R. E. Gilbert, « "Increased Renal Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor VEGFR-2 in Experimental Diabetes,» *Diabetes*, τόμ. 48, αρ. 11, pp. 2229-2239, 1999.
- [52] N. Ferrara και W. Henzel, « "Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells.",» *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, τόμ. 161 , αρ. 2, p. 851-8, 1989.

- [53] Y. Muller, H. Christinger, B. Keyt και A. de Vos, «"The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.93 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding."», *Structure*, τόμ. 5, αρ. 10, p. 1325–38, 1993.
- [54] S. P. M. C. L. e. a. Cébe Suarez, «A VEGF-A splice variant defective for heparan sulfate and neuropilin-1 binding shows attenuated signaling through VEGFR-2», *Cell. Mol. Life Sci.*, τόμ. 63, p. 2067, 2006.
- [55] M. Karkkainen και T. Petrova, « "Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis",» *Oncogene*, τόμ. 19 , αρ. 49, p. 5598–5605, 2000.
- [56] I. Ali και e. al., « "Expression and localization of locally produced growth factors regulating lymphangiogenesis during different stages of the estrous cycle in corpus luteum of buffalo" (Bubalus bubalis)",» *Theriogenology*, τόμ. 81, p. 428–436, 2013.
- [57] S. Soker, S. Takashima, H. Q. Miao, G. Neufeld και M. Klagsbrun, « "Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor",» *Cell*, τόμ. 92 , αρ. 6, p. 735–745, 1998.
- [58] K. Holmes, O. L. Roberts, A. M. Thomas και M. J. Cross, «"Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure,function, intracellular signalling and therapeutic inhibition",» *Cellular Signalling*, τόμ. 19, αρ. 10, p. 2003–12, 2007.
- [59] J. Harmey, VEGF and cancer: ISBN 0-306-47988-5, Georgetown, Tex: Landes Bioscience/Eurekah.com New York, N.Y. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004.
- [60] V. Mecollari, B. Nieuwenhuis και J. Verhaagen, « "A perspective on the role of class III semaphorin signaling in central nervous system trauma",» *Frontiers in Cellular Neuroscience*, τόμ. 8, p. 328, 2014.
- [61] O. D. S. K. J. E. B. I. S. F. J. A. Maae E, « Prognostic impact of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor A in patients with breast cancer.,» *Breast Cancer Res Treat*, τόμ. 133, αρ. 1, pp. 257-65, 2012 .
- [62] B. S. H. B. G. M. Zhang X, « Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy.,» *Int J Biochem Cell Biol.*, τόμ. 41, αρ. 12, pp. 2368-71, 2009 .
- [63] R. J. K. A. L. J. S. T. L. A. Weitoft T, « Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis - a prospective cohort study.,» *Arthritis Res Ther*, τόμ. 16, αρ. 3, p. R12, 2014 .
- [64] Y. Amo, M. Masuzawa, Y. Hamada και K. Katsuoka, « "Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients",» *British Journal of Dermatology*, τόμ. 150 , αρ. 1, p. 160–1, 2004.
- [65] E. Liu, M. Morimoto, S. Kitajima, T. Koike, Y. Yu, H. Shiiki, M. Nagata, T. Watanabe και J. Fan, « "Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Kidney Leads to Progressive Impairment of Glomerular Functions".,» *Journal of the American Society of*



*Nephrology*, τόμ. 18, αρ. 7, pp. 2094-104, 2007.

- [66] P. H. Andraweera, G. A. Dekker και C. T. Roberts, « "The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes",» *Human Reproduction Update*, τόμ. 18 , αρ. 4, p. 436–457, 2012.
- [67] G. H. Ferrara N, « "The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis",» *Acta Haematol*, τόμ. 106 , αρ. 4, p. 148–56, 2002.
- [68] R. D, « "The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review",» *Br. J. Haematol.*, τόμ. 128 , αρ. 3, p. 303–9, 2005.
- [69] C. P, « Angiogenesis in life, disease and medicine,» *Nature* , τόμ. 438, p. 932, 2005.
- [70] R. W, « Mechanisms of angiogenesis .,» *Nature* , τόμ. 386, p. 671, 1997.
- [71] H. I. Papetti M, « Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis,» *Am J Physiol Cell Physiol*, τόμ. 282, αρ. 5, pp. 947-70, 2002 .
- [72] G. Santulli, *Angiogenesis insights from a systematic overview*. ISBN 978-1-62618-114-4, New York: Nova Science, 2013.
- [73] G. H. L. J. Ferrara N, «The biology of VEGF and its receptors.,» *Nat Med*, τόμ. 9, αρ. 6, pp. 669-76, 2003.
- [74] J. R. L. I.-A. E. H. S. M. P. E J Battegay, « PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis in vitro via PDGF beta-receptors.,» *The Journal of Cell Biology*, τόμ. 125 , αρ. 4, pp. 917-928, 1994.
- [75] W. C. A. W. W. H. R. W. S. M. M. M. a. R. D. R. J M Edelberg, « PDGF mediates cardiac microvascular communication.,» *J Clin Invest.*, τόμ. 102, αρ. 4, p. 837–843, 1998 .
- [76] O. G. A. L. M. S. I. V. C. Almeida I, «Different contributions of angiostatin and endostatin in angiogenesis impairment in systemic sclerosis: a cohort study.,» *Clin Exp Rheumatol.*, τόμ. 34 Suppl 100, αρ. 5, pp. 37-42, 2016 .
- [77] V. O. Jimenez B, « Mechanistic insights on the inhibition of tumor angiogenesis [review],» *J. Molec. Med.* , τόμ. 78, p. 663–672, 2001.
- [78] N. H. Brew K, «The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity.,» *Biochimica et biophysica acta*, τόμ. 1803, αρ. 1, pp. 55-71, 2010.
- [79] S. P. S. H. T. Wikström SO και P. S. H. Sven Olof Wikström, «Effect of transcutaneous nerve stimulation on microcirculation in intact skin and blister wounds in healthy volunteers,» *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, τόμ. 33, pp. 195-201, 1999.
- [80] N. P. S. A. J. A.-S. A. M. T. J. J. B. A. W. J. Malik RA, «Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy,» *Diabetologia*, τόμ. 32, pp. 92-102, 1989.

- [81] K. B., «Vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy).», *Eur Hert Journal*, τόμ. 3, pp. 303-314, 1982.
- [82] V.-m. H. R. G. W. L. O. P. Kaada B, «Transcutaneous nerve stimulation in patients with coronary arterial disease: haemodynamic and biochemical effects», *Eur Heart J.*, τόμ. 11, pp. 447-453, 1990.
- [83] F. R. C. M. K. M. B. K. Croom JE, «Role of nitric oxide in cutaneous blood flow increases in the rat hindpaw during dorsal column stimulation», *Neurosurgery*, τόμ. 40, pp. 565-570, 1997.
- [84] K. O. T. U. T. F. O. I. Göksel HM, «Nitric oxide synthase inhibition attenuates vasoactive response to spinal cord stimulation in an experimental cerebral vasospasm model», *Acta Neurochir (Wien)*., τόμ. 143, pp. 383-390, 2001.
- [85] B. K. C. M. L. B. F. R. Tanaka S, «Role of primary afferents in spinal cord stimulation-induced vasodilation: characterization of fiber types.» τόμ. 959, pp. 191-198, 2003.
- [86] L. B. A. J. B. K. C. M. H. S. J. T. G. D. M. A. J. Foreman RD, «Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris.» *Cardiovasc Res*, τόμ. 47, pp. 367-375, 2000.
- [87] M. A. Liebano RE, «Vascular Endothelial Growth Factor Release Following Electrical Stimulation in Human Subjects», *Adv Wound Care*, τόμ. 3, αρ. 2, pp. 98-103, 2014.
- [88] J. M. D. O. D. e. a. Beugels, «Electrical stimulation promotes the angiogenic potential of adipose-derived stem cells», *Sci Rep*, 2019.
- [89] X. Z. G. W. W. e. a. Huang, «Genome editing abrogates angiogenesis in vivo», *Nat Comm*, p. 112, 2018.
- [90] G. Smythe, «Role of Growth Factors in Modulation of the Microvasculature in Adult Skeletal Muscle.» τόμ. 900, pp. 161-83, 2016.
- [91] N. M. V. M. D. F. A. S. P. F. V. B. G. B. S. K. E. T. G. P. E. H. I. I. A. Kara, «Effects of functional electrical stimulation of lower limb muscles on circulating endothelial progenitor cells, CD34+ cells and vascular endothelial growth factor-A in heart failure with reduced ejection fraction», τόμ. 20, αρ. 7, pp. 1162-1163, 2018.