

Αποτελέσματα

Από τον έλεγχο των λιπιδίων προέκυψαν τα εξής: χοληστερόλη 183 mg/dl, τριγλυκερίδια 165 mg/dl και 46 mg/dl. Από τους δείκτες των ΚΑΔ παρατηρήθηκε: mean circular resultant 15, valsava index 1.51, 30:15 index 1.05 καθώς επίσης και παθολογικό MNSI σε όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν δύο ή και περισσότερες από τις ΚΑΔ παθολογικές και σκορ MNSI παθολογικό.

Συζήτηση

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα στην παρούσα πιλοτική μελέτη προκύπτει ο συνδυασμός των αυξημένων επιπέδων τριγλυκερίδων αίματος και διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔΤ1. Για τον λόγο αυτό κρίθηκε απαραίτητη η συνέχιση της μελέτης σε περισσότερους καλά χαρακτηρισμένους ασθενείς (60 ασθενείς συνολικά) χωρίς υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο σε συνεργασία με το Department of Internal Medicine IV, University of Tübingen, Germany, όπου ήδη έχουν μελετηθεί τα δείγματα αίματος των 11 ασθενών και έγινε ο αρχικός έλεγχος και θα ακολουθήσει ο αναλυτικός έλεγχος των λιπιδίων με αέριο χρωματογραφία¹⁸ για να καθορισθεί η σύσταση και οι αναλογίες των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Οι επιπλέον μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν είναι Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (24-h Holter monitor), βιοψία δέρματος από το πόδι (εκτίμηση της πυκνότητας των μικρών ινών), μέτρηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων με την συσκευή Neurometrix και εκτίμηση περιφερικής νευροπάθειας με biothesiometer. Από τις μέχρι τώρα μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα τριγλυκερίδια πιθανόν να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΝ^{12,13}. Επίσης, συζητείται ο ρόλος τους στην παθογένεια της καρδιακής δυσλειτουργίας είτε μέσω λιποτοξικότητας¹⁹ είτε μέσω αυξημένης εναπόθεσης και αύξησης του επικαρδίου λιπώδους ιστού¹⁹. Να σημειωθεί ότι ο ρόλος των τριγλυκερίδων στην παθογένεια της ΔΝ και της καρδιακής δυσλειτουργίας ταυτόχρονα δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Συμπερασματικά από την παρούσα πιλοτική μελέτη προκύπτει ότι ο ρόλος των τριγλυκερίδων στην ΔΝ και στην καρδιακή δυσλειτουργία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Για τον λόγο αυτό η παρούσα μελέτη θα συνεχισθεί και με τις μεθόδους, οι οποίες προαναφέρθηκαν αλλά και σε περισσότερους ασθενείς.

Βιβλιογραφία

1. Rollo J. Cases of Diabetes Mellitus. London, C Dilly, 1798
2. Διδάγγελος Τ., Καραμήτσος Δ.: Διαβητική νευροπάθεια σε : Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 255 – 307
3. Shaw JE, Zimmet PZ: Epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev. 7 (1999) 245–252
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the

development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329: 977–986.

5. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. (2005). Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 352: 341–350.
6. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with Diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1895–1901.
7. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: A radionuclide ventriculography study. Diabetes Care. (2003);26:1955–1960
8. Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT (2008). Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: A tissue doppler echocardiographic study. Diabetes Care 31:325–327
9. Didangelos T, Tziomalos K, Margaritidis C, Kontoninas Z, Stergiou I, Tsotoulidis S, Karlafti E, Mourouglaakis A, Hatzitolios AI (2017) Efficacy of Administration of an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Two Years on Autonomic and Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus. J Diabetes Res.;2017:6719239. doi: 10.1155/2017/6719239. Epub 2017 Mar 8.
10. Goldberg IJ. Fat in the blood, fat in the artery, fat in the heart. Triglyceride in physiology and disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2018;38:0000 DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309666.
11. Haslbeck KM, Schleicher E, Bierhaus A, et al (2005). The AGE/RAGE/NF-(kappa)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance (IGT). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 113: 288–91
12. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R et al. (2009). Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes 58: 1634–1640.
13. Davis TM, Yeap BB, Davis WA et al. (2008). Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 51: 562–566.
14. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Reenan A, Halter JB, Ensign J and Porte DJ. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984; 7: 447 - 453.
15. Mackay DJ. Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. Diabetologia 1983; 24: 253 - 256.
16. Weinberg CR and Pfeifer MA. An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. Biometrics 1984; 40:855–861
17. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 639–653.
18. Peter A, Kovarova M, Nadalin S et al. (2014) PNPLA3 variant I148M is associated with altered hepatic lipid composition in humans. Diabetologia. 57: 2103–7
19. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, Mahmood M, Kelly C, Sellwood J, Ariga R, Thomas S, Francis J, Rodgers C, Clarke W, Sabharwal N, Antoniadis C, Schneider J, Robson M, Clarke K, Karamitsos T, Rider O, Neubauer S. Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 5;68(1):53–63

Μελέτη Νοσοκομειακής Θνητότητας και Αναπηρίας των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στη Δράμα (Drama Stroke Study)



Ανδρέας Ξάνθος

A. Ξάνθος¹, Χατζηπόλιος Α.², J.Rudolf.³

1. Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Δράμας, 2. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, 3. Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου Παπαγεωργίου

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Ανδρέας Ξάνθος

Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Δράμας

Τηλ .: 25213 50400

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια-AEE αποτελούν την 1η αιτία αναπηρίας και τη 3η αιτία θανάτου στην Ευρώπη. Στην Ελλάδα έχουν διεξαχθεί ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες για τα ΑΕΕ. Η μελέτη μας αφορά την καταγραφή των ΑΕΕ στη Δράμα για ένα έτος το 2016.

Υλικό-μέθοδοι: Καταγράφηκαν όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο Δράμας με διάγνωση οξείας ΑΕΕ. Μελετήθηκε το είδος, η αιτιολογία, η κλίμακα mRS, η διάρκεια νοσηλείας και η παρουσία παραγόντων κινδύνου.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 325 ΑΕΕ ανά 100.000 κατοίκους/έτος. Το 92% είχε ισχαιμικό ΑΕΕ και το 8% αιμορραγικό ΑΕΕ. Η μέση ηλικία ήταν 75.5 ± 7.7 έτη. Τα είδη ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν : α) των μικρών αγγείων (35.7%), β) των μεγάλων αγγείων (33%), γ) τα καρδιοεμβολικά (23%), γ) αδιευκρίνιστα αίτια (6%) και δ) άλλα αίτια (2.3%). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.9 ημέρες ± 1.5 στα ισχαιμικά και 13.5 ημέρες ± 2.2 στα αιμορραγικά ΑΕΕ. Η μέση νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 8.2% (5.6% στα ισχαιμικά ΑΕΕ και 24.5% στα αιμορραγικά ΑΕΕ). Η μέση κλίμακα mRS ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες με ισχαιμικό ΑΕΕ (MRS: 3.3 ± 1.1) σε σχέση με τις γυναίκες (MRS: 2.9 ± 1.1). Σε πολυπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση βρέθηκε ότι στα ισχαιμικά ΑΕΕ το ανδρικό φύλο, η ηλικία και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής επηρεάζουν σημαντικά την κλίμακα MRS (p < 0.05).

Συμπεράσματα: Η επίπτωση των ΑΕΕ στη Δράμα είναι παραπλήσια με άλλες ελληνικές μελέτες. Τα ισχαιμικά ΑΕΕ εμφανίζουν βαρύτερη αναπηρία στους άνδρες. Σημαντικό είναι το ποσοστό των παροδικών ΑΕΕ (15.6%) και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (18%).

Summary

Introduction: Cerebrovascular Stroke is the first cause of disability and the third cause of death in Europe. In Greece, few epidemiological studies have been conducted on strokes. Our study is about recording strokes in Drama for one year (2016).

Material-methods: All patients who were admitted to the Drama Hospital were diagnosed with acute strokes. The type, etiology, mRS scale, duration of hospitalization and the presence of risk factors were studied.

Results: 325 strokes per 100,000 inhabitants / year were recorded. 92% had ischemic stroke and 8% haemorrhagic stroke. The mean age was 75.5 ± 7.7 years. The ischemic stroke etiology was: a) small vessels (35.7%), b) large vessels (33%), c) cardiovascular (23%), c) unclear causes (6%) and d) other causes (2.3%). The median duration of hospitalization was 4.9 days ± 1.5 in ischemic and 13.5 days ± 2.2 in hemorrhagic strokes. The in-hospital mortality was 8.2% (5.6% in ischemic strokes and 24.5% in hemorrhagic strokes). The average scale mRS was higher in men with ischemic stroke (MRS: 3.3 ± 1.1) than in females (MRS: 2.9 ± 1.1). Multifactorial retrospective analysis found that in ischemic stroke male gender, age and presence of atrial fibrillation significantly affect the mRS scale (p <0.05).

Conclusions: The impact of strokes in Drama is similar to other Greek studies. Ischemic strokes show heavier disability in men. Significant is the percentage of transient stroke (15.6%) and the presence of atrial fibrillation (18%).

Key words: stroke, prevalence, etiology, Drama

Εισαγωγή

Η επίπτωση κυμαίνεται στην Ευρώπη από 120 άτομα ανά 100.000 στη Γαλλία, έως 550 ανά 100.000 στην Ανατολική Ευρώπη (Truelsen et al, 2006). Δεδομένα από την ΠΟΥ σε ότι αφορά την Ευρώπη δείχνουν αύξηση των ασθενών που εξήλθαν από τα νοσοκομεία με διάγνωση ΑΕΕ από 120/100.000 κατοίκους το 1970 σε 400/100.000 κατοίκους το 2005, με μεγάλη ανισοκατανομή από χώρα σε χώρα, αλλά και εντός της ίδιας της χώρας. Η επιδημιολογία του ΑΕΕ σχετίζεται άμεσα με την γεωγραφική κατανομή, τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες, το σύστημα υγείας αλλά και τον τρόπο καταγραφής των διαφόρων ΑΕΕ σε κάθε μελέτη. Οι Wolfe et al (2014) αναφέρουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη θνησιμότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Το ποσοστό της θνησιμότητας σε 3 μήνες ήταν από 42% σ' ένα κέντρο του Ηνωμένου Βασιλείου έως 19% στη Γαλλία. Στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης και στις ΗΠΑ, η επίπτωση των ΑΕΕ και η θνησιμότητα τείνουν να μειώνονται, αλλά από την άλλη πλευρά, στην Ανατολική Ευρώπη συμβαίνει το αντίθετο.

Στη βιβλιογραφία ελληνικά δεδομένα σε σχέση με την επίπτωση των ΑΕΕ, τον επιπολασμό και το κόστος στο σύστημα υγείας είναι περιορισμένα. Στην Ελλάδα το 2014 είχαμε 14670 θανάτους από ΑΕΕ (ΕΣΥΕ), το 2000 είχαμε 18743 θανάτους από ΑΕΕ, οπότε συμπεραίνουμε ότι παρατηρείται μια μείωση στη θνησιμότητα από ΑΕΕ. Μέχρι στιγμής, μόνο 4 μελέτες επιδημιολογίας των ΑΕΕ έχουν γίνει στην Ελλάδα. Από αυτές οι 2 μελέτες είναι του Βέμμου και συν (Αρκαδία 1994-1995 και Αθήνα 1992-1997), η 1 μελέτη είναι του Παπαδόπουλου και

συν (Εάνθη 2004) και 1 μελέτη είναι του Στράντζαλη και συν (Λέσβος 2014). Υπάρχει και μια ειδική μελέτη μόνο για υπαρχνοειδείς αιμορραγίες στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (Βαδικόλιας και συν 2005).

Α) Υλικό-Μέθοδοι

Η μελέτη έγινε στο νομό Δράμας, ο οποίος ανήκει στην περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας-Θράκης και έχει πληθυσμό 99.787 άτομα (απογραφή 2011). Το Νοσοκομείο Δράμας είναι το μοναδικό νοσοκομείο στο νομό και έχει 250 κλίνες. Η μέση πληρότητα το 2014 ήταν 55%. Στο Νοσοκομείο υπάρχει μια Παθολογική Κλινική και δεν υπάρχει Νευρολογική Κλινική, με συνέπεια όλα τα εγκεφαλικά επεισόδια να νοσηλεύονται στην Παθολογική Κλινική.

Σε κάθε ασθενή που εισήχθη στην Παθολογική Κλινική ελήφθη ατομικό και οικογενειακό ιστορικό που περιελάμβανε τα ακόλουθα: 1) Αρτηριακή υπέρταση-ΑΥ όταν ο ασθενής ελάμβανε οποιαδήποτε αντιυπερτασική αγωγή, ή/και είχε συστολική πίεση >140mmHg ή/και διαστολική >90mmHg κατά την εισαγωγή ή/και κατά τη διάρκεια των ημερών νοσηλείας του 2) Σακχαρώδης Διαβήτης-ΣΔ, όταν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή 3) Δυσλιπιδαιμία, όταν ελάμβαναν στατίνη. 3) Κάπνισμα 4) Ιστορικό παλιού ΑΕΕ 5) Κολπική μαρμαρυγή-ΚΜ, όταν είχε ιστορικό ΚΜ (παροξυστικής ή μόνιμης) ή παρουσία ΚΜ σε ΗΚΓ κατά τη νοσηλεία (πρώτη εκδήλωση) 6) Παρουσία καρωτιδικής νόσου ή/και περιφερικής αγγειοπάθειας ή/και στεφανιαίας νόσου με βάση το ιστορικό.

Η μελέτη περιέλαβε όλους τους ασθενείς με που εισήχθη-

καν για νοσηλεία στο Γενικό Νοσοκομείο Δράμας με διάγνωση εισόδου 'αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο'. Στη διάγνωση χρησιμοποιήθηκαν οι κωδικοί των ιατρικών παθήσεων από τη διεθνή ταξινόμηση ICD10 και περιελάμβαναν τα εξής: I63 – Ισχαιμικό ΑΕΕ, I62 – Αιμορραγικό ΑΕΕ, I64 – Υπαραχνοειδής αιμορραγία και I65 – Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Β) Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 24.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσος όρος και σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές εκτός από την τροποποιημένη κλίμακα Rankin, οι οποίες παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και εύρος. Οι διαφορές των κατηγορικών και των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες χ² και t-test για ανεξάρτητα δείγματα αντίστοιχα. Σε όλες τις περιπτώσεις, ως στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή p<0,05 για αμφίπλευρες συγκρίσεις. Όλες οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή κατά Smiton. Έγινε ανάλυση με συσχέτιση των ποσοτικών και ποιοτικών μεταβλητών-παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ μεταξύ τους και με την κλίμακα mRS. Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική συσχέτιση αυτών, με εξαρτώμενη μεταβλητή την κλίμακα mRS, σε πολλαπλή γραμμική παλίνδρομη ανάλυση (linear regression analysis), με σκοπό την αναζήτηση των μεταβλητών που ασκούν επίδραση στην κλίμακα, ανά φύλο και συνολικά.

Τα κριτήρια ταξινόμησης των ισχαιμικών ΑΕΕ σε κατηγορίες είναι τα ακόλουθα:

1. Απόφραξη μεγάλων αγγείων: όταν υπήρχε αθηρωμάτωση πάνω από 50% σε μεγάλη ενδοκράνια αρτηρία ή στην αντίστοιχη με το ΑΕΕ έσω καρωτίδα
2. Καρδιοεμβολικά ΑΕΕ. Όταν υπήρχε: α) κολπική μαρμαρυγή-πτερυγισμός (μόνιμη ή παροξυσμική ή διαπιστωθείσα κατά τη διάρκεια νοσηλείας), β) προσθετική βαλβίδα,
3. Κενοτοπιώδη έμφρακτα (lacunar ΑΕΕ). Όταν διαπιστώθηκε η παρουσία μικρού εμφράκτου στην αξονική τομογραφία (<1.5cm) στη θέση των εν τω βάθει διαπιτραινόντων αρτηριών σε συμβατό σημείο με την κλινική εικόνα του ασθενή.
4. Αδιευκρίνιστης αιτιολογίας-Κρυμμένη: Όταν δεν βρισκόταν κάποιο συγκεκριμένο αίτιο.
5. Άλλης αιτιολογίας: Όταν από τον έλεγχο βρισκόταν κάποιο άλλο συγκεκριμένο αίτιο ΑΕΕ.

Αποτελέσματα

Τα περισσότερα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν lacunar (88/253, ποσοστό 35.7%), με σχεδόν ίση κατανομή στα δυο φύλα (άνδρες=46.8%, γυναίκες=47.2%). Ακολουθούν τα ΑΕΕ που οφείλονται σε στέ-

νωση μεγάλων αρτηριών (83/253, ποσοστό 33%), τα καρδιοεμβολικά αίτια, με ποσοστό 22.9%(58/253).

Παρατηρήθηκε σχεδόν διπλάσια κατανομή στους άνδρες (65.5%) σε σχέση με τις γυναίκες (34.5%). Ακολουθούν ως κατηγορία ΑΕΕ τα αδιευκρίνιστα αίτια με ποσοστό 19.1% και τα άλλα αίτια ΑΕΕ με ποσοστό 1.5% (4/253 άτομα).

Η πλειοψηφία των ΑΕΕ ήταν ισχαιμικά (N=300, ποσοστό 92%) και μετά ακολουθούν τα αιμορραγικά ΑΕΕ (N=25, ποσοστό 8%). Τα ισχαιμικά διαχωρίζονται σε μόνιμα-εγκατεστημένα ΑΕΕ (N=253, ποσοστό 84.3%) και σε παροδικά ΑΕΕ (N=47, ποσοστό 15.7%). Στα ισχαιμικά ΑΕΕ υπερτερούν ελαφρώς οι γυναίκες (N=156) σε σχέση με τους άνδρες (N=144), με σχετική διαφορά 8.3%. Στα αιμορραγικά ΑΕΕ υπερτερούν με την ίδια σχετική διαφορά 8.3% οι άνδρες. Στα μόνιμα ΑΕΕ η αναλογία ανδρών-γυναικών είναι σχεδόν ίση 1 προς 1, δηλαδή βρέθηκαν 129 άνδρες και 124 γυναίκες. Στα παροδικά ΑΕΕ είναι περισσότερες οι γυναίκες κατά 13.6% (25 έναντι 22 ανδρών).

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΑΕΕ υπήρχε αρτηριακή υπέρταση (ποσοστό 97%). Στην περίπτωση του διαβήτη βρέθηκε ξεκάθαρη υπερχοχλή των ανδρών με σχεδόν διπλάσιο ποσοστό σε σχέση με τις γυναίκες (37.8% έναντι 20.1%). Επίσης βρέθηκε 5πλασιο ποσοστό ανδρών με παρουσία κολπικής μαρμαρυγής έναντι των γυναικών (31.4% έναντι μόλις 6.2%). Η παρουσία στεφανιαίας νόσου δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 φύλων, καθώς βρέθηκε σε ποσοστό 19.2% στους άνδρες και 17.3% στις γυναίκες. Αντιθέτως, το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ήταν πολύ μεγαλύτερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (14.1% έναντι 7.6%). Τέλος η παρουσία δυσλιπιδαιμίας ήταν σχεδόν παρόμοια μεταξύ των 2 φύλων (άνδρες 63.4%, γυναίκες 65.9%).

Στα ΑΕΕ με στένωση μεγάλων αρτηριών είχαμε ευρήματα στένωσης της αντίστοιχης έσω καρωτίδας πάνω από 70% με εξωκράνιο υπέρηχο (85% των περιστατικών) ή/και ανεύρεση ενδοκράνιου θρόμβου στην αξονική τομογραφία σε μείζονα αρτηρία (υπόλοιπο 15%). Η αιτιολόγηση των καρδιοεμβολικών ισχαιμικών ΑΕΕ έδειξε ότι ως αίτιο υπερτερεί σαφώς η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (54/58) σε ποσοστό 93.1%, από τα οποία τα 26 (48.1%) οφείλονται σε παροξυσμική μαρμαρυγή και τα 28 (51.9%) σε μόνιμη μαρμαρυγή. Σε 3 ασθενείς το αίτιο του ΑΕΕ ήταν η παρουσία μεταλλικής βαλβίδας (2 αρτηρική και 1 μιτροειδούς) και σε έναν το αίτιο ήταν η παρουσία μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας. Το 40.7% ελάμβανε ασενοκουμαρόλη και το 11.1% ελάμβανε νεότερο αντιπηκτικό.

Όμως, το ποσοστό των ασθενών που δεν ελάμβανε καθόλου αντιπηκτική αγωγή ήταν μεγάλο (49%), καθώς το 37% έπαιρνε κλοπιδογρέλη και το 11% ασπιρίνη. Συγκεκριμένα, είχαμε 2 ασθενείς κάτω των 45 ετών με απουσία ιστορικού αθηρωμάτωσης, απουσία καπνίσματος και αγγειακών παραγόντων

κινδύνου και με αρνητικό τεστ θρομβοφιλίας. Αυτοί βρέθηκαν να έχουν αρκετά μεγάλο ανοικτό ωοειδές τρήμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα με εκτεταμένη δίοδο μικροφυσάλιδων στη διαδικασία bubble test (PFO στάδιο III). Ένας ασθενής 50 ετών είχε ιστορικό μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας και ένας 46 ετών είχε μείζονα θρομβοφιλία leiden και παροξυστική ΚΜ.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγικό ΑΕΕ, υπερτερεί σαφώς η υπέρταση και στα δύο φύλα (παρουσία ΑΥ στο 76.9% στους άνδρες και στο 83.3% στις γυναίκες) και ακολουθεί το κάπνισμα (ποσοστό 23% στους άνδρες και καθόλου στις γυναίκες), η χρόνια λήψη αλκοόλ (15.3% στους άνδρες και καθόλου στις γυναίκες) και η χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων (υπεροχή ανδρών με 15.3% έναντι 8.3% των γυναικών). Από τους ασθενείς με λήψη αντιπηκτικών οι 2 ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη (sintrom) και ο ένας νεότερο αντιπηκτικό (rivaroxaban). Οι δύο πρώτοι είχαν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (INR) και ο άλλος με τη rivaroxaban ελάμβανε παράλληλα και δύο αντικαθιπτικά φάρμακα σε μεγάλη δόση, γεγονός που πιθανόν να αύξησε την αιμορραγική διάθεση.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ στις γυναίκες ήταν 4.53 ημέρες με τυπική απόκλιση SD=2.9 και η μέση βαθμολογία της κλίμακας MRS ήταν 2.89 με SD=1.4. Το εύρος ημερών κυμαίνεται από 1 ημέρα έως 14 ημέρες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ στους άνδρες ήταν 5.36 ημέρες με τυπική απόκλιση SD=3.7 και η μέση βαθμολογία της κλίμακας MRS ήταν 3.33 με SD=1.54. Το εύρος ημερών κυμαίνεται από 1 ημέρα έως 20 ημέρες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 76,7 έτη (+/- 10,2), η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4,96 ημέρες (+/- 3,4) και η μέση βαρύτητα MRS ήταν 3,1 (+/- 1,5). Η μικρότερη ηλικία ασθενή με ΑΕΕ ήταν 36 έτη και η μεγαλύτερη 100 έτη. Η ελάχιστη διάρκεια νοσηλείας ήταν 1 ημέρα και η μέγιστη 20 ημέρες.

Έγινε συσχέτιση (correlation analysis) μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών ΣΔ, ΚΜ, ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ και MRS και αναζήτηση των στατιστικά σημαντικών σχέσεων σε επίπεδο $p < 0.05$. Βρέθηκε ότι η κλίμακα MRS είχε σημαντική σχέση με το ανδρικό φύλο ($p=0.01$) και με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ($p=0.018$). Η παρουσία ΚΜ είχε σημαντική σχέση με το ανδρικό φύλο ($p=0.001$) και το ανδρικό φύλο είχε σημαντική σχέση με την παρουσία ΣΔ ($p=0.001$). Η πλειοψηφία των ασθενών (207/300, ποσοστό 69%) ήταν από 65 έως 85 ετών με μέση κλίμακα MRS 3.3 +/- 1.55 και μέση διάρκεια νοσηλείας 4.98 ημέρες +/- 3.55. Στο σύνολο των ασθενών με ισχαιμικά ΑΕΕ η μέση κλίμακα MRS ήταν 3.12 +/- 1.5 και η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.96 ημέρες +/- 3.4.

Συγκεκριμένα, 15 ασθενείς με ΑΕΕ εμφάνισαν νοσοκομειακή λοίμωξη (ποσοστό 4.6%). Από αυτούς η συχνότερη λοίμωξη ήταν η πνευμονία (10/15, ποσοστό 66%) και ακολούθησε η ουρολοίμωξη (4/15, ποσοστό 26.6%) και η λοίμωξη μαλακών

μορίων-κατακλίσεων (1/15, ποσοστό 7.4%). Η αιμορραγική μετατροπή του ισχαιμικού ΑΕΕ εμφανίστηκε σε 12 ασθενείς (ποσοστό 4.7%) και το κακόηθες έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε 3 ασθενείς (ποσοστό 1.1%). Πρώτη εκδήλωση επιληπτικής κρίσης παρουσιάστηκε σε 4 ασθενείς (ποσοστό 1.3%) και εν τω βάθει θρόμβωση κάτω άκρων μόνο 1 ασθενής, παρά το γεγονός ότι όλοι έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προληπτική δόση.

Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια νοσηλείας καταγράφηκαν 23 θάνατοι. Οι 17 ήταν με ισχαιμικό ΑΕΕ (ποσοστό 5.6% επί του συνόλου) και οι 6 με αιμορραγικό ΑΕΕ (ποσοστό 24% επί του συνόλου). Στα ισχαιμικά ΑΕΕ οι 12 ήταν άνδρες (70.5%) και οι 5 γυναίκες (29.5%) και στα αιμορραγικά ΑΕΕ οι 5 ήταν άνδρες (83.4%) και η 1 γυναίκα (16.6%). Συνοψίζοντας, βλέπουμε ότι η θνητότητα στα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν υπερδιπλάσια στους άνδρες και στα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν πενταπλάσια και η μέση νοσοκομειακή θνητότητα στο σύνολο των ΑΕΕ ήταν 23/325, δηλαδή 7.1%.

Συμπεράσματα

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής:

- α)** Η επίπτωση των ΑΕΕ στη Δράμα το 2014 ήταν 325 ανά 100.000 κατοίκους/έτος. Το ποσοστό αυτό διακρίνεται σε 300 νέα ισχαιμικά ΑΕΕ στους 100.000 κατοίκους ανά έτος και σε 25 νέα αιμορραγικά ΑΕΕ στους 100.000 κατοίκους ανά έτος. Ο αριθμός αυτός βασίζεται αμιγώς σε νοσοκομειακά δεδομένα από το αρχείο καταγραφής ασθενών και νοσηλείων της Παθολογικής Κλινικής του ΓΝ Δράμας.
- β)** Η συχνότερη κατηγορία ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν των μικρών αγγείων-lacunar. Στη μελέτη του Βέμμου στην Αρκαδία (1994-1995) τα κυρίαρχα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν τα καρδιοεμβολικά με ποσοστό

22.1%, μετά τα αγνώστου αιτίας ΑΕΕ (18.1%) και μετά των μεγάλων αγγείων και τα lacunar (15%). Σε άλλη μελέτη του ίδιου στο Νοσοκομείο Αλεξάνδρα-Αθήνα (1992-1997) προηγούνται τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ (32%), μετά τα lacunar (17%), τα αγνώστου αιτίας (17%) και τα ΑΕΕ μεγάλων αγγείων (15%). Σε επέκταση αυτής της μελέτης σε βάθος 12ετίας με 2456 ασθενείς (1992-2004) βρέθηκε πρώτη αιτία πάλι τα καρδιοεμβολικά (35.3%), αλλά δεύτερη τα lacunar (25.3%). Μια πιθανή εξήγηση σε αυτή τη διαφοροποίηση είναι ότι βελτιώθηκε στη δεκαετία η ποιότητα της ιατρικής απεικόνισης με αξονικό τομογράφο και ανιχνεύθηκαν περισσότερα ΑΕΕ μικρών αγγείων που δεν μπορούσαν να περιγράψουν οι παλιότεροι αξονικοί τομογράφοι.

- γ)** Η μέση κλίμακα MRS ήταν μεγαλύτερη στα ισχαιμικά ΑΕΕ στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. (μέσος όρος 3.5 έναντι 3, διαφορά σημαντική). Το εύρημα αυτό συναντάται και σε άλλες μελέτες που φαίνεται ότι οι άνδρες γενικότερα εμφανίζουν βαρύτερη εικόνα ΑΕΕ και χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τις γυναίκες.
- δ)** Η κλίμακα MRS επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο, την ηλικία και την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, αλλά όχι από το διαβήτη. Τα ευρήματα είναι αναμενόμενα καθώς είναι γεγονός ότι η λειτουργική αναπηρία που εκφράζει η κλίμακα MRS επηρεάζεται από την ηλικία και όσο μεγαλύτερη είναι τόσο πιο πιθανό το ΑΕΕ να έχει βαρύτερη κλινική εικόνα λόγω παρουσίας πολλών συνοδών παθήσεων. Η μαρμαρυγή είναι γνωστό ότι προκαλεί πιο εκτεταμένα φλοιικά ή άμφω ισχαιμικά ΑΕΕ και προκαλεί μεγαλύτερη αναπηρία σε σχέση με τα lacunar ΑΕΕ. Η παρουσία ΣΔ δεν βρέθηκε να επηρεάζει τη λειτουργική έκβαση των ΑΕΕ και αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ΑΕΕ (66%) στους διαβητικούς ήταν lacunar.
- ε)** Η θνησιμότητα στη διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ ήταν 5.6% και στα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν 24%. Η συνολική ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 8.2%. Το ποσοστό είναι χαμηλό σε σχέση με τη μελέτη Αρκαδία (θνησιμότητα 15%, με εύρος από 0.4% έως 34%), αλλά περιλαμβάνονται και τα παροδικά ΑΕΕ και τα ΑΕΕ σε νεαρά άτομα <45 ετών, ενώ στη μελέτη του Βέμμου οι ασθενείς είχαν μικρότερο εύρος ηλικιών και δεν καταγράφηκαν τα παροδικά ΑΕΕ. Το ποσοστό είναι μικρότερο σε σχέση με διεθνείς μελέτες (Auckland, Αυστραλία 33 (23%), Novosibirsk-Ρωσία 34 (22.7%), Oxfordshire-Αγγλία 8 (19%), Umbria-Ιταλία 18 (20.3%). Πιθανόν αυτή η διαφορά να οφείλεται στο γεγονός ότι στα κέντρα αυτά δεν μελετήθηκαν τα παροδικά ΑΕΕ και τα νοσοκομεία είναι τριτοβάθμια και σε αυτά καταλήγουν τα πιο σύνθετα και βαριά περιστατικά ΑΕΕ με αυξημένη συνοσπρότητα και συνεπώς, θνησιμότητα.
- στ)** Οι άνδρες είχαν διπλάσια θνησιμότητα στα ισχαιμικά ΑΕΕ και πολύ πιο αυξημένη θνησιμότητα στα αιμορραγικά ΑΕΕ σε σχέση

με τις γυναίκες. Μια πιθανή εξήγηση είναι η αυξημένη παρουσία κολπικής μαρμαρυγής ως επιβαρυντικός παράγοντας και αίτιο μεγαλύτερης έκτασης ισχαιμικών εμφράκτων στους άνδρες (4 φορές περισσότερο) και η βαρύτερη κλίμακα MRS (μέση τιμή 3.5 έναντι 3), ίσως λόγω πιο εκτεταμένης αθηρωμάτωσης σε σχέση με γυναίκες ίδιας ηλικίας.

- ζ)** Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4.9 ημέρες στα ισχαιμικά και 13.4 ημέρες στα αιμορραγικά ΑΕΕ. Στις μελέτες του Βέμμου (Αρκαδία και Αθήνα) δεν καταγράφονται οι ημέρες νοσηλείας και στη μελέτη του Παπαδόπουλου (Ξάνθη) εμφανίζεται μέση διάρκεια νοσηλείας στους χριστιανούς ασθενείς 6.6 ± 3.2 ημέρες. Στις ΗΠΑ, η μέση διάρκεια νοσηλείας στα ισχαιμικά ΑΕΕ μειώθηκε από 12 ημέρες το 1990 σε 5 ημέρες το 2014 (στοιχεία CDC). Η τιμή αυτή είναι παραπλήσια με τη δική μας μελέτη, αλλά σε σχέση με τις ευρωπαϊκές χώρες υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στο εύρος ημερών νοσηλείας που κυμαίνεται από 4 έως 11 ημέρες (Vasilidiadis 2013).
- η)** Μεγάλο ποσοστό ασθενών (50%) με κολπική μαρμαρυγή δεν λαμβάνει την κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή. Οι μισοί από αυτούς είχαν παροξυσμική και οι μισοί μόνιμη μαρμαρυγή. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της ελληνικής μελέτης Arcadia Rural Study (Νταϊός και συν 2012) στην οποία το 55.5% των ασθενών με CHADVASC >2 δεν έλαβε καθόλου αντιπηκτική αγωγή. Το 18% των ασθενών είχε κολπική μαρμαρυγή ως αίτιο ισχαιμικού ΑΕΕ.
- θ)** Η πλειοψηφία των ασθενών (72%) ήταν άνω των 65 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παραπλήσια με τις μελέτες στις Παθολογικές Κλινικές του Βέμμου και συν (Αρκαδία, Αθήνα) και των άλλων 2 ερευνητών (Παπαδόπουλος-Ξάνθη και Στράντζαλης-Λέσβος), όπου εκεί τα άτομα άνω των 65 ετών ήταν από 66% έως 85% επί του συνόλου. Αντίστοιχο είναι το ποσοστό ασθενών 3ης ηλικίας (66%) σε ευρωπαϊκές μελέτες (Manobianca, 2008 Vega, 2009).

Περιορισμοί μελέτης

Δεν ήταν δυνατό να καταγραφούν όλα τα ΑΕΕ του νομού Δράμας, γιατί ορισμένοι ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ καταλήγουν στο σπίτι ή στο ΕΚΑΒ ή στα επείγοντα και στην Ελλάδα - ειδικά στην επαρχία - δεν διενεργείται ως ρουτίνα νεκροτομή, γιατί δεν το επιθυμούν οι συγγενείς. Επίσης, μερικοί ασθενείς με ήπιο ΑΕΕ επιλέγουν να επισκεφθούν ή κατευθύνονται από ιδιώτες νευρολόγους για εισαγωγή στη νευρολογική του ΓΝ Καβάλας και λίγοι υποτιμούν τα ελαφριά συμπτώματα του παροδικού ΑΕΕ και παραμένουν στο σπίτι θεωρώντας ότι τα συμπτώματα οφείλονται σε κόπωση ή στρες. Ένας άλλος περιορισμός είναι το γεγονός ότι δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς υπέρηχος καρωτιδίων, ούτε 24ωρο ΗΚΓ και η διάγνωση ΑΕΕ μεγάλων αγγείων και καρδιοεμβολικών, πιθανόν να είναι υποτιμημένη. Στην καταγραφή της

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΑΕΕ μελέτης.

ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ (N=300)	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΑ (N=25)	ΣΥΝΟΛΟ (N=325)
Άνδρες=144 Γυναίκες=156	Άνδρες=13 Γυναίκες=12	
MONIMA (N=253)	ICH (N=18)	
Άνδρες=144 Γυναίκες=156	Άνδρες=10 Γυναίκες=8	
ΠΑΡΟΔΙΚΑ (N=47)	SAH(N=7)	
Άνδρες=22 Γυναίκες=25	Άνδρες=3 Γυναίκες=4	

Πίνακας 2.**Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Ισχαιμικά ΑΕΕ**

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ	ΑΝΔΡΕΣ (N=156)	ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N=144)	ΣΥΝΟΛΟ (N=300)	P-VALUE
ΑΥ	152 (97.3%)	140 (97.2%)	292	NS
ΣΔ	59 (37,8%)	29 (20,1%)	88	P<0.05
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	49 (31,4%)	9 (6,2%)	58	P<0.05
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	33 (21,1%)	12 (8,3%)	45	P<0.05
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	30 (19,2%)	25 (17,3%)	55	NS
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ	22 (14,1%)	11 (7,6%)	33	P<0.05
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	99 (63,4%)	95 (65,9%)	194	NS

Πίνακας 3.**Μελέτες ΑΕΕ στην Ελλάδα**

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΠΙΠΤΩΣΗ 100.000/ΕΤΟΣ	ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ %	ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΙΜΟΡΑΓΙΚΟ	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ
ARCADIA N=533 1 έτος	319	26	84/16	Καρδιοεμβολικά
ATHENS N=1042 5 έτη	313	20	85/15	Καρδιοεμβολικά
ΧΑΝΤΗ N=555 2 έτη	187 (20% παροδικά)	12	80/20	Mn lacunar
LESVOS N=197 1 έτος	225	20	77/23	Μικρών αγγείων
ΔΡΑΜΑ N=325 1 έτος	325 (15% παροδικά)	8,2* (νοσοκομειακή)	92/8	Μικρών αγγείων

θνησιμότητας πιθανώς να είναι περισσότεροι οι θάνατοι, καθώς μερικοί διακομίστηκαν σε άλλα νοσοκομεία και μερικοί μπορεί να αποβίωσαν σπίτι ή σε ίδρυμα και δεν πρόλαβαν να μεταφερθούν στο νοσοκομείο. Επίσης χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης βαρύτητας η κλίμακα λειτουργικής ικανότητας MRS και όχι η κλίμακα NIHSS, αλλά μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει σχέση μεταξύ τους καθώς τα ΑΕΕ με υψηλή NIHSS θα έχουν και υψηλή MRS και το αντίστροφο.

Επίλογος

Τα ΑΕΕ αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία και σημαντική αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας με άμεσο ατομικό και κοινωνικό κόστος για τον ασθενή και το περιβάλλον του, ενώ επιβαρύνουν σημαντικά το σύστημα υγείας και την ασφαλιστική περίθαλψη. Το σημαντικότερο μήνυμα είναι ότι η πλειοψηφία των ΑΕΕ μπορεί να προληφθεί με αναγνώριση του αιτίου και -βασισμένη σε ενδείξεις- ιατρική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Είναι επίσης απαραίτητο στη χώρα μας να γίνει πανελλήνιο αρχείο καταγραφής ΑΕΕ στα δημόσια νοσοκομεία (stroke registry) και να διεξαχθούν ευρύτερες διαπεριφερειακές επιδημιολογικές με-

λέτες με τη συνεργασία των ειδικοτήτων που νοσηλεύουν ασθενείς με ΑΕΕ για πιο αναλυτική αποτύπωση των ΑΕΕ. Τέλος, είναι αναγκαίο να εκπαιδευθούν οι ιατροί στη θεραπεία του ισχαιμικού ΑΕΕ στην υπεροξεία φάση (θρομβόλυση), στην οργάνωση μονάδων ΑΕΕ σε κάθε νομαρχιακό νοσοκομείο και στην εμπέδωση κλίματος συνεργασίας των διαφόρων ειδικοτήτων και επαγγελματιών υγείας για την ολιστική και άρτια αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Βιβλιογραφία

- Payne KA, Huybrechts KF, Caro JJ, Craig Green TJ, Klittich WS. Long term cost-of-illness stroke. An international review. *Pharmacoeconomics* 2002;20:813-25
- Γείτονα Μ, Παπαδημητρίου Α, Κυριόπουλος Γ. Οικονομική αξιολόγηση της Προληπτικής Αντιμετώπισης των Παθήσεων των Αγγείων του Εγκεφάλου με τη Χορήγηση του συνδυασμού Διπυριδαμόλης (200mg) και Ασπιρίνης (25mg) δύο φορές ημερησίως. *Νευρολογία* 1999;250-257
- Λιναρδούτσου, Ι. Γκαϊταρτζάκης, Χ. Βέρρας, Σ. Βρακάς, Σ. Κατσουλάκου, Ε. Χελιώτη. Εκτίμηση των απεικονιστικών μεθόδων και παραγόντων κινδύνου στην εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλι-

- κού επεισοδίου. *Επιστημονικά Χρονικά* 2013;18(4): 225-232
- Μαρία Παλιαρούτα- Θεοδώρου1, Λαμπρινή Κουρκούτα. Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε δυο επαρχιακά νοσοκομεία στην Ελλάδα *Ιατρικά Χρονικά Βορειοδυτικής Ελλάδας*, 2013, τόμος 9, τεύχος 2.
 - Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser St, Longo D, Jameson L. *Principles of Internal Medicine. Harrison's 18th edition.* 2014.
 - Warlow CP, Dennis MS, Gijin J. van, Hankey G, Sandercock P.A.G., Bamford JM, et al. *Stroke. A practical guide to management.* Blackwell Science Ltd; 1996.
 - Zhang Y, Chapman A., Purroy F. The incidence, prevalence and mortality of stroke in Germany, Italy, Spain, UK and USA. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012: 436125
 - Angelo V. Vasiliadis. *International Journal of Caring Sciences* September - December 2013 Vol 6 Issue 3. *Stroke in Southern Europe: A systematic review of the literature.*
 - Aho K, Hamsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. *Cerebrovascular disease in the community: Results of a WHO collaborative study.* *Bull World Health Organ* 1980;58:113-130.
 - Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, et al., *Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences.* *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 262 (1-2): p. 85-88
 - Vemmos, K.N., Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS et al. *Stroke Incidence and Case Fatality in Southern Greece: The Arcadia Stroke Registry.* *Stroke* 1999; 30(2): p. 363-370.
 - Amarengo P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. *Classification of stroke subtypes.* *Cerebrovasc Dis* 2009;27:493-501.
 - Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemiichi TK, Hier DB, Price TR, et al. *Infarcts of undetermined cause: The nincks stroke data bank.* *Ann Neurol* 1989;25:382-390.
 - Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. *The lausanne stroke registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke.* *Stroke* 1988;19:1083-1092.
 - Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F, et al. *Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction : The etude du profil genetique de l'infarctus cerebral (genic) case-control study.* *The genic investigators.* *Circulation* 2000;102:313-318.
 - Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PA. *Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction.* *Stroke* 1993;24:1801-1804.
 - Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. *3rd Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial.* *Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment.* *Stroke* 1993;24:35-41.
 - Vemmos KN1, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP, Stamatielopoulous S. *Cerebrovasc Dis.* 2000 Mar-Apr;10(2):133-41. *The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study.*
 - Ropper AH, Brown AH. *Adam's and victor's principles of neurology.* New York: McGraw Hill; 2005.
 - Caplan L. *Caplan's Stroke: A clinical Approach.* Butterworth] Heineman; 2000.
 - Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. *Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta analysis.* *Arch Intern MeD* 2007;167(22):2417.