



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ-ΤΜΗΜΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Συσχέτιση της αξιολόγησης της ανικανότητας με τη λειτουργική ανεξαρτησία του ασθενούς με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Στέφανος Π. Μπουρλιός

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας - Ιστορίας Ιατρικής –
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - Επιβλέπων Καθηγητής

Ντάιος Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας -Μέλος, Τριμελούς Επιτροπής

Μακρής Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας. -
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - Μέλος, Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ - ΤΜΗΜΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»



The correlation of disability with functional independence in chronic stroke patients

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
ΟΡΙΣΜΟΣ	11
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	13
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	15
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	17
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	18
ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ.....	20
National Institute Of Health Stroke Scale	21
Modified Rankin Scale.....	21
Barthel Activities Of Daily Living Index (ADL).....	23
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ.....	25
Ηλικία.....	25
Φύλο	26
Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες.....	26
Παρουσία και τύπος υποστηρικτικού περιβάλλοντος.....	27
Τύπος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου	27
Ανατομική θέση & Βαρύτητα του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.....	28
Θεραπεία οξέος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	28
Παθήσεις προ του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	28
Παθήσεις & Επιπλοκές μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	29
Παρουσία ετερόπλευρης παραμέλησης, αφασίας & δυσκαταποσίας.....	30
Κόπωση, Καταθλιπτική διαταραχή και λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής.....	30
Χρόνος έναρξης της αποκατάστασης.....	31
Χρόνος διαμονής σε κέντρο αποκατάστασης ως νοσηλεύόμενος Και συσταση προγραμματος αποκαταστασης.....	31
Φυσική δραστηριότητα και άσκηση.....	32
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	33
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	36

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	50

*Σε όλους όσους μου δώσανε δύναμη
και με ανέχθηκαν
κατά τη διάρκεια της συγγραφής.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αξιολόγηση και η πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης στον ασθενή με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μια περίπλοκη διαδικασία λόγω της πολυδιάστατης φύσης της ανάρρωσης και της αναπηρίας. Ο Δείκτης Barthel για τις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης (Barthel Index for activities of daily Living, BI) και η τροποποιημένη κλίμακα Rankin (modified Rankin Scale, mRS) είναι τα δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κλινικομετρικά εργαλεία για την αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης μετά από ένα ΑΕΕ. Στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της mRS και του BI στον χρόνο ασθενή και την ικανότητα πρόβλεψής τους από την αξιολόγηση στις 90 ημέρες. **Υλικό και μέθοδος:** 127 ασθενείς με πρωτοεμφανισθέν ΑΕΕ την περίοδο 2013-2016 και $mRS \geq 1$, επιλέχθηκαν για τηλεφωνική επανεξέταση και καταγραφή των BI & mRS, στα 3 με 5 χρόνια μετά το ΑΕΕ. Ελέγχθηκε η συσχέτιση μεταξύ της mRS και του BI, η αλληλοεπικάλυψη των τιμών του BI μεταξύ βαθμίδων mRS, καθώς και η ικανότητα πρόβλεψής τους από την mRS στις 90 ημέρες. **Αποτελέσματα:** Ο BI συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την mRS ($r = -.955$, $p < .001$) και οι τιμές του BI διαχωρίζονται πλήρως για τα υψηλά σκορ mRS (3,4 και 5), αλλά λιγότερο για τα χαμηλά σκορ (0,1 και 2). Η διχοτόμηση της mRS έχει μικρότερη ευαισθησία στην καταγραφή μεταβολών από την κλασική κλίμακα. Η ηλικία και η mRS στις 90 ημέρες μαζί, προβλέπουν το 55,4% της διακύμανσης της mRS στα 3 με 5 χρόνια, και το 44,7% της διακύμανσης του BI στα 3 με 5 χρόνια μετά το ΑΕΕ. **Συμπεράσματα:** Η mRS έχει καλύτερη διακριτική ικανότητα μεταβολών σε ασθενείς με καλή έκβαση σε σχέση με τον Barthel σε ασθενείς με ΑΕΕ, ενώ ο BI είναι πιο ευαίσθητος σε μεταβολές σε ασθενείς με πιο βαριά αναπηρία. Η mRS στις 90 ημέρες αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα για την πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης στα 3 με 5 έτη από το ΑΕΕ.

Λέξεις κλειδιά: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια λειτουργική έκβαση, πρόγνωση, Barthel Index, modified Rankin Scale,

ABSTRACT

Assessment and prediction of the functional outcome in patients with chronic stroke is an intricate process because of the multidimensional nature of recovery and disability. The Barthel Index for Activities of Daily Living (BI) and the modified Rankin Scale (mRS) are the two most utilized clinimetric tools for assessment of functional outcome after stroke. The aim of this study is to explore the relationship between mRS and BI in the patient with chronic stroke and the ability to predict them based on the assessment of mRS at 90 days post stroke. **Method:** 127 patients with first ever stroke in the 2013-2016 period and mRS \geq 1 at 90 days, were chose for a telephonic follow up, 3 to 5 years post stroke. The relationship between BI and mRS was assessed, the overlapping of BI amongst mRS grades, as well as the predictive ability of mRS at 90 days. **Results:** BI is very strongly correlated with mRS ($r = -.955$, $p < .001$) and BI's scores did not overlap for higher mRS grades (3, 4 and 5) but overlapped for the lower scores (0, 1 and 2). Dichotomous mRS has lower sensitivity to detect change than the ordinal mRS. Age and mRS at 90 days together predict 55,4% of the variance of mRS at 3 to 5 years and 44,7% of the variance of BI at 3 to 5 years post stroke. **Conclusion:** mRS can more accurately detect change in patients with good functional outcome compared to BI, while BI is more sensitive to change in patients with greater disability. mRS at 90 is an important prognostic factor of functional outcome 3 to 5 years post stoke

Keywords: Stroke, Chronic, Functional outcome, prognosis, Barthel Index, modified Rankin Scale

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια νόσος με αιφνίδια έναρξη και εγκατάσταση νευρολογικού ελλείμματος, ακολουθούμενη από μια πορεία ανάρρωσης και τελικά χρονιότητας με άλλοτε άλλη βαρύτητα στην κλινική εικόνα. Στην πορεία των ετών, η υπεροξεία φάση της νόσου έχει επισκιάσει τη χρόνια φάση τόσο σε επίπεδο έρευνας όσο και φροντίδας(1). Όμως ανάμεσα στους επιζώντες ακόμα και χρόνια μετά το ΑΕΕ, ένα μεγάλο ποσοστό θα έχει υπολειμματική νευρολογική σημειολογία, ένα βαθμό αναπηρίας, εξάρτησης από έτερο πρόσωπο, θα έχει υποστεί δεύτερο εγκεφαλικό ή θα έχει αναπτύξει σχετιζόμενες επιπλοκές που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και συνεπώς είναι σημαντικό οι ασθενείς με ΑΕΕ να παρακολουθούνται σε χρόνια βάση(2). Η λειτουργική έκβαση μετά από ένα ΑΕΕ δεν είναι ένα στατικό ορόσημο, αλλά αποτελεί έκφραση της δυναμικής διαδικασίας της ανάρρωσης. Ο αριθμός των μελετών που παρακολουθούν τους ασθενείς σε χρόνια βάση μικραίνει εκθετικά όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από το ΑΕΕ, και δεν υπάρχει εδραιωμένη άποψη για το ποιο είναι το πλέον κατάλληλο κλινικομετρικό εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του χρόνιου ασθενούς.

Στον ασθενή με χρόνια ΑΕΕ η λογική της αξιολόγησης αλλάζει, και παίρνει πιο αδρό και συνολικό χαρακτήρα με έμφαση στην δραστηριότητα, την συμμετοχή, και την ποιότητα ζωής, παρά στην λεπτομερή καταγραφή του νευρολογικού ελλείμματος. Έτσι η επιλογή πρέπει να γίνει μεταξύ κλίμακας συνολικής αναπηρίας ή κλίμακα ικανότητας πραγματοποίησης καθημερινών δραστηριοτήτων, αντί για κλίμακες που αξιολογούν μεμονωμένα την κινητική κατάσταση και την νευρολογική κλινική εικόνα(3). Οι δύο πιο διαδεδομένες κλίμακες αντίστοιχα είναι η modified Rankin Scale (mRS) και ο Barthel Index for activities of Daily Living (Barthel ADL). Και οι δυο κλίμακες τυχαίνουν εκτενούς χρήσης στις μελέτες οξέων ΑΕΕ με την mRS να χρησιμοποιείται αρκετά περισσότερο ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο της έρευνας(4). Παρ όλα αυτά η χρήση του δείκτη Barthel είναι πιο συχνή στις μελέτες χρόνιων εγκεφαλικών, όπως και στην κλινική πράξη στην αποκατάσταση(5).

Βασικό ερώτημα που τίθεται από τον ασθενή και το περιβάλλον του, καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας της ανάρρωσης, από τα πρώτα κιόλας στάδια αυτής, είναι το “αν” και το “πότε θα γίνει καλά”. Η ερώτηση αυτή, πέρα από το μεγαλύτερο ερώτημα του ασθενούς, αποτελεί και ερώτημα του ιατρού, τόσο κλινικό όσο και ερευνητικό, καθώς και κοινωνικό. Η ανάγκη του ιατρού να προβλέψει αυτό το αποτέλεσμα όσο πιο γρήγορα και με όση περισσότερη ακρίβεια γίνεται, αποτελεί μείζον ερευνητικό κίνητρο.

Η μελέτη αυτή έχει ως κύριο στόχο να καταγράψει με τη χρήση των Barthel Index & mRS την λειτουργική κατάσταση των ασθενών με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και να μελετήσει

τη σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων των δύο εργαλείων. Επίσης έχει ως στόχο να διερευνήσει την ικανότητα πρόβλεψης του χρόνιου λειτουργικού αποτελέσματος με βάση την αξιολόγηση που γίνεται στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ, έναν χρονικό σημείο στο οποίο ο ασθενής έχει ήδη κερδίσει ένα μεγάλο ποσοστό του αποτελέσματος αυτού. Η βιβλιογραφία φαίνεται να είναι φτωχή όσον αφορά το χρόνιο ΑΕΕ, με ένδεια μελετών ως προς την μακροχρόνια επανεξέταση ασθενών. Έτσι δεν υπάρχει σαφής επικράτηση του ενός εργαλείου έναντι του άλλου, ούτε και διάκριση του κλάσματος ασθενών που αξιολογούνται με μεγαλύτερη ακρίβεια από το ένα εργαλείο σε σχέση με το άλλο.

Επίσης, συνοδεύεται από μια ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν την χρόνια έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ, η οποία αποσκοπεί στον καθορισμό των παραγόντων που πρέπει να καταγράφονται για να βελτιστοποιηθεί η ποιότητα και η ομοιογένεια των μελετών των χρόνιων αγγειακών εγκεφαλικών και να βάλει τα θεμέλια για μελλοντική έρευνα πάνω στη χρόνια λειτουργική έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η αρχική ορολογία που χρησιμοποιούνταν ακόμη από την εποχή του Ιπποκράτη για τις υπεροξείες μη τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες ήταν ο όρος «Αποπληξία» (Aporplexy), για να αποδώσει την εισβολή των συμπτωμάτων και την πτώση του ασθενούς στο έδαφος σε συνδυασμό με την αδυναμία του να εγερθεί ή και να μιλήσει. Το 1599 πρωτοεμφανίζεται ο όρος «stroke», αποδίδοντας πλέον τα συμπτώματα στο χτύπημα από το χέρι του θεού (“stroke of God’s hand”), όμως τα ιατρικά βιβλία συνεχίζουν να χρησιμοποιούν τον Ιπποκρατικό όρο. Το 1689 πρώτη φορά χρησιμοποιείται ο όρος «stroke» από τον William Cole σε ιατρικό κείμενο, και για πολλά χρόνια υπήρξε μια δυσκολία στην σαφή αντιστοίχιση του όρου σε μια κλινική οντότητα(1). Στην ελληνική ιατρική ορολογία, το ανάλογο του αγγλικού stroke, είναι το «εγκεφαλικό» ή το «Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο» (ΑΕΕ), που όμως τείνει να εντοπίζει τη βλάβη στον εγκέφαλο, ενώ ο όρος stroke μπορεί να γενικευθεί ευκολότερα σε όλα την έκταση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αφού δεν περιλαμβάνει ως λέξη κάποια ανατομική δομή.

Συμφώνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας από το 1970 το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (Stroke) αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ταχέως εγκαθιστούμενα κλινικά σημεία εστιακής ή ολικής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας, τα οποία διαρκούν περισσότερο από 24 ώρες ή οδηγούν σε θάνατο, χωρίς άλλη εμφανή αιτία εκτός της αγγειακής αιτιολογίας. Αυτό περιλαμβάνει την ανεπαρκή παροχή αίματος λόγω χαμηλής αιματικής ροής, θρόμβωσης ή εμβολής (Ισχαιμικό ΑΕΕ / Εγκεφαλικό Έμφρακτο), την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία καθώς και την υπαραχνοειδή αιμορραγία. Αυτός ο ορισμός, αν και χρησιμοποιείται ακόμα, πλέον θεωρείται ξεπερασμένος, και η American Heart Association (AHA) προσπάθησε να επεκτείνει και να τροποποιήσει τον ορισμό του ΑΕΕ. Το 2009 έγινε μια προσπάθεια αποσαφήνισης του ορισμού του Παροδικού Ισχαιμικού ΑΕΕ (Transient Ischemic Attack, TIA) καταλήγοντας σε ένα «παροδικό επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας προκαλούμενη από μια εστιακή ισχαιμία του εγκεφάλου, του αμφιβληστροειδούς ή του νωτιαίου μυελού χωρίς οξύ έμφρακτο». Έτσι μετά τη διασαφήνιση αυτή, στον τελικό ορισμό του ΑΕΕ έγινε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η χρήση του αυθαίρετου ορίου των 24 ωρών (αφού η μόνιμη βλάβη μπορεί να εγκατασταθεί πολύ πιο γρήγορα) και να συμπεριληφθούν πιο σωστά τα απεικονιστικά ή παθολογοανατομικά στοιχεία της νευρικής βλάβης. Έτσι, το 2013 από την ΑΗΑ προτάθηκαν ξεχωριστοί ορισμοί για κάθε τύπο ΑΕΕ, έτσι ώστε ο ορισμός να εναρμονιστεί τόσο με τον ορισμό του παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όσο και με τον ορισμό του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI).

Πρώτα ορίστηκε το έμφρακτο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος(CNS Infarction), ως «εγκεφαλικός, αμφιβληστροειδικός ή νωτιαίος κυτταρικός θάνατος οφειλόμενος σε ισχαιμία, ο οποίος βασίζεται σε: Α) παθολογοανατομική, απεικονιστική ή άλλη τεκμηρίωση της ισχαιμίας καθορισμένης

αγγειακής περιοχής και/ή σε Β) κλινική τεκμηρίωση ισχαιμικής βλάβης βασισμένη σε συμπτώματα διάρκειας >24ωρών ή θάνατο, που δεν αποδίδεται σε άλλη αιτιολογία»(6). Έπειτα, με βάση αυτό τον ορισμό, ακολούθησαν οι ορισμοί για κάθε υποκατηγορία των ΑΕΕ.

Ισχαιμικό ΑΕΕ (Ischemic Stroke) χαρακτηρίζεται το επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας το οποίο προκαλείται από εστιακό εγκεφαλικό, αμφιβληστροειδικό ή νωτιαίο έμφρακτο.

Αιμορραγικό ΑΕΕ προκαλούμενο από Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία (IntraCranial Hemorrhage, ICH) χαρακτηρίζεται το «επεισόδιο ταχέως εξελισσόμενης νευρολογικής δυσλειτουργίας που οφείλεται σε εστιακή συλλογή αίματος εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή του κοιλιακού συστήματος, μη τραυματικής αιτιολογίας».

Αιμορραγικό ΑΕΕ προκαλούμενο από Υπαραχνοειδή Αιμορραγία (Subarachnoid Hemorrhage, SAH) χαρακτηρίζεται το «επεισόδιο ταχέως εξελισσόμενης νευρολογικής δυσλειτουργίας και/ή κεφαλαλγίας, εξαιτίας αιμορραγίας στον υπαραχνοειδή χώρο (χώρος μεταξύ της αραχνοειδούς και της χοριοειδούς μήνιγγας του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού), μη τραυματικής αιτιολογίας».

Όσον αφορά τους παλαιότερους όρους «αιμορραγική μετατροπή» που αφορούσαν δευτεροπαθή αιμορραγία μετά από ισχαιμικό έμφρακτο, πλέον αντικαθίστανται από τον όρο αιμορραγικό έμφρακτο, και αναγνωρίζουμε δύο υπότυπους. Το Αιμορραγικό Έμφρακτο τύπου I χαρακτηρίζεται από πετέχειες περί της των ορίων του εμφράκτου, ενώ το τύπου II χαρακτηρίζεται από πετέχειες εντός της περιοχής του εμφράκτου, χωρίς όμως χωροκατακτητικό χαρακτήρα. Γενικά, το χαρακτηριστικό που διακρίνει το αιμορραγικό έμφρακτο από την παρεγχυματική αιμορραγία του ΚΝΣ είναι η απουσία φαινομένου μάζας (mass effect) από την αιμορραγία.

ΑΕΕ προκαλούμενο από Εγκεφαλική Φλεβική Θρόμβωση χαρακτηρίζεται η «αιμορραγία ή η θρόμβωση στον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό ή τον αμφιβληστροειδή λόγω θρόμβωσης μιας φλεβικής δομής του ΚΝΣ. Συμπτώματα ή σημεία που οφείλονται σε αντιστρεπτό οίδημα χωρίς σαφή αιμορραγία ή έμφρακτο δεν χαρακτηρίζονται ως ΑΕΕ.

Επιπλέον, στον ορισμό των ΑΕΕ, τονίζεται σε κάθε κατηγορία που αναφέρθηκε, και η υποκατηγορία των «Βουβών» (Silent) ΑΕΕ. Αυτά χαρακτηρίζονται από τεκμηριωμένη ύπαρξη βλάβης, απεικονιστική ή παθολογοανατομική, αλλά χωρίς ιστορικό νευρολογικής δυσλειτουργίας που να μπορεί να συσχετισθεί με αυτή(6).

Οι παραπάνω ορισμοί αν και νεότεροι είναι πολύ λιγότερο χρησιμοποιούμενοι γιατί δεν έχουν αφομοιωθεί από όλες τις χώρες και όλους τους ερευνητές, οπότε σε κάθε μελέτη πρέπει να γίνεται σαφή διάκριση του τι περιλαμβάνει η ομάδα ασθενών με ΑΕΕ. Η πιο αδρή κατηγοριοποίηση σε Αιμορραγικού τύπου και Ισχαιμικού τύπου ΑΕΕ απαντάται πολύ συχνότερα στη βιβλιογραφία, καθώς και η αιτιολογική ταξινόμηση με βάση τα ανωτέρω που ακολουθεί παρακάτω.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η βιβλιογραφία είναι γεμάτη από συστήματα ταξινόμησης των ΑΕΕ, με κριτήρια φαινοτυπικά, αιτιολογικά, παθολογοανατομικά ή απεικονιστικά, τα οποία συστήματα τυγχάνουν άλλοτε άλλης συχνότητας στη χρήση ανάλογα με το ζητούμενο της μελέτης ή την ευχέρεια χρήσης της ταξινόμησης στην καθημερινή κλινική πράξη. Παρ' όλα αυτά, στις διάφορες βάσεις δεδομένων φαίνεται ότι σε ένα ποσοστό 25-39% των ασθενών δεν μπορεί να αναγνωρισθεί σαφώς η αιτιοπαθογένεια του ΑΕΕ, και συνεπώς ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών θα χαρακτηρισθούν με όρους όπως κρυπτογενές (cryptogenic) ή μη ταξινομήσιμο (unclassifiable) ή αγνώστου αιτιολογίας (unknown origin). Τόσο το μεγάλο ποσοστό, όσο και το μεγάλο εύρος στα ποσοστά αυτά αναδεικνύει το γεγονός ότι όλα τα συστήματα ταξινόμησης έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Έτσι, εδώ επιλέγουμε να παρουσιάσουμε την αιτιολογική ταξινόμηση που προτάθηκε από τον P.Amarengo και τους συνεργάτες του το 2009, ως μια απεικόνιση σαφής και περιεκτική, με στόχο κυρίως την αδρή αποσαφήνιση της αιτιοπαθογένειας όλων των ΑΕΕ, και λιγότερο την προσπάθεια διάκρισης των λεπτών διαφορών μεταξύ κλινικών συνδρόμων.

Πίνακας Ταξινόμησης Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων

1. Ισχαιμικό ΑΕΕ

- 1.1. Αθηροθρομβωτικό
 - 1.1.1. Εξωκράνιο
 - 1.1.2. Ενδοκράνιο
- 1.2. Νόσος Μικρών Αγγείων (Σποραδική)
- 1.3. Καρδιακά Έμβολα
- 1.4. Άλλες Αιτίες
 - 1.4.1 Διαχωρισμός Αγγείου
 - 1.4.2. Σπάνια ή Κληρονομούμενα νοσήματα μεγάλων ή Μεσαίων Αγγείων (π.χ. νόσος moyo-moya, Ινομώδης Δυσπλασία)
 - 1.4.3. Σπάνια ή Κληρονομούμενα νοσήματα μικρών αγγείων (π.χ. CADASIL)
 - 1.4.4. Διαταραχές Πήξης
 - 1.4.5. Μεταβολικά Νοσήματα με Αρτηριοπάθεια
 - 1.4.6. Αγγειίτιδα
 - 1.4.7. Άλλες σπάνιες νοσολογικές οντότητες
- 1.5. Συνυπάρχουσες αιτίες

1.6. Άγνωστο

1.7. Μη-Ταξινομήσιμο

2. Αιμορραγικό ΑΕΕ

2.1. Νόσος Μικρών Αγγείων σχετιζόμενη με υπέρταση (Αιμορραγικός τύπος)

2.2. Εγκεφαλική Αγγειακή Αμυλοειδοπάθεια

2.2.1. Σποραδική

2.2.2. Κληρονομούμενη

2.3. Αιμορραγική Διάθεση

2.3.1. Αντιπηκτικά Φάρμακα

2.3.2. Άλλες αιμοστατικές ή αιματολογικές διαταραχές

2.4. Αγγειακές Δυσπλασίες

2.4.1. Αρτηριοφλεβώδης Δυσπλασία

2.4.2. Επισκληρίδιο Συρίγγιο

2.4.3. Ραγέν Ανεύρυσμα

2.4.4. Συράγγωμα

2.4.4.1. Σποραδικό

2.4.4.2. Οικογενές

2.5. Άλλες Αιτίες

2.5.1. Σχετιζόμενες με όγκους

2.5.2. Τοξικά αίτια (π.χ. συμπαθητικομιμικά φάρμακα, κοκαΐνη)

2.5.3. Τραύμα

2.5.4. Αρτηρίτιδα, Αγγειίτιδα, ενδοκαρδίτιδα

(ραγέν μυξωματικό ανεύρυσμα), φλεγμονές

2.5.5. σπάνιες οντότητες (π.χ διαχωρισμός ενδοκράνιων αγγείων)

2.6. Συνυπάρχουσες Αιτίες

2.7. Άγνωστο

2.8. Μη Ταξινομήσιμο

3. Υπαραχνοειδής Αιμορραγία

3.1. Με Ανεύρυσμα

3.2. Με Διαχωρισμό

3.3. Τραυματική

3.4. Νεοπλασματική (Μελάνωμα)

3.5. Άγνωστο

4. Εγκεφαλική Φλεβοθρόμβωση

5. Αγγειακό Επεισόδιο Νωτιαίου Μυελού

5.1. Ισχαιμικό

5.2. Αιμορραγικό

5.2.1. Σχετιζόμενο με αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία

5.2.2. Σχετιζόμενο με διαταραχές πήξης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 : Alexandru R, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? Clin Neurol Neurosurg. 2017;159(March):93–106. Table 1

Σε πολλά σημεία φαίνεται η σύγκρουση της ανωτέρω ταξινόμησης με τους νέους ορισμούς που χρησιμοποιούνται από την AHA για τα ΑΕΕ, με πολλά από τα ανωτέρω περιστατικά να μην ταξινομούνταν ως ΑΕΕ με βάση τον ορισμό του 2013 λόγω της τραυματικής, τοξική ή μη άμεσα αγγειακής αιτιολογίας τους, αλλά κρίθηκε σκόπιμη η παρουσίαση της προς ανάδειξη της χρησιμότητας μιας τέτοιας ταξινόμησης, βασισμένης τυπικά σε έναν κλινικό ορισμό του ΑΕΕ, σε αντιδιαστολή με τον πιο σαφή μεν, αλλά πιο περίπλοκο δε νέο ορισμό(7).

Σε μια ανασκόπηση του 2017 από τον Alexandru R. και συνεργάτες, έγινε μια προσπάθεια ανασκόπησης των πλέον χρησιμοποιούμενων ταξινομήσεων για τα Ισχαιμικά ΑΕΕ, κάποιες εκ των οποίων εναρμονίζονται καλύτερα με τους νεότερους ορισμούς της AHA, όπως το πλέον χρησιμοποιούμενο σύστημα TOAST, αλλά η εκτενής παράθεσή τους ξεφεύγει από τους στόχους της παρούσας διατριβής(8).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από την αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) για το παγκόσμιο βάρος των ασθενειών (Global Burden of Disease) για το διάστημα 1990-2016, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν παγκοσμίως τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου μεταξύ ενηλίκων για το 2016, μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια, με 5.5 εκατομμύρια θανάτους, με λιγότερες γυναίκες (2,6 εκατ.) να πεθαίνουν από ΑΕΕ σε σχέση με άνδρες (2.9 εκατ.). Τα Αιμορραγικού τύπου ΑΕΕ (ICH & SAH) φαίνεται να προκάλεσαν περισσότερους θανάτους (2,8 εκατ.) σε σχέση με τα ισχαιμικού τύπου ΑΕΕ (2,7 εκατομμύρια), αν και λιγότερα σε αριθμό. Το αναπηροσταθμισμένο έτος ζωής (Disability-Adjusted Life Year – DALY) ορίζεται ως ο αριθμός των ετών υγιούς ζωής που χάνονται λόγω ασθένειας αναπηρίας και θανάτου, και σύμφωνα με αυτό το δείκτη, τα ΑΕΕ αποτέλεσαν την δεύτερη μεγαλύτερη αιτία DALYs (116.4 εκατομμύρια), ακολουθώντας δε αντίστοιχη κατανομή με την θνητότητα, με τις γυναίκες να εμφανίζουν μικρότερο αριθμό DALYs σε σχέση με τους άνδρες, και τα

ισχαιμικού τύπου ΑΕΕ να προκαλούν περισσότερα DALYs παγκοσμίως από ότι τα αιμορραγικού τύπου. Συνολικά για το 2016 ο αριθμός των νέων ΑΕΕ παγκοσμίως υπολογίστηκε περί τα 13,7 εκατομμύρια(9). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που θα επιβιώσει από το συμβάν θα κληθεί να ζήσει με ένα ήπιο ή σοβαρό βαθμό αναπηρίας(10), και θα χρειαστεί υπηρεσίες αποκατάστασης για την επίτευξη μιας καλύτερης λειτουργικής έκβασης(11).

Όσον αφορά την ελληνική πραγματικότητα, η επίπτωση των ΑΕΕ υπολογίζεται από 261/100.000 ανθρωποέτη (Person-Years) σύμφωνα με μελέτη στον πληθυσμό της Θράκης (1998-2002), ως 319/100.000 ανθρωποέτη σύμφωνα με μελέτη του πληθυσμού της Αρκαδίας (1993-1995)(12), ή ακόμα και ως 586/100.000 ανθρωποέτη σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον πληθυσμό του Έβρου (EVROS Stroke Registry, 2010-2012)(13). Βιβλιογραφικά φαίνεται να λείπει μια συστηματική καταγραφή που θα μπορούσε να αναδείξει πραγματική και συνολική επίπτωση των ΑΕΕ στην Ελλάδα, παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι σε σχέση με την υπόλοιπη νοτιοανατολική Ευρώπη τα δεδομένα από την μελέτη της EVROS stroke registry τα ΑΕΕ εμφανίζουν πολύ μεγάλη επίπτωση(13). Επίσης η Ελλάδα αναφέρεται ως τρίτη (3^η) σε θνησιμότητα οφειλόμενη σε ΑΕΕ, μετά το Καζακστάν και τη Βουλγαρία, σύμφωνα με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση βασισμένη τόσο σε δεδομένα δημοσιευμένων μελετών, όσο και δεδομένα του WHO, όπως αυτά αποστέλλονται από χώρες ολόκληρου του κόσμου(14). Χαρακτηριστικά, στην μελέτη του πληθυσμού της Αρκαδίας, αναφέρεται ότι 28 μέρες μετά το ΑΕΕ είχε αποβιώσει το 26.5% των ασθενών, ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ είχε αποβιώσει το 36.8% των ασθενών συνολικά. Συνυπολογίζοντας δε και την ηλικία, ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ απεβίωσε το 53.9% των ασθενών >85 ετών(15). Ωστόσο, όπως και παραπάνω αυτά τα αποτελέσματα είναι βασισμένα στις ίδιες, και πολύ λιγοστές, μελέτες που έχουν δημοσιευθεί για τα επιδημιολογικά δεδομένα των ΑΕΕ στον ελληνικό πληθυσμό.

Τα ΑΕΕ στην Ελλάδα, πέρα από υψηλή επίπτωση και υψηλή θνησιμότητα, σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών εγκαταλείπουν νευρολογικό έλλειμμα καθώς και ελάττωση στην λειτουργικότητα και στην ικανότητα για αυτοεξυπηρέτηση και συμμετοχή στην κοινότητα. Το 31.1% των ασθενών που επιβίωσαν στον 1 χρόνο μετά το ΑΕΕ στη μελέτη του Αρκαδικού πληθυσμού, αδυνατούσε να αυτοεξυπηρετηθεί μερικά ή πλήρως και είχε ανάγκη είτε περιστασιακού είτε μόνιμου φροντιστή (Μέσου ή μεγάλου βαθμού αναπηρία, modified Rankin Scale, mRS 3-5), με το υπόλοιπο 68.9% είτε να μην εμφανίζει κανένα έλλειμμα είτε να είναι ικανό να αυτοεξυπηρετηθεί με κάποια βοηθήματα ή τροποποιήσεις, εμφανίζοντας δηλαδή καθόλου ή μικρού βαθμού αναπηρία (mRS 0-2)(15).

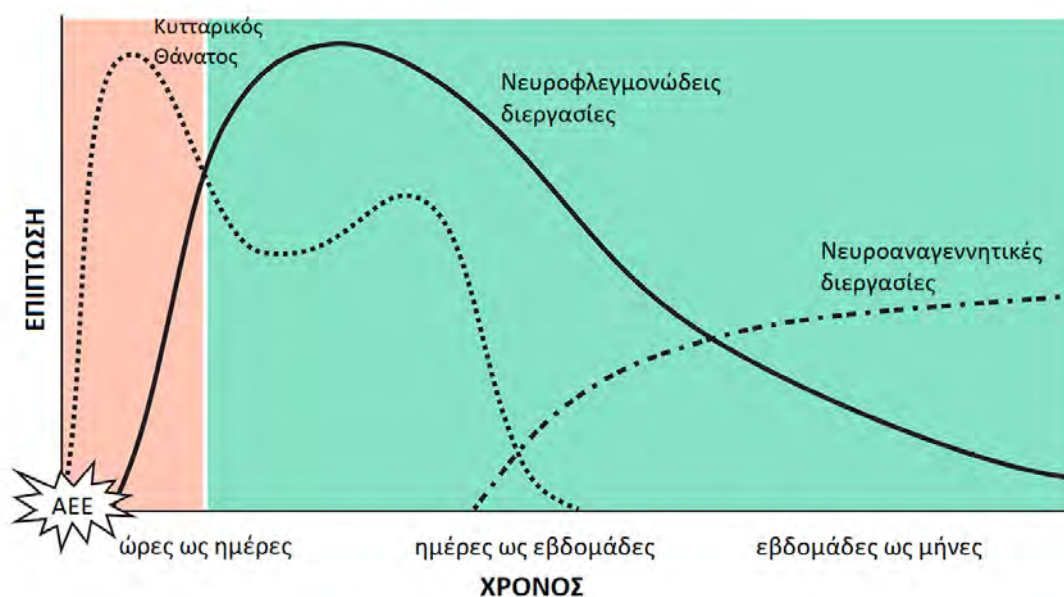
Σε κάθε περίπτωση, ακόμα και με τα περιορισμένα αυτά δεδομένα, καθίσταται σαφής η μεγάλη επίπτωση των ΑΕΕ στον γηράσκοντα ελληνικό πληθυσμό, και ελλείπει δεδομένων, μπορούμε να εξάγουμε ότι εξίσου μεγάλος είναι και ο αριθμός των ασθενών που θα εμφανίζουν κάποιου βαθμού αναπηρία λόγω ενός ΑΕΕ.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Το ΑΕΕ αποτελεί μια «επίθεση» στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και δημιουργεί αιφνιδίως ένα νευρολογικό έλλειμμα. Αυτό αρχίζει με κυτταρικό θάνατο λόγω ισχαιμίας. Έπειτα ακολουθεί τοπικό οίδημα και φλεγμονώδης ανοσολογική απάντηση η οποία μπορεί να προκαλέσει σημειολογία και από παρακείμενες δομές της βλάβης. Έτσι στην αρχική φάση της πορείας της νόσου, η σταδιακή νευρολογική ανάρρωση οφείλεται εν μέρει στην άρση ή την τροποποίηση των τοπικών παραγόντων και στην επιστροφή του διασωσμένου παρεγχύματος σε σχεδόν φυσιολογικούς ρυθμούς αιμάτωσης και μεταβολισμού, καθώς και στην ελάττωση της φλεγμονώδους διεργασίας. Παρ' όλη την καταστροφική δράση που έπεται του ΑΕΕ στο παρέγχυμα, σημειώνεται και έκκριση πολλών αυξητικών παραγόντων που δίνουν στον διασωσμένο υγιή ιστό καθώς και σε απομακρυσμένα κύτταρα του ΚΝΣ τη δυνατότητα να επιβιώσουν, να επιδιορθώσουν, και να δημιουργήσουν νέες συνδέσεις μεταξύ τους. Συνεπώς η διάσωση της περιοχής που δεν υπέστη άμεσα κυτταρικό θάνατο αλλά υπέστη βλάβες τόσο μέσω υποάρδευσης, όσο και μέσω φλεγμονώδους και μεταβολικού στρες, αποτελεί έναν πολύ σημαντικό παράγοντα στην οξεία και υποξεία ανάρρωση. Αυτή προχωρά με ένα σχετικά γραμμικό ρυθμό για τις πρώτες εβδομάδες μετά το ΑΕΕ(16,17).

Όμως η ανάρρωση από ένα ΑΕΕ είναι μια μακρά διαδικασία και οι ασθενείς συνεχίζουν να παρουσιάζουν βελτίωση στην κλινική τους εικόνα για πολλούς μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά το συμβάν. Αυτό γίνεται χάρη στη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου, δηλαδή την ικανότητά του να αναδιοργανώνεται λειτουργικά και ανατομικά με αργό ρυθμό και να προσαρμόζεται στις απαιτήσεις που παρουσιάζονται μέσω των προσλαμβανόμενων ερεθισμάτων. Η διαδικασία αυτή είναι πιο αργή και πρακτικά συνοδεύει τον ασθενή για το υπόλοιπο της ζωής του, εφ' όσον το ΑΕΕ του έχει αφήσει ένα μόνιμο νευρολογικό έλλειμμα(18–20).

Έτσι, όσον αφορά την ανάρρωση του ασθενούς, μετά τον κυτταρικό θάνατο έχουμε σταδιακά την έναρξη, κορύφωση και περιορισμό των νευροφλεγμονωδών διεργασιών σε βάθος ημερών έως και εβδομάδων, ενώ από σχετικά νωρίς παράλληλα αρχίζουν οι νευροαναγεννητικές διεργασίες που θα διαρκέσουν έως και χρόνια και θα συνοδεύσουν την λειτουργική ανάρρωση του ασθενούς στην χρόνια πορεία του μετά το ΑΕΕ (Εικόνα 1)(21).



ΕΙΚΟΝΑ 1 : Ανατυπωμένη μετάφραση από: Roth, S. & Liesz, A. Stroke research at the crossroads - where are we heading? *Swiss Med. Wkly.* **146**, w14329 (2016), Figure 1.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Για την αξιολόγηση του νευρολογικού ελλείμματος ενός ασθενούς που υπέστη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπάρχουν ποικίλα κλινικά εργαλεία τα οποία μπορεί να μετρούν το νευρολογικό έλλειμμα (π.χ. ημιπάρεση, αφασία), την ικανότητα πραγματοποίησης μιας συγκεκριμένης δεξιότητας (π.χ. βάδιση, φαγητό, πλύσιμο), την απώλεια της λειτουργίας στα πλαίσια ενός ρόλου (π.χ. δουλειά, φροντίδα παιδιών) ή την γενική ποιότητα ζωής. Με βάση την International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) – Διεθνή Ταξινόμηση της Λειτουργικότητας, της Αναπηρίας και της Υγείας του WHO, γνωρίζουμε ότι μια πάθηση σαν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί να επηρεάσει όλους τους τομείς της ζωής του ασθενούς και συνεπώς πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στο πως θα χρησιμοποιηθούν τα μέσα αξιολόγησης ώστε να μπορεί να καταστεί δυνατή μια ακριβής καταγραφή της κατάστασής του(22).

Τα κλινικά αυτά εργαλεία φαίνεται να μη χρησιμοποιούνται με ομοιογενή κριτήρια στην βιβλιογραφία, και αυτή η ασυνέπεια μειώνει και την δυνατότητα μετάφρασης των αποτελεσμάτων των μελετών σε ασφαλή κλινική πρακτική. Με δεδομένο ότι κάθε κλίμακα εστιάζει σε διαφορετικά κομμάτια της συνολικής κλινικής εικόνας του ασθενούς, αλλά και με διαφορά στην ευαισθησία και την ειδικότητα, καθώς και στην ευχέρεια χρήσης στην κλινική πράξη, ο κλινικός ερευνητής καλείται

να επιλέξει ένα μόνο εργαλείο για να περιγράψει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (primary endpoint) της έρευνας. Καλείται λοιπόν να επιλέξει το «καταλληλότερο», αλλά και πάλι ανεπαρκές εργαλείο για να περιγράψει την ανάρρωση του ασθενούς, μια διαδικασία πολύπλευρη, δυναμική και διαρκή(23).

Από τα ανωτέρω γίνεται προφανής η ανάγκη για καλή γνώση του τι αντιπροσωπεύει το κάθε κλινικό εργαλείο και ποια είναι η θέση του στην κλινική και την ερευνητική διαδικασία, ώστε να καταλήξουμε σε όσον το δυνατό πιο συνεπή βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία να μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους με κοινή βάση(24).

ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Οι πλέον χρησιμοποιούμενες κλίμακες στις μελέτες των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων για την καταγραφή της λειτουργικής έκβασης είναι κατά σειρά ελαττούμενης συχνότητας η modified Rankin Scale (mRS - 64.3%), ο Δείκτης Barthel για τις καθημερινές δραστηριότητες διαβίωσης (Barthel ADL Index - 40.5%), και η National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS - 27.8)(25). Συνολικά, οι τρεις αυτές κλίμακες χρησιμοποιούνται για περισσότερο από τα ¾ των συνολικών πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων των σύγχρονων μελετών οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΕΙΚΟΝΑ 2)(4).



ΕΙΚΟΝΑ 2 : Ανατυπωμένη μετάφραση από : Quinn, T. J., Langhorne, P. & Stott, D. J. Barthel index for stroke trials: Development, properties, and application. *Stroke* 42, 1146–1151 (2011), Figure 2.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE

Η NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) είναι μια κλίμακα 15 σημείων, με τελικό σκορ 0-42 και στόχος της είναι η ποσοτικοποίηση των βασικών σημείων της νευρολογικής εξέτασης, είναι ευρέως διαδεδομένη τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πρακτική και αποτελεί δείκτη της βαρύτητας του ΑΕΕ και συνεπώς του συνοδού νευρολογικού ελλείμματος. Η χρήση της στην έρευνα είναι εκτεταμένη σε μελέτες οξέων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων για τη σύγκριση παρεμβάσεων ή για την προβλεπτική της ικανότητα όσον αφορά την έκβαση του ασθενούς, αλλά υστερεί ως προς την εγκυρότητά της για την παρακολούθηση της λειτουργικής έκβασης στον ασθενή με χρόνια ΑΕΕ και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως καταληκτικό σημείο σε μελέτες χρόνιων εγκεφαλικών επεισοδίων(26,27).

MODIFIED RANKIN SCALE

Η mRS (modified Rankin Scale – Τροποποιημένη κλίμακα Rankin) κατασκευάστηκε το 1957 για την αξιολόγηση της έκβασης των ΑΕΕ, και τροποποιήθηκε στην παρούσα μορφή της το 1988, και έκτοτε χρησιμοποιείται εκτενώς για την αξιολόγηση της συνολικής αναπηρίας μετά από ΑΕΕ . Η mRS επιχειρεί να αξιολογήσει την λειτουργική ανεξαρτησία του ασθενούς , μέσα από τα κριτήρια της ICF, κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε 7 βαθμίδες: 0 (κανένα απολύτως σύμπτωμα) ως το 5 (βαριά αναπηρία, ασθενής κατακεκλιμένος που χρήζει συνεχούς επίβλεψης και φροντίδας), με το 6 να υποδηλώνει το θάνατο του ασθενούς.

Βαθμίδα mRS	Κλινική Εικόνα Ασθενούς
0	Κανένα Σύμπτωμα
1	Καμία Αναπηρία , παρά την ύπαρξη συμπτωμάτων - Μπορεί να πραγματοποιήσει όλες τις συνήθεις δραστηριότητες και υποχρεώσεις
2	Ήπια Αναπηρία - Δεν μπορεί να πραγματοποιήσει όλες τις δραστηριότητες που έκανε προ εγκεφαλικού, αλλά μπορεί να φροντίσει τον εαυτό του χωρίς βοήθεια ετέρου προσώπου
3	Μέτρια Αναπηρία - Χρήζει βοήθειας, αλλά μπορεί να μετακινηθεί αυτόνομα
4	Μέτρια – Σοβαρή Αναπηρία - Δεν μπορεί να μετακινηθεί χωρίς βοήθεια, δεν μπορεί να φροντίσει τις σωματικές ανάγκες του μόνος του
5	Βαριά Αναπηρία - Κατακεκλιμένος, ακράτεια σωματικών αναγκών, ανάγκη διαρκούς φροντίδας και επίβλεψης καθ' όλο το 24ωρο
6	Θάνατος

Πίνακας 1: Οι Βαθμίδες της modified Rankin Scale

Λόγω των «μεγάλων» κατηγοριών, ακόμα και μεταβολή της κλινικής εικόνας κατά 1 βαθμό θεωρείται κλινικά σημαντική. Η χρήση βοηθητικών συσκευών επιτρέπεται από τον ανεξάρτητο ασθενή, αλλά η βοήθεια ετέρου προσώπου, έστω και μικρή, καθιστά τον ασθενή ως εξαρτώμενο. Συνεπώς, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να υπάρχει αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, τόσο όταν αυτά συλλέγονται από διαφορετικούς εξεταστές, αλλά και όταν συλλέγονται από διαφορετικούς ασθενείς ή σε διαφορετικούς χρόνους(28,29). Για να επιτευχθεί η ακρίβεια αυτή στη συλλογή των δεδομένων έχουν προταθεί συγκεκριμένα κριτήρια για κάθε βαθμίδα της κλίμακας, με διαχωριστικά σημεία για τις αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, καθώς και δομημένη συνέντευξη(30,31). Η εξ αποστάσεως καταγραφή της τροποποιημένης κλίμακας Rankin, ιδίως δια της τηλεφωνικής συνέντευξης είναι ένας αξιόπιστος τρόπος καταγραφής και γι' αυτό χρησιμοποιείται εκτενώς για την αξιολόγηση μεγάλων αριθμών ασθενών σε μελέτες αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων(32,33). Επίσης, έτερο πρόσωπο, συνήθως ο φροντιστής, μπορεί με αξιόπιστο τρόπο να απαντήσει σε ερωτήσεις για την καταγραφή της mRS, χωρίς να μειώνεται η ακρίβεια των αποτελεσμάτων σε σχέση με την απ' ευθείας ερώτηση του ίδιου του ασθενούς(34).

Η mRS αποτελεί πολύ ευαίσθητο δείκτη ως προς τη συνολική αναπηρία γιατί μπορεί να διακρίνει και αλλαγές που οφείλονται στην ψυχική σφαίρα, και ειδικά μπορεί να διακρίνει καλά τις διαφορές μεταξύ ήπιας και μετρίου βαθμού, αναπηρίας λόγω του σχετικά μικρού φαινομένου οροφής (ceiling effect) (όταν η διακύμανση μιας εξαρτημένης μεταβλητής παύει να είναι μετρήσιμη μετά από ένα σημείο). Παρ' όλα αυτά, η mRS δεν είναι χρήσιμη όταν η μεταβολή ερευνάται σε μικρό χρονικό διάστημα (π.χ. εισαγωγή-εξιτήριο από μονάδα οξείας νοσηλείας) γιατί δεν λαμβάνονται υπ' όψιν μικρές βελτιώσεις ως προς το λειτουργικό έλλειμμα(22).

Συχνή πρακτική, κυρίως στις έρευνες οξέων ΑΕΕ, είναι η διχοτόμηση της κλίμακας, με τους ασθενείς που κατηγοριοποιούνται ως 0,1 και 2 να θεωρούνται ανεξάρτητοι, και τους ασθενείς στις βαθμίδες 3, 4 και 5 να χαρακτηρίζονται ως εξαρτώμενοι (6=θάνατος). Έτσι η κλίμακα δίνεται δυαδική με την έκβαση να χαρακτηρίζεται ως ευνοϊκή ή δυσμενής. Η διχοτόμηση της mRS εξυπηρετεί την κατασκευή προβλεπτικών μοντέλων, αφού η πρόβλεψη μπορεί να εκφρασθεί ως πιθανότητα του ενός εκ των 2 αποτελεσμάτων, ενώ στην διαβαθμισμένη κλίμακα αναγκαστικά η πρόβλεψη αντιστοιχεί σε διακύμανση. Αν και αυτή είναι μια διάκριση που αναδεικνύει την κλινική σημασία της μετάβασης από την εξαρτώμενη στην ελεύθερη διαβίωση, προκαλεί περαιτέρω μείωση στην ήδη χαμηλή ειδικότητα της κλίμακας, και γι' αυτό προτείνεται η χρήση του πλήρους εύρους των βαθμίδων, τουλάχιστον στις μελέτες οξέων ΑΕΕ

Η χαμηλή ειδικότητα της mRS οφείλεται στο ότι δεν διακρίνει τον τύπο ή το μέγεθος του ελλείμματος που προκαλεί την αναπηρία. Έτσι, ακόμα κ ένας ασθενής με πολύ μικρό κινητικό έλλειμμα, μπορεί να είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενος λόγω κάποιας αφασικής διαταραχής ή κάποιας ημιανοψίας. Επίσης σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η mRS πάσχει περισσότερο από

φαινόμενο εδάφους (floor effect) αφού ειδικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ της βαριάς και πολύ βαριάς αναπηρίας (βαθμίδες 4 και 5)(24,35).

BARTHEL ACTIVITIES OF DAILY LIVING INDEX (ADL)

Ο δείκτης Barthel, παρουσιάστηκε το 1965 ως μια κλίμακα 10 σημείων για την αξιολόγηση της δραστηριότητας που αφορά σε αυτοεξυπηρέτηση και ικανότητα μετακίνησης. Αποτελεί την πλέον χρησιμοποιούμενη κλίμακα αξιολόγησης της λειτουργικής έκβασης στο χρόνιο αγγειακό εγκεφαλικό(5). Η κλίμακα βαθμονομείται από το 0 ως το 100, με μεγαλύτερα σκορ να δείχνουν μεγαλύτερο βαθμό ανεξαρτησίας στις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης(36). Το όριο της «ανεξαρτησίας» (έστω και μερικής) τοποθετείται από πολλούς συγγραφείς στο 60, με <60 ο ασθενής να θεωρείται σημαντικά εξαρτώμενος ως προς τις καθημερινές δραστηριότητες, παρ' όλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένος κοινώς αποδεκτός σκορ για τη διάκριση μεταξύ εξαρτώμενου και μη εξαρτώμενου ατόμου, αφού άλλοι το τοποθετούν στο ακόμη και στο 80(4). Στην κλασική της μορφή η κλίμακα προϋποθέτει την παρατήρηση και αξιολόγηση των ασθενών κατά την πραγματοποίηση των υποδεικνυόμενων δραστηριοτήτων, πέραν της διαχείρισης των κενώσεων του εντέρου και της κύστεως που μπορούν να ληφθούν μέσω ιστορικού. Οι δραστηριότητες που αξιολογεί ο δείκτης Barthel απεικονίζονται στον πίνακα 2.

Για την χρήση της κλίμακας δεν υπάρχει κάποιος επίσημος φορέας εκπαίδευσης και συνεπώς είναι φρόνιμο να ακολουθείται η κλίμακα όπως είναι διατυπωμένη. Παρ' όλα αυτά ο δείκτης Barthel φαίνεται να έχει πολύ καλή αξιοπιστία τόσο μεταξύ των παρατηρητών για τον ίδιο ασθενή, όσο και μεταξύ των διάφορων αντικειμένων από τον ίδιο παρατηρητή(29). Επίσης, η καταγραφή της κλίμακας Barthel μπορεί να γίνει και από απόσταση, μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης με τον ίδιο τον ασθενή ή με τον φροντιστή χωρίς σημαντική απώλεια στην αξιοπιστία και την ακρίβεια της μέτρησης(37,38), ενώ όταν συνυπάρχουν και ελλείμματα στις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, ψυχικά νοσήματα ή μεγάλη ηλικία, η συνέντευξη με το φροντιστή φαίνεται να αποδίδει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα από την αναφορά του ίδιου του ασθενούς(35).

Ο δείκτης Barthel δεν είναι πολύ ευαίσθητος ως προς την καταγραφή αλλαγών κοντά στις πολύ υψηλές τιμές του. Αυτό το φαινόμενο οροφής (ceiling effect) μειώνει τη χρησιμότητα του δείκτη για την καταγραφή της πορείας των ασθενών με μικρής βαρύτητας εγκεφαλικά. Σε επίσης σημαντικό βαθμό, υστερεί και στη διάκριση μεταξύ των ασθενών με πολύ χαμηλά σκορ, παρουσιάζοντας δηλαδή και φαινόμενο εδάφους (floor effect)(39).

BARTHEL INDEX	Με Βοήθεια	Ανεξάρτητα
1. Σίτιση (εάν η τροφή χρειάζεται να τεμαχιστεί - βοήθεια) - Αναγκάζεστε να τεμαχίσετε ή να πολτοποιήσετε το φαγητό σας?	5	10
2. Μετακίνηση από την αναπηρική καρέκλα στο κρεβάτι και επιστροφή (περιλαμβάνοντας το κάθισμα στο κρεβάτι) - Χρειάζεστε βοήθεια για την μετακίνησή σας από το κρεβάτι σε καρέκλα/αμαξίδιο?	5-10	15
3. Ατομική υγιεινή (πλύσιμο προσώπου, χτένισμα μαλλιών, ξύρισμα, καθάρισμα δοντιών) - Χρειάζεστε βοήθεια στην ατομική υγιεινή σας, δηλαδή πλύσιμο προσώπου, πλύσιμο δοντιών, ξύρισμα κλπ?	0	5
4. Καταφέρνει να κάνει την τουαλέτα (βγάλσιμο ρούχων, σφούγγισμα, πλύσιμο) - Μπορείτε να πάτε μόνος/μόνη για τις ανάγκες σας στην τουαλέτα, ή χρειάζεστε βοήθεια?	5	10
5. Λουτρό μόνος του - Μπορείτε να κάντε μπάνιο/ντουζ μόνος/μόνη σας?	0	5
6. Περπάτημα σε επίπεδη επιφάνεια (ή εάν είναι ανίκανος να περπατήσει, να κινήσει την αναπηρική καρέκλα) - Μπορείτε να περπατήσετε μόνος/μόνη σας ή χρειάζεται και έτερο πρόσωπο για βοήθεια? - Μπορείτε να μετακινηθείτε μόνος σας με το αμαξίδιο ή χρειάζεστε βοήθεια?	10 0*	15 5*
7. Ανέβασμα ή κατέβασμα σκαλοπατιών - Μπορείτε να ανεβοκατεβείτε σκαλοπάτια?	5	10
8. Ντύσιμο (περιλαμβάνοντας το δέσιμο των παπουτσιών, το κούμπωμα του φερμουάρ) - Χρειάζεστε βοήθεια στο καθημερινό ντύσιμο ή για να φορέσετε τα παπούτσια σας?	5	10
9. Έλεγχος των εντέρων - Ελέγχετε πλήρως τις κενώσεις του εντέρου σας, έχετε απώλειες ή χρησιμοποιείτε κάποια βοήθεια? Αν υπάρχουν απώλειες, πόσο συχνά?	5	10
10. Έλεγχος της κύστης - Ελέγχετε πλήρως την ούρησή σας, υπάρχουν απώλειες ή χρειάζεστε κάποια βοήθεια? Αν υπάρχουν απώλειες, πόσο συχνές είναι?	5	10

Πίνακας 2: Τα 10 αντικείμενα του Δείκτη Barthel για τις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης (BI) [Άδεια από: Μ.Σγάντζος και συν.]

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

Στο βιβλιογραφικό κομμάτι της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής έγινε μια προσπάθεια για ανίχνευση παραγόντων, που μπορεί να επηρεάζουν την χρόνια λειτουργική έκβαση του ασθενούς. Λόγω της περιπλοκότητας της πάθησης, της ανάγκης για μακροχρόνια νοσηλεία σε διάφορες δομές υγείας αλλά και της αλληλοεπικάλυψης ως προς την αιτιοπαθογένεια των συμπαραμαρτούντων νοσημάτων των ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά συμβάντα, είναι δυσχερής η ταυτοποίηση των σημαντικών παραγόντων.

Η πλειονότητα των μελετών έχει ως στόχο την αξιολόγηση της ικανότητας ενός δείκτη να προβλέψει τη λειτουργική έκβαση, αφού η προβλεπτική ικανότητα είναι υψίστης κλινικής σημασίας για την καθοδήγηση της αποκατάστασης των ασθενών. Έτσι, ο μεγαλύτερος όγκος των μελετών δεν αναζητά και αξιολογεί τροποποιήσιμους παράγοντες, αλλά αναζητεί την προβλεπτική ικανότητα κάποιων άμεσα μετρήσιμων δεικτών. Συνεπώς έγινε προσπάθεια να βρεθούν παράγοντες οι οποίοι να επιδρούν ανεξάρτητα στην χρόνια έκβαση.

Γίνεται έτσι κατανοητό ότι πρέπει να μελετηθεί κάθε παράγοντας που επηρεάζει την έκβαση, τόσο μόνος του όσο και σε αλληλεπίδραση με τους υπόλοιπους, καθώς η τροποποίηση των παραγόντων αυτών μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της λειτουργικής έκβασης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο(22,25,40).

Ηλικία

Η κλασική γνώση, προερχόμενη από έναν μεγάλο αριθμό παλαιότερων εργασιών, φαίνεται να συσχετίζει αρνητικά την ηλικία με το λειτουργικό αποτέλεσμα(41–46). Παρ' όλα αυτά, από τότε ακόμα, ο τρόπος και ο χρόνος μέτρησης της λειτουργικής έκβασης, φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη συσχέτιση αυτή(47). Έτσι, ενώ ακόμα και συστηματικές ανασκοπήσεις φαίνεται να δείχνουν ότι η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίζεται με χειρότερο λειτουργικό αποτέλεσμα(48), όσο τοποθετούμε την αξιολόγηση πιο μακριά από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει λιγότερο σημαντικά τη μακροχρόνια λειτουργική έκβαση(49,50). Η ηλικία, τέλος, είναι δύσκολο να αποσχιστεί στις μετρήσεις, από τον όγκο των συμπαραμαρτούντων νοσημάτων και παραγόντων που συσσωρεύονται με τα χρόνια(51). Η επίδραση που φαίνεται να έχει η ηλικία στη λειτουργική φαίνεται να μειώνεται όσο αφαιρούμε από την εξίσωση τις διάφορες χρόνιες νόσους, διατηρώντας παρ' όλα αυτά τη στατιστική της σημαντικότητα(48,51–53).

Φύλο

Διάφορες μελέτες φαίνεται να αναδεικνύουν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χειρότερη λειτουργική έκβαση μετά από ένα εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο(54–56). Παρ' όλα αυτά, ο πραγματικός παράγοντας που οδηγεί σε αυτή τη στατιστική συσχέτιση δεν έχει ταυτοποιηθεί, με διάφορες προτάσεις να έχουν γίνει, όπως η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης και η λήψη αντικαταθλιπτικών στις γυναίκες που επιβιώνουν από ένα εγκεφαλικό(57), καθώς και χειρότερα σκορ των γυναικών στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μετά το εγκεφαλικό σε σχέση με τους άρρενες ασθενείς(58).

Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Με τις μελέτες που να απεικονίζουν την πρόσβαση των κατοίκων της Ελλάδας σε υπηρεσίες αποκατάστασης να είναι πρακτικά ανύπαρκτες, θα αναγκαστούμε να εξάγουμε τα συμπεράσματα για τον κοινωνικο-οικονομικό παράγοντα μέσα από μια άτυπη σύγκριση με τα υπάρχοντα δεδομένα, τα οποία προέρχονται κυρίως από άλλες χώρες και τις μειονότητες που κατοικούν εκεί, καθώς και το δικό τους σύστημα ασφάλισης και πρόσβασης στις ιατρικές υπηρεσίες οξείας και μακροχρόνιας θεραπείας και αποκατάστασης. Οι παράγοντες που φαίνεται να αξιολογούνται συνήθως είναι η πρόσβαση σε οξεία νοσηλεία και σε μακροχρόνια αποκατάσταση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η οικονομική κατάσταση του ασθενούς, μορφωτικό επίπεδο, η εργασία του ασθενούς και ο τύπος της ασφάλισης υγείας (59,60). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με τριτοβάθμια εκπαίδευση φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερο χρόνιο λειτουργικό αποτέλεσμα από αυτούς που σταμάτησαν την εκπαίδευση στα 18 έτη ή νωρίτερα(61–63), ενώ σε μια μελέτη που μελετήθηκε αμιγώς η έκβαση της κίνησης του ασθενούς, η μόρφωση δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά(64). Σε μια μελέτη, οι ασθενείς που εργαζόταν σε χειρωνακτικού τύπου επάγγελμα προ του αγγειακού εγκεφαλικού συμβάντος εμφάνισαν σε μεγαλύτερο βαθμό γνωσιακές διαταραχές και συνεπώς ήταν λιγότερο ανεξάρτητοι από αυτούς που εργαζόταν σε μη-χειρωνακτικά επαγγέλματα(65), ενώ σε μια άλλη, οι εργαζόμενοι είχαν καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα από τους άνεργους(61). Ανάλογα με τον τόπο διεξαγωγής της μελέτης και τον τύπο και αριθμό των συμπεριλαμβανόμενων κέντρων στην έρευνα, η ασφαλιστική ικανότητα και το οικονομικό υπόβαθρο των ασθενών φαίνεται να επηρεάζει ή όχι το λειτουργικό αποτέλεσμα(64,66). Στο Ηνωμένο Βασίλειο για παράδειγμα, παρ' όλο που παρουσιάζονται διαφορές στον τύπο της περίθαλψης, τόσο οξέως όσο και μακροχρόνια, ανάλογα με το κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο, αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη μακροχρόνια λειτουργική έκβαση(67), με παρόμοια δεδομένα να προκύπτουν και από την Ολλανδία(68). Στις

Ηνωμένες Πολιτείες παρατηρούμε μεγάλες διαφορές στην πρόσβαση σε ιατρικές υπηρεσίες μετά το οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίες μεταφράζονται και σε σημαντική μείωση της λειτουργικής έκβασης για τους ασθενείς με χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο(69). Η μακροχρόνια λειτουργική έκβαση με βάση τα δημογραφικά, κοινωνικά και οικονομικά κριτήρια είναι ένα θέμα που δεν έχει αναζητηθεί ιδιαίτερα, με τη βιβλιογραφία να περιορίζεται σε μικρό αριθμό μελετών και σε χρόνο επανεξέτασης των ασθενών συνήθως 3 μήνες με μέγιστο τους 6-12 μήνες. Συνεπώς παρ' όλο που παρατηρούνται διάφορες τάσεις, είναι πολύ δύσκολο να εξάγουμε συμπεράσματα τόσο για την Ελληνική πραγματικότητα όσο και για την μακροχρόνια λειτουργική έκβαση πέραν των 12 μηνών.

Παρουσία και τύπος υποστηρικτικού περιβάλλοντος

Η παρουσία του συντρόφου ως φροντιστή, ήδη από το 1999 φαίνεται να προβλέπει καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα(44), ενώ νεότερη μελέτη φαίνεται να δείχνει ότι όταν το ρόλο του φροντιστή αναλαμβάνει ο σύντροφος, τότε έχουμε καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα σε σχέση με την ανάληψη της φροντίδας από έναν φροντιστή της κοινωνικής υπηρεσίας(70). Ο τύπος του φροντιστή επηρεάζει σημαντικά την έκβαση της αποκατάστασης του ασθενούς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο(71). Σε παρόμοιο συμπέρασμα καταλήγει και μια Ελληνική μελέτη, με τους ασθενείς με ισχυρό υποστηρικτικό δίκτυο να δείχνουν καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα(72).

Τύπος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Ο τύπος του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επηρεάζει σημαντικά κάθε παράγοντα που αφορά την έκβαση του ασθενούς. Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά φαίνεται να εμφανίζονται με πιο επιβαρυσμένη κλινική εικόνα από τα ισχαιμικά, αλλά παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση στην αποκατάσταση(46). Έτσι ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά παρόμοιας αρχικής βαρύτητας, τείνουν να έχουν καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα αν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι αιμορραγικό σε σχέση με το να ήταν ισχαιμικό.(73–75). Παράλληλα, οι ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία παρουσιάστηκαν με χειρότερη κλινική εικόνα και ανέκτησαν σε μικρότερο βαθμό την ανεξαρτησία τους σε σχέση με τις ενδοεγκεφαλικές βλάβες (ισχαιμικές ή αιμορραγικές), αλλά φάνηκε να έχουν καλύτερη ποσοστιαία βελτίωση κατά την πορεία της αποκατάστασης(76,77).

Ανατομική θέση & Βαρύτητα του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου.

Η βαρύτητα του Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί γνωστό και σημαντικό αποφασιστικό παράγοντα για το λειτουργικό αποτέλεσμα του ασθενούς(46,78). Τόσο η ανατομική θέση της βλάβης όσο και η έκτασή της, φαίνεται να επηρεάζουν τη βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου (79–81). τα γνωσιακά ελλείμματα των ασθενών(82), και συνεπώς την τελική λειτουργική έκβαση του χρόνιου ασθενή με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο .Παρ' όλα αυτά, το ημισφαίριο της αγγειακής βλάβης δεν φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης χειρότερης ή καλύτερης μακροχρόνιας λειτουργικής έκβασης(83).

Θεραπεία οξείας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων ενδοφλεβίως στην οξεία φάση του αγγειακού επεισοδίου έχει φανεί ότι προδιαθέτει σε καλύτερη λειτουργική έκβαση των ασθενών, μέχρι και ένα χρόνο μετά το επεισόδιο(84). Ομοίως έχει φανεί και ότι η ενδαγγειακή θρομβόλυση, μόνη της(85), ή σε συνδυασμό με την χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής, φαίνεται να προδιαθέτουν σε βελτιωμένη λειτουργικότητα του ασθενούς στους 3 μήνες (86). Παρ' όλο που και οι δυο θεραπείες φαίνεται να υπερτερούν την κλασσικής συντηρητικής υποστηρικτικής θεραπευτικής προσέγγισης, καμιά εκ των δύο δεν υπερτερεί της άλλης, και η ποιότητα και ποσότητα των μελετών στη βιβλιογραφία δεν μας επιτρέπει να εξάγουμε ασφαλές συμπέρασμα(87). Συνεπώς υπάρχει και η άποψη ότι οι ανωτέρω θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν υπερτερούν της κλασσικής θεραπείας, όσον αφορά στο μακροχρόνιο λειτουργικό αποτέλεσμα(88).

Παθήσεις προ του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Αναφέρεται μια σωρεία επιβαρυντικών χρόνιων παθήσεων που μπορεί να επηρεάζουν την μακροχρόνια λειτουργική κατάσταση του ασθενούς(89), με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II να αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα(90). Χρόνιος κακός έλεγχος της γλυκόζης αίματος πριν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (μέσω μέτρησης της HbA1c) φαίνεται να προδιαθέτει σε χειρότερο λειτουργικό αποτέλεσμα(91), ακόμα και σε ασθενείς χωρίς διεγνωσμένο διαβήτη(92). Καμιά εκ των άλλων χρόνιων παθήσεων δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης κακού

αποτελέσματος, αλλά όταν αθροίζονται τότε το αποτέλεσμα τους γίνεται στατιστικά σημαντικό(51,89).

Παθήσεις & Επιπλοκές μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Η πνευμονία μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη κλινική εικόνα κατά την έξοδο από την οξεία νοσηλεία(93), την επανείσοδο των ασθενών για οξείες και επείγουσες νοσηλείες(94), καθώς και την αύξηση του κινδύνου για ένα πλήθος άλλων επιπλοκών(95). Παρ' όλα αυτά λείπει από τη βιβλιογραφία κάποια μελέτη που να συσχετίζει άμεσα την μετά-συμβαντική πνευμονία με την λειτουργική έκβαση του χρόνιου ασθενή με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο(96).

Οι επιληπτικές κρίσεις μετά από ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να αποτελούν μια σημαντική επιπλοκή που αποτελεί σημαντικό πρόβλημα διότι είναι απρόβλεπτες, θέτουν διαφοροδιαγνωστικά διλήμματα, και η φαρμακευτική αντιμετώπισή τους μπορεί να έχει πολλές παρενέργειες στον ασθενή(97,98). Παρ' όλα αυτά, η αρνητική επίδρασή τους στο μακροχρόνιο αποτέλεσμα της αποκατάστασης δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με κάποια μεγάλη και αξιόπιστη μελέτη (99).

Οι διαταραχές της αναπνοής στο ύπνο φαίνεται να προδιαθέτουν σε χειρότερη λειτουργική έκβαση των ασθενών, στους 3 μήνες, αλλά όχι στους 6 μήνες, γεγονός που αναδεικνύει μόνο την καθυστέρηση της αποκατάστασης(100). Άλλες μελέτες φαίνεται να αναδεικνύουν τον αρνητικό ρόλο της υποξίας κατά τον ύπνο, αλλά είτε δεν ελέγχουν τη μακροχρόνια έκβαση ή δεν ταυτοποιούν την ανεξάρτητη πρόβλεψη του κάθε παράγοντα(89).

Η οστεοπόρωση, όπως αναδεικνύεται από τη μέτρηση οστικής πυκνότητας στην οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κακού λειτουργικού αποτελέσματος(101).

Σημαντικός παράγοντας για την καλή λειτουργική έκβαση είναι η αποφυγή των επιπλοκών λόγω ακινητοποίησης, όπως τα έλκη πίεσης, και οι αρθρικές συγκάμψεις, οι οποίες τείνουν να μειώνουν την ικανότητα του ασθενούς να αυτοεξυπηρετηθεί σε βάθος χρόνου(102).

Τέλος, η σαρκοπενία οφειλόμενη σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να εμφανίζεται ως παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την έκβαση, αλλά ακόμα δεν έχει γίνει εκτενής έρευνα ώστε να ποσοτικοποιήσει το αποτέλεσμα αυτής(103).

Παρουσία ετερόπλευρης παραμέλησης, αφασίας & δυσκαταποσίας

Το σύνδρομο ετερόπλευρης παραμέλησης αποτελεί πρόβλημα για την πορεία της αποκατάστασης του ασθενούς και επηρεάζει αρνητικά τη μακροχρόνια λειτουργική έκβαση του ασθενούς (104)(105) (106). Οι αφασικές διαταραχές φαίνεται να επηρεάζουν επίσης αρνητικά τη λειτουργική έκβαση των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τόσο σε συνδυασμό με σύνδρομο παραμέλησης(107)(108), όσο και ως ανεξάρτητος παράγοντας (109). Επίσης οι διάφοροι τύποι και βαρύτητες των αφασικών διαταραχών τροποποιούν τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας και επηρεάζουν σε διαφορετικούς βαθμούς την έκβαση(110). Επίσης, η ύπαρξη δυσκαταποσίας αποτελεί ξεχωριστό επιβαρυντικό παράγοντα της πρόγνωσης της λειτουργικής έκβασης(111,112), αφού εκτός από δυσχέρεια στην καθημερινότητα, αυξάνεται και ο κίνδυνος επιπλοκών στην πορεία της αποκατάστασης(113).

Κόπωση, Καταθλιπτική διαταραχή και λήψη αντικαταθλιπτικής αγωγής

Η χρόνια κόπωση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια διακριτή οντότητα που αναφέρεται με πολύ μεγάλη συχνότητα από τους επιβιώσαντες με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μόνη της ή σε συνδυασμό με κατάθλιψη(114). Φαίνεται ότι η κόπωση μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σχετίζεται με χειρότερη λειτουργική έκβαση ακόμα και 10 έτη μετά το συμβάν(115).

Η κατάθλιψη μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι μια από τις πιο συχνές και καλύτερα μελετημένες μετασυμβαντικές επιπλοκές(116). Η εμφάνιση κατάθλιψης σχετίζεται με χειρότερη λειτουργική έκβαση του ασθενούς(117–119), τόσο αν εμφανιστεί κατά την οξεία νοσηλεία, είτε κατά την πορεία της αποκατάστασης(71,120). Επίσης, οι καταθλιπτικοί ασθενείς φαίνεται να αποκομίζουν ποσοστιαία μικρότερο λειτουργικό κέρδος από την αποκατάσταση(121). Η αντικαταθλιπτική αγωγή φαίνεται να μετριάξει το αρνητικό αποτέλεσμα της κατάθλιψης στο λειτουργικό αποτέλεσμα, με πιο μελετημένη τη φλουοξετίνη(122). Τόσο η φλουοξετίνη όσο και η σιταλοπράμη έχουν μελετηθεί και σε μη καταθλιπτικούς επιζώντες από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, και φαίνεται να βελτιώνουν το λειτουργικό αποτέλεσμα ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι κλινικά αποδεδειγμένης κατάθλιψης. Αυτό μας προσανατολίζει προς έναν άμεσο μηχανισμό μέσω της τροποποίησης των νευροδιαβιβαστών(123,124).

Χρόνος έναρξης της αποκατάστασης

Από το 2015 και μετά, με την έλευση της μεγαλύτερης πολυκεντρικής μελέτης ως προς το χρόνο έναρξης της αποκατάστασης (AVERT Trial), απεδείχθη ότι οι ασθενείς που κινητοποιούνται πολύ πρόωρα (<24 ώρες από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) φαίνεται, παραδόξως, να έχουν χειρότερο λειτουργικό αποτέλεσμα στους 3 μήνες σε σχέση με αυτούς που εκκίνησαν την κινητοποίηση μετά το πρώτο 24ωρο(125). Παρ' όλα αυτά, η δοσοεξαρτώμενη σχέση την κινητοποίησης με το λειτουργικό αποτέλεσμα μένει ακόμα ως ερώτημα προς διερεύνηση.

Στην άλλη άκρη του χρονικού φάσματος, η έναρξη της αποκατάστασης μετά τις 21 ημέρες έχει φανεί ότι σχετίζεται με χειρότερο λειτουργικό αποτέλεσμα(126), γεγονός που οριοθετεί ένα χρονικό παράθυρο για την έναρξη της αποκατάστασης, προς επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος.

Χρόνος διαμονής σε κέντρο αποκατάστασης ως νοσηλευόμενος και σύσταση του προγράμματος αποκατάστασης

Η νοσηλεία σε εξειδικευμένο κέντρο νευρολογικής αποκατάστασης φαίνεται να προδιαθέτει σε καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο(127). Η διαμονή ως νοσηλευόμενος σε κέντρο αποκατάστασης, όσο περισσότερο διαρκούσε, φάνηκε ότι βελτίωνε την πορεία των ασθενών που είχαν εισαχθεί με βαρύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ αντίθετα φαίνεται ότι οι ασθενείς με μέσης και μικρής βαρύτητας επεισόδια, παρουσίαζαν χειρότερα λειτουργικά αποτελέσματα με μακρύτερο χρόνο νοσηλείας(128). Παρομοίως, ο μικρότερος χρόνος νοσηλείας φαίνεται να μην επηρεάζει αρνητικά το λειτουργικό αποτέλεσμα, όταν ο ασθενής ακολούθησε επαρκώς το πρόγραμμα αποκατάστασης(129).

Όσον αφορά το πρόγραμμα αποκατάστασης, έχει αποδειχτεί ότι οι ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούν τουλάχιστον 3 ώρες την ημέρα, 5 φορές την εβδομάδα θεραπεία αποκατάστασης ώστε να αποκομίσουν το μεγαλύτερο κέρδος στη λειτουργικότητα(130). Παρ' όλα αυτά, η διάρκεια των καθημερινών θεραπειών, ακόμα και αν δεν φτάνει τις 3 ώρες(131), όπως και ο συνολικός αριθμός συνεδριών, με επιπλέον συνεδρίες το απόγευμα ή το σαββατοκύριακο, φαίνεται να σχετίζονται με βελτίωση του λειτουργικού αποτελέσματος, χωρίς να επηρεάζει τον χρόνο διαμονής στο κέντρο αποκατάστασης(132).

Φυσική δραστηριότητα και άσκηση

Έχει φανεί ότι η φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητα πριν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, προδιαθέτει σε καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα σε βάθος χρόνου(133,134). Ομοίως, η φυσική δραστηριότητα στην χρονική περίοδο σύντομα μετά το συμβάν φαίνεται να ωφελεί τη μακροχρόνια λειτουργικότητα του ασθενούς, με τους ασθενείς που περνούν περισσότερο χρόνο στο κρεβάτι τις πρώτες μέρες να εμφανίζουν χειρότερη λειτουργική έκβαση, ακόμα και μετά από το συνυπολογισμό των προδιαθεσικών παραγόντων(135)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η απάντηση στα κάτωθι ερωτήματα

- A. Συσχέτιση μεταξύ των τιμών της Τροποποιημένης Κλίμακας Rankin και του δείκτη Barthel 3 με 5 χρόνια μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- B. Τι ποσοστό των ασθενών μετέβη από ένα στάδιο εξάρτησης σε ένα άλλο με βάση την μεταβολή του σκορ της τροποποιημένης κλίμακας Rankin
- Γ. Μπορούμε μέσω της καταγραφής της τροποποιημένης κλίμακας Rankin 90 ημέρες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να προβλέψουμε την ανεξαρτησία σε καθημερινές δραστηριότητες 3 με 5 χρόνια μετά το ΑΕΕ, μέσω της καταγραφής του δείκτη Barthel;
- Δ. Μπορούμε μέσω της καταγραφής της τροποποιημένης κλίμακας 90 ημέρες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να προβλέψουμε το γενικό βαθμό αναπηρίας 3 με 5 χρόνια μετά το ΑΕΕ, μέσω της επανεξέτασης του σκορ του ασθενούς στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin;
- Ε. Ταυτοποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν σημαντικά την μακροχρόνια λειτουργική έκβαση και την ανεξαρτησία των ασθενών 3 με 5 χρόνια μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

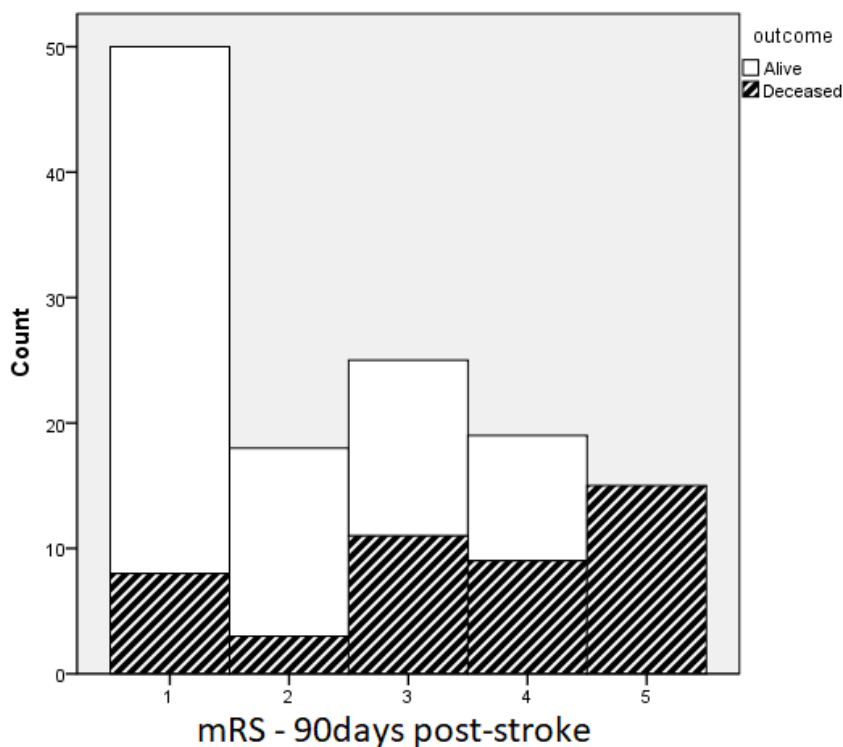
Πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική συνέντευξη με 167 ασθενείς και φροντιστές ασθενών που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο από τις 2/4/2013 ως τις 24/7/2016, ηλικίας μεγαλύτερης των 65, σύμφωνα με τα δεδομένα της βάσης δεδομένων εγκεφαλικών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Larissa Stroke Database - LASTRO data). Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Κριτήρια συμμετοχής του ασθενούς στην έρευνα ήταν η παρουσία νευρολογικού ελλείμματος οφειλόμενου στο ΑΕΕ κατά την επανεξέταση στις 90 ημέρες, και ο μηδενικός βαθμός αναπηρίας οποιασδήποτε αιτίας πριν το εγκεφαλικό. Η συναίνεση δόθηκε είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε από τον άμεσο φροντιστή, αν ο ασθενής δεν ήταν σε θέση λόγω βαριάς αναπηρίας. Η καταγραφή έγινε στα 3-5 χρόνια από το ΑΕΕ. Η συλλογή δεδομένων έγινε μόνο με συνέντευξη των φροντιστών των ασθενών για να διατηρηθεί η αξιοπιστία του τρόπου καταγραφής. Στην τηλεφωνική συνέντευξη, έγινε καταγραφή των σκορ των ασθενών στην modified Rankin Scale και στον Barthel Index for Activities of Daily Living. Αν ο ασθενής είχε αποβιώσει, γινόταν ερώτηση για την ημερομηνία θανάτου και καταγραφή αυτής και λάμβανε ένα σκορ 6 στην mRS. Η καταγραφή της mRS έγινε με μη-δομημένη συνέντευξη με καθοδηγούμενες ερωτήσεις βασισμένες στο SITS Open Rankin Guidance Document 21/05/2014 v1.0, και τα σκορ υπολογίστηκαν με βάση τις βαθμίδες του πίνακα 1. Η καταγραφή του δείκτη Barthel έγινε με συγκεκριμένες ερωτήσεις μία για κάθε ένα από τα δέκα αντικείμενα της κλίμακας, όπως αυτά απεικονίζονται στον πίνακα 2. Και στις δύο περιπτώσεις, ο αξιολογητής μπορούσε να κάνει διευκρινιστικές ερωτήσεις για την απόκτηση του πιο ακριβούς αποτελέσματος. Κάθε τηλεφωνική επικοινωνία διαρκούσε από 2 λεπτά σε περιπτώσεις που ο ασθενής είχε αποβιώσει, μέχρι 9 λεπτά για τις περιπτώσεις που χρειαζόταν επιπλέον διευκρινιστικές ερωτήσεις για την εξακρίβωση της κατάλληλης καταγραφής ή σε περιπτώσεις με δυσχέρεια στην επικοινωνία. Επιπλέον για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν η Ηλικία, Το φύλο, η ύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής, η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής, καθώς και το σκορ των ασθενών στην modified Rankin Scale όπως αυτό κατεγράφη στις 90 ημέρες μετά το ΑΕΕ, από την Larissa Stroke Database. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου PASW statistics 18 (18.0.0 Jul 30, 2009). Χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα στατιστικά τεστ: Kolmogorov-Smirnoff και Shapiro-Wilk tests για την αξιολόγηση της κανονικότητας των δεδομένων, Spearman's rho, Kendall's tau, Pearson's r για συσχέτιση, t-test για ανεξάρτητα δείγματα, πίνακες διπλής εισόδου, λογιστική παλινδρόμηση και γραμμική παλινδρόμηση. Ως όριο στατιστικά σημαντικής διαφοράς θεωρήθηκε το $p < .05$ ή 95% CI.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν τηλεφωνικές προσεγγίσεις σε 167 ασθενείς, εκ των οποίων δεν μπόρεσαν να βρεθούν οι 37 με βάση τα στοιχεία της βάσης δεδομένων και άλλοι 3 αρνήθηκαν να απαντήσουν στη σύντομη συνέντευξη. Από τους 127 ασθενείς (Άνδρες n=61, 48%, Γυναίκες n=66, 52% , Ηλικία 77.8, SD 7.4) που δέχθηκαν να πραγματοποιήσουν την συνέντευξη, οι 46 είχαν αποβιώσει (36.2%, Ηλικία 82.7, SD 6.4) οπότε έγινε καταγραφή στους υπόλοιπους 81 (63.8%, Ηλικία 75.2, SD 6.5). Όταν αναφερόμαστε σε ηλικία, πρόκειται για την ηλικία του ασθενούς όταν υπέστη το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η καταγραφή έγινε στα 3-5 χρόνια από το ΑΕΕ οπότε αυτό είναι και το εύρος στο οποίο αναφέρεται η χρονιότητα στην παρούσα μελέτη.

Αναλύοντας τον παράγοντα ηλικία, φαίνεται ότι οι ασθενείς που απεβίωσαν στο μεσοδιάστημα από το ΑΕΕ μέχρι την έρευνα, ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία κατά 7,5 χρόνια [Independent t test $t(94.703)=-6.318, p<.001$]. Διεξήχθη ανάλυση συσχέτισης και φάνηκε ότι στο δείγμα της έρευνας η ηλικία στην οποία ο ασθενής παθαίνει το ΑΕΕ συσχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα 3-5χρόνια μετά το ΑΕΕ (Pearson $r=.491, p<.001$). Για αυτούς τους ασθενείς, ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά το ΑΕΕ ήταν οι 30 μήνες (SD 15,1). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης, παρουσίαζε μεγάλη διακύμανση και δεν βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με καμία από τις μεταβλητές. Η ηλικία επίσης φαίνεται να συσχετίζεται με το σκορ mRS στις 90 ημέρες (Spearman $\rho=.327, p<.001$), με το σκορ της χρόνιας mRS (Spearman $\rho=.547, p<.001$) καθώς και με το χρόνο Barthel (Spearman $\rho=-.327, p<.001$). Σημειώνεται, ότι η ηλικία συσχετίζεται πιο ισχυρά με το χρόνο σκορ mRS, από ότι με το σκορ στις 90 ημέρες.

Όσον αφορά το φύλο, φαίνεται ότι οι άνδρες του δείγματος υπέστησαν ΑΕΕ κατά μέσο όρο σε ηλικία 75.9 (SD 7.6) ενώ οι γυναίκες σε ηλικία 79.7 (SD 6.7), μια διαφορά που με βάση το t-test είναι στατιστικά σημαντική ($t=2.926, df=125, p=.004$). Παρ' όλα αυτά, το φύλο δεν φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (Pearson $r=-.167, p=.06$), και δεν φαίνεται να σχετίζεται με την λειτουργική έκβαση στο χρόνο ΑΕΕ με βάση τα σκορ των ασθενών στην mRS και τον δείκτη Barthel, αφού τόσο η συσχέτιση Spearman όσο και τα t test ανεξάρτητων δειγμάτων έδωσαν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.



ΕΙΚΟΝΑ 3: Ιστόγραμμα απεικόνισης των ασθενών που επιβίωσαν και αποβίωσαν στην επανεξέταση, ανάλογα με το σκορ τους στην mRS στις 90 ημέρες από το ΑΕΕ. mRS 90 days post-stroke = mRS στις 90 ημέρες μετά το ΑΕΕ

Το σκορ των ασθενών στην mRS 90 ημέρες μετά το εγκεφαλικό σχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα εντός 5ετίας (Spearman's $\rho=0.516$, $p<.001$). Η απεικόνιση των ασθενών που απεβίωσαν και που επέζησαν, με βάση τη βαρύτητα της αναπηρίας στις 90 ημέρες μέσω των σκορ της mRS, φαίνεται στην Εικόνα 3. Όλοι οι ασθενείς που κατεγράφησαν ως mRS 5 στις 90 ημέρες (N=15), απεβίωσαν στο μεσοδιάστημα μέχρι την επανεξέταση, ενώ από αυτούς με mRS 1 στις 90 ημέρες (N=50), απεβίωσαν 8.

Ανάλυση Δυναμικής Λογιστικής Παλινδρόμησης

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Ηλικία	.145	.040	13.003	1	.000	1.156	1.068	1.251
mRS_στις 90 ημερες	.758	.186	16.614	1	.000	2.135	1.482	3.074
Σταθερά	-34.580	10848.198	.000	1	.997	.000		

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης με απεικόνιση των ανεξάρτητων συντελεστών που συνεισέφεραν σημαντικά στην πρόβλεψη του θανάτου $\text{Exp}(B)=\text{OR}$, [Odds Ratio]

Για την αποκάλυψη ανεξαρτήτων παραγόντων που να προβλέπουν το θάνατο εντός 3-5 ετών ανάμεσα, στην Ηλικία, το Φύλο, την ύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής, τη λήψη αντιδιαβητικής αγωγής τη λήψη αγωγής για δυσλιπιδαιμία, και το σκορ της mRS στις 90 ημέρες, πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Η ανάλυση αποκάλυψε ότι σημαντική πρόβλεψη για το αν ο ασθενής θα αποβιώσει είχαν η ηλικία [Odds Ratio, OR=1,15 per year increase (95% CI 1.07 to 1.25)] και η mRS στις 90 ημέρες [OR=2.13 per rank increase (95% CI 1,48 to 3.07)].

Πίνακας Διπλής Εισόδου

		Χρόνια mRS						Σύνολο	
		0	1	2	3	4	5		6
mRS στις 90 ημέρες	1	11	19	4	3	3	2	8	50
	2	0	0	8	4	1	2	3	18
	3	0	0	4	3	3	4	11	25
	4	0	0	0	2	4	4	9	19
	5	0	0	0	0	0	0	15	15
Σύνολο		11	19	16	12	11	12	46	127

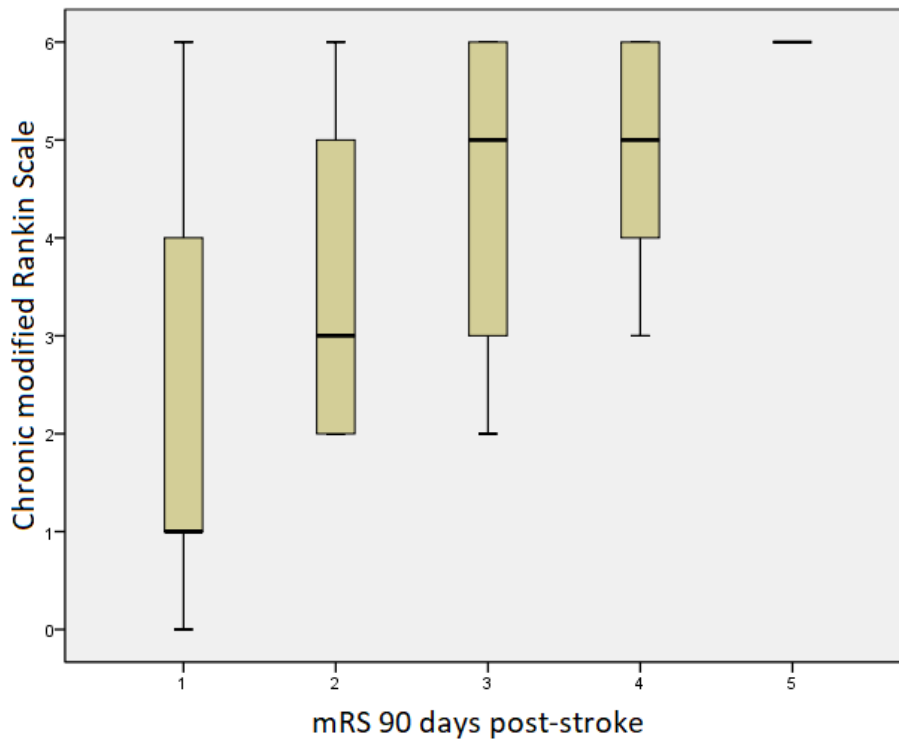
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Πίνακας διπλής εισόδου για τα δεδομένα της mRS στις 90 ημέρες και την χρόνια mRS

Η μη παραμετρική ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι η mRS στις 90 ημέρες έχει ισχυρή συσχέτιση με την mRS στη χρονιότητα (Spearman's $\rho=0.650$, $p<0.001$). Έπειτα έγινε ένας πίνακας διπλής εισόδου (Crosstabulation) μεταξύ της mRS στις 90 ημέρες και την χρόνια mRS (Πίνακας 4), καθώς και ένα θηκόγραμμα (Boxplot) (Εικόνα 4). Εκεί φαίνεται ότι με βάση την mRS, από τους 127 ασθενείς, οι 17 εμφάνισαν βελτίωση κατά 1 μονάδα (11 ασθενείς $mRS1 \rightarrow mRS0$, 4 ασθενείς $mRS3 \rightarrow mRS2$, 2 ασθενείς $mRS4 \rightarrow mRS3$), 34 ασθενείς παρέμειναν στον ίδιο βαθμό αναπηρίας, ενώ σε 30 ασθενείς παρατηρήθηκε χειροτέρευση κατά μία ή και παραπάνω μονάδες στην mRS. Από τους 46 ασθενείς που απεβίωσαν, οι 11 είχαν $mRS \leq 2$ και 35 είχαν $mRS \geq 3$.

Πίνακας Διπλής Εισόδου

		Διχοτομημένη Χρόνια mRS		Σύνολο
		Ευνοϊκό Αποτέλεσμα	Δυσμενές Αποτέλεσμα	
Διχοτομημένη mRS στις 90 ημέρες	Ευνοϊκό Αποτέλεσμα	42	26	68
	Δυσμενές Αποτέλεσμα	4	55	59
	Σύνολο	46	81	127

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Πίνακας διπλής εισόδου, Ευνοϊκό αποτέλεσμα mRS (0, 1, 2), Δυσμενές αποτέλεσμα (3, 4, 5, 6)



ΕΙΚΟΝΑ 4: Θηκόγραμμα κατανομής των τιμών της χρόνιας mRS με βάση τα σκορ των ασθενών στις 90 ημέρες. Chronic modified Rankin Scale = Χρόνια mRS, mRS 90 days post-stroke = mRS στις 90 ημέρες μετά το ΑΕΕ

Αν διχοτομήσουμε την κλίμακα mRS σε ευνοϊκό αποτέλεσμα (σκορ 0, 1, 2) και δυσμενές αποτέλεσμα (σκορ 3, 4, 5, 6), η ισχύς της συσχέτισης της διχοτομημένης mRS στις 90 ημέρες με την διχοτομημένη χρόνια mRS παραμένει ισχυρή (Spearman's rho=.571, p<.001).

Για να ελεγχθεί η διακριτική ικανότητα της διχοτομημένης mRS ως προς την αλλαγή στο επίπεδο της αναπηρίας, έγινε ένας πίνακας διπλής εισόδου 2x2 (Crosstabulation) με τις διχοτομημένη mRS στις 90 ημέρες και τη διχοτομημένη χρόνια mRS. Με την διχοτομική ανάλυση της κλίμακας mRS (2 επίπεδα) εντοπίζεται βελτίωση μόλις 4 ασθενών έναντι 17 με την σειριακή ανάλυση (7 επίπεδα).

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης μεταξύ ηλικίας, φύλου, λήψης αγωγής για δυσλιπιδαιμία και διαβήτη, ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, mRS στις 90 ημέρες, και χρόνιας mRS. Στατιστικά σημαντική και ισχυρή συσχέτιση με την χρόνια mRS είχανε, όπως προαναφέρθηκε, η ηλικία ($r=.537$, $p<.05$), η mRS στις 90 ημέρες ($r=.650$, $p<.05$) και επιπλέον μικρότερης ισχύος και αρνητική συσχέτιση, η λήψη αγωγής για δυσλιπιδαιμία ($r=-.207$, $p=.01$) και η λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη ($r=-.147$, $p=.05$). Το φύλο και η παρουσία της κολπικής μαρμαρυγής δε φαίνεται να έχουν σημαντική συσχέτιση με την mRS, ούτε στις 90 ημέρες ούτε στη χρονιότητα.

Ανάλυση Παλινδρόμησης σε 3 βήματα για την χρόνια mRS^d

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	.539 ^a	.290	.279	1.862	.290	25.379	2	124	.000	
2	.562 ^b	.315	.287	1.851	.025	1.466	3	121	.227	
3	.746 ^c	.557	.535	1.495	.242	65.548	1	120	.000	.748

a. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο

b. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο, Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, Κολπική μαρμαρυγή, Λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη

c. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο, Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, Κολπική μαρμαρυγή, Λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη, mRS στις 90 ημέρες(Z)

d. Εξαρτημένη μεταβλητή: Χρόνια modified Rankin Scale(Z)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Ανάλυση παλινδρόμησης, σε 3 βήματα, με σημαντικούς συντελεστές την Ηλικία και την mRS στις 90 ημέρες

Επιλέχθηκε ανάλυση παλινδρόμησης τριών βημάτων για να εξετασθούν οι παρακάτω παράγοντες ως προς την ικανότητα πρόβλεψης του σκορ στην χρόνια mRS: i)Ηλικία, ii)Φύλο, iii)Υπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, iv)Λήψη αγωγής για δυσλιπιδαιμία, v)Λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη, vi)Σκορ mRS στις 90 ημέρες. Πραγματοποιήθηκε τεστ κανονικότητας για την mRS στις 90 ημέρες (Kolmogorov-Smirnoff $D(127)=.239$, $p<.05$) και στην χρόνια mRS (Kolmogorov-

Smirnov D(127)=.217, $p < .05$). Έγινε τροποποίηση των δεδομένων σε λογαριθμικά αλλά και πάλι δεν ικανοποιήθηκε η συνθήκη κανονικότητας, με τα δεδομένα να ακολουθούν παρόμοιας μορφολογίας μη κανονική κατανομή με αρνητικό skewness & kurtosis.

Η ανάλυση παλινδρόμησης έγινε σε 3 στάδια. Στο πρώτο στάδιο εισήχθησαν το φύλο και η ηλικία, και βρέθηκε σημαντική ανάλυση παλινδρόμησης $F(2,124)=25.379$, $p < .001$ με Adjusted $R^2=.290$, με το φύλο να μην συνεισφέρει σημαντικά (Beta=-0.43, $p=.586$). Στο 2^ο βήμα προστέθηκαν η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, τη λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής και η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Σε αυτό το βήμα η ανάλυση παλινδρόμησης δεν ήταν σημαντική $FChange(3,121)=1.466$, $p=.227$ με Adjusted $R^2=.287$. Τέλος, στο 3^ο βήμα προστέθηκε η mRS στις 90 ημέρες με στατιστικά σημαντική συνεισφορά $B=.800$, $p < .001$. Συνολικά η ανάλυση ήταν στατιστικά σημαντική $F(1,120)=65.548$, $p < .001$, με Adjusted $R^2=.535$, και $R^2Change=.242$.

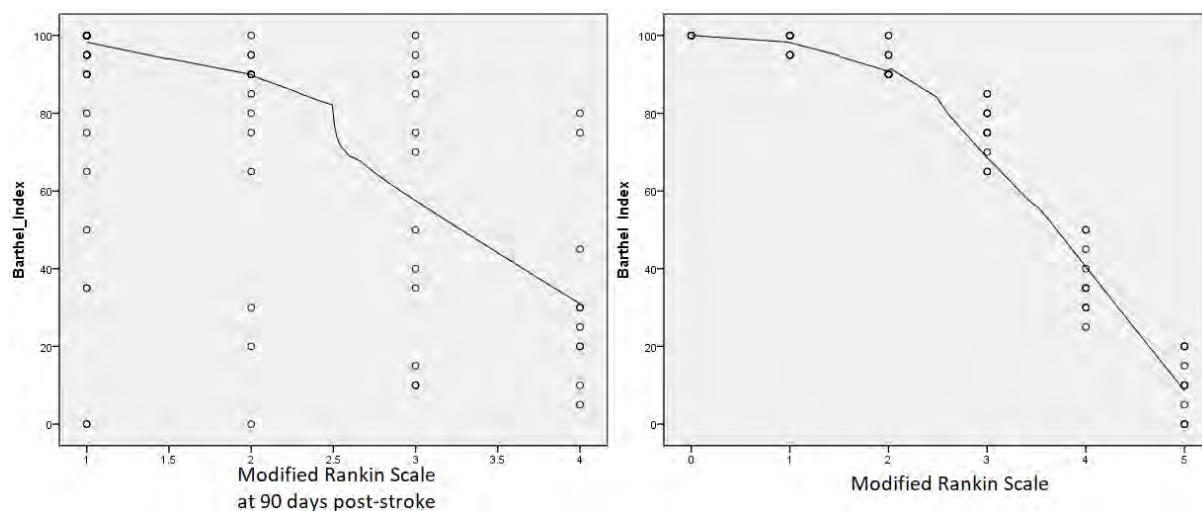
Συντελεστές Ανάλυσης Παλινδρόμησης^a για την χρόνια mRS

Βήμα		Μη τυποποιημένοι		Τυποποιημένοι		Sig.
		Συντελεστές		Συντελεστές		
		B	Std. Error	Beta	t	
1	Φύλο	-.187	.342	-.043	-.547	.586
	Ηλικία	.162	.023	.548	7.010	.000
2	Φύλο	-.033	.355	-.007	-.092	.927
	Ηλικία	.158	.024	.534	6.692	.000
	Κολπική Μαρμαρυγή	-.435	.369	-.094	-1.177	.241
	Φ.Α. Υπολιπιδαιμική	-.645	.381	-.134	-1.693	.093
	Φ.Α. Αντιδιαβητική	-.049	.623	-.006	-.079	.938
	mRS στις 90 ημέρες(Z)	.800	.099	.524	8.096	.000
3	Φύλο	-.064	.287	-.015	-.224	.823
	Ηλικία	.112	.020	.378	5.624	.000
	Κολπική Μαρμαρυγή	-.378	.298	-.081	-1.267	.208
	Φ.Α. Υπολιπιδαιμική	-.273	.311	-.057	-.877	.382
	Φ.Α. Αντιδιαβητική	-.153	.503	-.020	-.304	.762
	mRS στις 90 ημέρες(Z)	.800	.099	.524	8.096	.000

a. Εξαρτημένη Μεταβλητή: Χρόνια Modified_Rankin_Scale (Z)

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Παρουσίαση των συντελεστών της ανάλυσης ανά στάδιο προσθήκης τους στην ανάλυση παλινδρόμησης και η στατιστική τους σημαντικότητα

Έπειτα ελέγχθηκε η σχέση του Barthel Index με τις υπόλοιπες μεταβλητές. Χρησιμοποιώντας μη παραμετρική ανάλυση συσχέτισης, διότι τα δεδομένα δεν έχουν κανονική κατανομή, φαίνεται ότι ο δείκτης Barthel έχει μέτρια προς ισχυρή συσχέτιση με την mRS στις 90 ημέρες (Spearman's $\rho = -.619$, $p < .000$ & Kendall's tau = $-.529$, $p < .000$) και πολύ ισχυρή συσχέτιση με την χρόνια mRS (Spearman's $\rho = -.955$, $p < .001$ & Kendall's tau = $-.899$, $p < .001$).



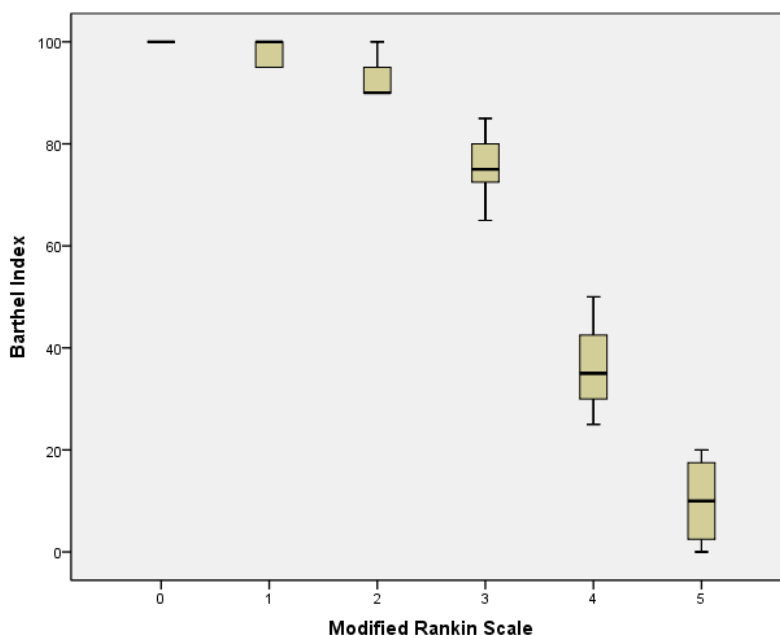
ΕΙΚΟΝΑ 5: Διαγράμματα διασποράς των τιμών του Barthel Index, ανάλογα με το σκορ της mRS στις 90 ημέρες (αριστερά) και το σκορ της χρόνιας mRS. Και στα δυο διαγράμματα απεικονίζεται μια καμπύλη Lowess (ως line of best fit)

Για την περαιτέρω απεικόνιση της σχέσης μεταξύ του Barthel Index και της χρόνιας mRS, έγινε ένα θηκόγραμμα (ΕΙΚΟΝΑ 6) και ένας πίνακας διπλής εισόδου (Πίνακας 7). Από αυτά μπορούμε να δούμε ότι:

- για τιμές BI 0-20 η mRS είναι 5 και αντίστροφα
- για τιμές BI 25-50 η mRS είναι 4 και αντίστροφα
- για τιμές BI 65-85 η mRS είναι 3 και αντίστροφα.
- Για τιμή BI 90 η mRS είναι 2 και αντίστροφα
- Για τιμή BI 95 η mRS μπορεί να είναι 2 ή 1
- Για τιμή BI 100 η mRS μπορεί να είναι 2, 1 ή 0.

Οι τιμές της mRS δεν ακολουθούν κανονική κατανομή όπως αναφέρθηκε παραπάνω και το ίδιο ισχύει και για τις τιμές του Barthel [Kolmogorov-Smirnov $D(81) = .266$, $p < .000$ & Shapiro-Wilk $W(81) = .775$, $p < .000$]. Έγινε ανάλυση με τη χρήση του μη παραμετρικού τεστ Kruskal-Wallis, το οποίο

ήταν στατιστικά σημαντικό [$H(5)=74.110$, $p<.001$]. Τα post-hoc τεστ όμως αδυνατούσαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ζευγών της mRS (0-1, 1-2, 2-3, 3-4, και 4-5). Οι μέσοι όροι και οι διάμεσοι για κάθε βαθμίδα διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους [independent samples median test statistic =66.992, $p<.001$]. Στις post hoc αναλύσεις αναδείχθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όλα τα ζεύγη των βαθμίδων, εκτός από τις βαθμίδες 0-1, στις οποίες η μηδενική διακύμανση της mRS = 0 δεν επέτρεψε τη διενέργεια του τεστ.



ΕΙΚΟΝΑ 6: Θηκόγραμμα τιμών Barthel Index και χρόνιας mRS

Με μια δεύτερη ανάλυση παλινδρόμησης τριών βημάτων ελέγχθηκε το ποσοστό της διακύμανσης των τιμών του δείκτη Barthel που μπορεί να εξηγηθεί από τις μεταβλητές Φύλο, ηλικία, ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, λήψη αντιδιαβητικής αγωγής και mRS στις 90 ημέρες. Έγινε και πάλι μετατροπή των δεδομένων των mRS και Barthel σε λογαριθμική μορφή για βελτίωση της συγκρισιμότητας. Η ανάλυση ιεραρχικής παλινδρόμησης ήταν σημαντική [$F(2,78)=6.409$, $p=.003<.05$] στο πρώτο βήμα, με το φύλο να μη συμμετέχει σημαντικά και την ηλικία να εξηγεί εξ ολοκλήρου το Adjusted $R^2=.119$. Το δεύτερο βήμα με την προσθήκη των μεταβλητών για την κολπική μαρμαρυγή, και τη λήψη υπολιπιδαιμικής και αντιδιαβητικής αγωγής δεν ήταν στατιστικά σημαντικό [$FChange(3,75)=.195$, $p=.899$]. Τέλος, το 3^ο βήμα ήταν σημαντικό με την προσθήκη της mRS στις 90 ημέρες, με $F(1,74)=40.129$, $p<.001$, Adjusted $R^2=.403$, και $R^2Change=.300$.(Πίνακας 7)

Πίνακας Διπλής Εισόδου χρόνιας *modified Rankin Scale* * *Barthel Index*

		Barthel Index (BI)																				
		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	65	70	75	80	85	90	95	100	Σύνολο	
Modified Rankin Scale (mRS)	0	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11
		% εντός BI	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	44.0%	13.6%
	1	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	12	19
		% εντός BI	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	70.0%	48.0%	23.5%
	2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3	2	16	
		% εντός BI	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100%	30.0%	8.0%	19.8%	
	3	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	4	3	2	0	0	0	12	
		% εντός BI	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100%	100%	100%	100%	100%	.0%	.0%	.0%	14.8%	
	4	N	0	0	0	0	0	1	3	3	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	11	
		% εντός BI	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	13.6%
5	N	3	1	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12		
	% εντός BI	100%	100%	100%	100%	100%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	14.8%	
Σύνολο	N	3	1	4	1	3	1	3	3	1	1	2	2	1	4	3	2	11	10	25	81	
	% εντός BI	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Πίνακας διπλής εισόδου για τις μεταβλητές χρόνιας mRS και Barthel Index, όπου φαίνεται η κατανομή των τιμών του Barthel Index μέσα σε κάθε κλίμακα της modified Rankin Scale, αλλά και το ποσοστό των περιπτώσεων με ένα συγκεκριμένο σκορ BI που κατανέμονται στη συγκεκριμένη κατηγορία της mRS.

Ανάλυση Παλινδρόμησης σε 3 βήματα για τον Barthel Index^d

Model	Change Statistics									
	R	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	Durbin-Watson	
1	.376 ^a	.141	.119	.141	6.409	2	78	.003		
2	.384 ^b	.148	.091	.007	.195	3	75	.899		
3	.699 ^c	.447	.403	.300	40.19	1	74	.000	1.439	

a. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο

b. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο, Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, Κολπική μαρμαρυγή, Λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη

c. Προγνωστικοί Παράγοντες: Ηλικία, Φύλο, Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, Κολπική μαρμαρυγή, Λήψη αγωγής για σακχαρώδη διαβήτη, mRS στις 90 ημέρες(Z).

d. Εξαρτημένη μεταβλητή: Barthel Index(Z)

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Ανάλυση παλινδρόμησης σε 3 βήματα με σημαντικούς συντελεστές την Ηλικία και την mRS στις 90 ημέρες

Επίσης όσον αφορά τη διχοτομημένη κλίμακα mRS, το ευνοϊκό αποτέλεσμα με $mRS \leq 2$, αντιστοιχεί σε τιμές του Barthel ≥ 90 με βάση τα χαρακτηριστικά του δείγματός μας με τον μέσο όρο του BI για τους ασθενείς με $mRS = 2$, να είναι 92,2 (SD 3.6).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να μελετήσει τις σχέσεις μεταξύ της mRS και του Barthel Index σε ασθενείς με χρόνια αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 3 με 5 χρόνια μετά το επεισόδιο, και να προσπαθήσει με βάση τα αποτελέσματα να διασαφηνίσει το ρόλο της καθεμιάς στην πρόγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών σε χρόνια βάση. Οι 2 κλίμακες αξιολογούν διαφορετικό κομμάτι της λειτουργικότητας του ασθενούς, αλλά και οι 2 έχουν θέση στην παρακολούθηση του ασθενούς με χρόνια ΑΕΕ. Η χρήση του Barthel είναι πιο συχνή για την αξιολόγηση του χρόνιου ασθενούς στην καθημερινή κλινική πρακτική στην αποκατάσταση.

Η συσχέτιση μεταξύ των τιμών της mRS και του Barthel Index στα 3 με 5 χρόνια, όπως αυτές καταγράφηκαν στην ίδια τηλεφωνική συνέντευξη, από τον ίδιο παρατηρητή και από τον ίδιο ερωτούμενο, φαίνεται να συσχετίζονται πάρα πολύ ισχυρά ($r=.955$, $p<.001$). Στην εικόνα 5, το δεξί διάγραμμα διασποράς απεικονίζει τη σχέση μεταξύ των τιμών των δύο μεταβλητών. Ο δείκτης για την εξέταση της γραμμικότητας μεταξύ τους ήταν $R^2=.850$, αναδεικνύοντας την στενή τους συσχέτιση. Για την ανάδειξη της απόκλισης από την απόλυτη γραμμικότητα χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη LOWESS ως πιο κατανοητή για την απεικόνιση, με παραμετροποίηση ώστε να συμπεριλάβει 70% των τιμών, αφού έχουμε να κάνουμε με μη παραμετρικά δεδομένα.

Στο δείγμα μας παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των σκορ Barthel όταν κατανέμουμε τους ασθενείς σε ομάδες με βάση τη βαθμίδα της mRS στα 3 με 5 χρόνια, τουλάχιστον για τους ασθενείς με δυσμενή λειτουργική έκβαση (mRS = 3, 4 και 5), έρχεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, που δείχνει ότι όσο απομακρυνόμαστε από το χρονικό σημείο του ΑΕΕ, η αλληλοεπικάλυψη των σκορ του Barthel μεταξύ των βαθμίδων της mRS μικραίνει, από τις 10 ημέρες, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες (136). Η αλληλοεπικάλυψη αυτή που παρατηρείται βιβλιογραφικά μέχρι και στους 3 μήνες, αλλά εξαφανίζεται στους 6 μήνες μετά το ΑΕΕ, φαίνεται ότι δεν υπάρχει ούτε στα 3 με 5 χρόνια μετά.

Η αλληλοεπικάλυψη όμως των τιμών του Barthel στο δείγμα μας παραμένει για τους ασθενείς με ευνοϊκή έκβαση (mRS = 0, 1 και 2), και πολύ περισσότερο ανάμεσα στις βαθμίδες 0 και 1. Παρ' όλο που δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα το γεγονός να οφείλεται και στο σχετικά μικρό δείγμα ($N<20$ σε κάθε βαθμίδα mRS), μπορούμε να πιθανολογήσουμε ότι οφείλεται και στις ιδιότητες του δείκτη Barthel ως κλίμακα, και συγκεκριμένα στο φαινόμενο οροφής. Ο δείκτης Barthel στο δείγμα μας έλαβε τιμές 90, 95, και 100, για ολόκληρο το φάσμα των ασθενών με ευνοϊκή έκβαση.

Ο δείκτης Barthel έχει μειωμένη ευαισθησία στις περιπτώσεις με πολύ καλό λειτουργικό αποτέλεσμα, επιβεβαιώνοντας δηλαδή το μεγάλο φαινόμενο οροφής που έχει σε σχέση με την mRS. Το φαινόμενο αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι ο δείκτης Barthel δεν περιλαμβάνει αξιολόγηση της ικανότητας κατανόησης και παραγωγής λόγου, καθώς και ούτε της συμμετοχής του ατόμου ή των

ανώτερων πνευματικών λειτουργιών. Έτσι, ένας ασθενής με τέλειο (100) Barthel Score, μπορεί να αδυνατεί να κάνει τα χόμπι που έκανε ή να μην συμμετέχει ενεργά στην κοινωνική και οικογενειακή του ζωή. Το γεγονός αυτό μειώνει την χρησιμότητα του δείκτη Barthel στην παρακολούθηση ασθενών που είχαν ήδη ένα καλό βαθμό αυτονομίας, αφού έχει μικρή ευαισθησία στη μεταβολή κοντά στις υψηλές τιμές του, σε σχέση με την modified Rankin Scale. Η mRS όσον αφορά τους ασθενείς με καλό λειτουργικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι πιο χρήσιμη για την αποκάλυψη διαφορών, αφού δεν εμφανίζει φαινόμενο οροφής.

Το φαινόμενο εδάφους που εμφανίζει ο δείκτης Barthel δεν γίνεται άμεσα ορατό όταν εξετάζουμε τη σχέση του Barthel Index με την mRS, διότι και αυτή η κλίμακα εμφανίζει φαινόμενο μειωμένης διακριτικής ικανότητας στα βαρύτερα περιστατικά. Συγκεκριμένα παρατηρούμε στον πίνακα διπλής εισόδου (πίνακας 9) και στο θηκόγραμμα (εικόνα 7), ότι η διακύμανση του Barthel αυξάνεται σε κάθε βαθμίδα της mRS από το 0 προς το 5 (αύξηση του διαστήματος από το 1^ο τεταρτημόριο στο 3^ο τεταρτημόριο). Βιβλιογραφικά, αναφέρεται η παραδοχή ότι η ελάχιστη μεταβολή στο σκορ του Barthel ώστε να παρατηρηθεί κλινικά σημαντική μεταβολή είναι 10 μονάδες(39). Συνεπώς μπορούμε να υποθέσουμε ότι στα βαρύτερα περιστατικά, ο δείκτης Barthel είναι πιο ευαίσθητο εργαλείο για τη διάκριση της ελάχιστης κλινικής βελτίωσης ή επιδείνωσης από την mRS. Το δείγμα της μελέτης μας επιφυλάσσει για οποιαδήποτε γενίκευση, ακόμα και αν στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αποτελέσματα ταιριάζουν με αυτά της βιβλιογραφίας, απλά σε πιο πρώιμο στάδιο στην πορεία του χρόνιου ΑΕΕ.

Όσον αφορά την ικανότητα πρόβλεψης της θνητότητας με βάση την πιο πρώιμη αξιολόγηση, αναμένεται αύξηση του λόγου [OR] θανάτου κατά 113% ($2.13-1=1.13$) για κάθε αύξηση του σκορ της mRS κατά 1 μονάδα. Με δεδομένο ότι η mRS είναι μια κλίμακα ολικής αναπηρίας και δεν κάνει διάκριση μεταξύ των παθήσεων, προφανώς δεν είναι εφικτό να εξάγουμε από αυτή τη μελέτη συμπεράσματα για την θνησιμότητα μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παρ' όλα αυτά, το γεγονός ότι απεβίωσε το 36.2% εντός 3 με 5 ετών από το ΑΕΕ, καθώς και ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ συνολικής αναπηρίας και θνητότητας είναι σημαντικό αποτέλεσμα για τον πληθυσμό της μελέτης, και συνάδει με τα επιδημιολογικά δεδομένα για το ΑΕΕ.

Η mRS στις 90 ημέρες συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την mRS στα 3 με 5 χρόνια από το ΑΕΕ. Σημαντικές παρατηρήσεις είναι ότι μόλις 34 ασθενείς (26.77%) παρέμειναν στην ίδια βαθμίδα της mRS και στα δύο χρονικά σημεία. Χρόνια βελτίωση πέραν της λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες εμφάνισαν μόλις 17 ασθενείς (13.39%) και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε βελτίωση μεγαλύτερη της μίας βαθμίδας στην mRS. Η επιδείνωση, με βάση τη μέση τιμή του σκορ της mRS στα 3 με 5 χρόνια σε σχέση με αυτό στις 90 ημέρες είναι στατιστικά σημαντική [$t(126)=-8.254$, $p<.001$ με $\text{mean diff}=1.22$, $\text{SD } 1,66$], αλλά η χρήση της μέσης τιμής σε μια κλίμακα διάταξης (Ordinal Scale) όπως η

mRS, δεν μας επιτρέπει να εξάγουμε συμπεράσματα για την κλινική σημαντικότητα της επιδείνωσης που παρατηρούμε στατιστικά.

Η διχοτόμηση της mRS σε ασθενείς με ευνοϊκό (mRS 0, 1 και 2) και δυσμενές (mRS 3, 4 και 5) αποτέλεσμα, φαίνεται να εντείνει ακόμα περισσότερο τα φαινόμενα μειωμένης ευαισθησίας, αναγνωρίζοντας πολύ λιγότερες αλλαγές στο δείγμα μας (4 έναντι 17 βελτιώσεων κατά 1 βαθμίδα mRS). Αυτό μας οδηγεί στο να προτείνουμε στη χρήση της mRS ως κλίμακα διάταξης (ordinal) και όχι ως διχοτόμο 2 κατηγοριών σε μελέτες χρόνιας λειτουργικής έκβασης, ώστε να διατηρηθεί η ικανότητα διάκρισης του ποσοστού των ασθενών που παρουσιάζουν μικρή βελτίωση ή επιδείνωση, αφού κάθε κλινικά σημαντική βελτίωση μπορεί να σημαίνει σημαντικό όφελος για τον ασθενή και το περιβάλλον του. Παραθέσαμε πριν ότι το πλεονέκτημα της mRS έναντι του Barthel Index είναι το μικρότερο φαινόμενο οροφής, ένα φαινόμενο που αν διχοτομήσουμε την mRS το επανεισάγουμε σε πολύ μεγάλο βαθμό, μειώνοντας την ευαισθησία της κλίμακας.

Με τη χρήση της παλινδρόμησης βρήκαμε ότι η διακύμανση της mRS στα 3 με 5 χρόνια μπορεί να εξηγηθεί από την διακύμανση της mRS στις 90 ημέρες κατά 24.2%, ενώ συνολικά με την προσθήκη της ηλικίας το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 55.7%. Μεγάλο μέρος της διακύμανσης οφείλεται στα στους ασθενείς που αποθνήσκουν, αφού εκεί η μεταβολή στο σκορ είναι μεγάλη και αιφνίδια. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν έλαβε υπ' όψιν όλους τους παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί βιβλιογραφικά ως προβλεπτικοί για την χρόνια λειτουργική έκβαση. Παρ' όλα αυτά, η σημαντική προβλεπτική αξία της αξιολόγησης στο 3μηνο παραμένει και απλά χρειάζεται σε επόμενη μελέτη να κατασκευασθεί ένα πιο ολοκληρωμένο μοντέλο πρόγνωσης, με όσο το δυνατόν περισσότερους παράγοντες.

Ομοίως, και από τους ίδιους παράγοντες έγινε προσπάθεια να εξηγηθεί η διακύμανση του Barthel Index στα 3 με 5 χρόνια. Η συνολική διακύμανση που μπόρεσε να εξηγηθεί ήταν 44.7%, με το 30.6% να εξηγείται από τη διακύμανση της mRS. Ομοίως για την κατασκευή ενός μοντέλου παλινδρόμησης που να επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά πρόβλεψης της διακύμανσης του χρόνιου Barthel Index χρειάζεται να αποσαφηνιστούν, να μελετηθούν και να καταγραφούν όλοι οι παράγοντες που υπεισέρχονται στην χρόνια λειτουργική έκβαση.

Ενώ στο δείγμα μας ήταν εύκολο να διακρίνουμε το κατώφλι διαχωρισμού των ασθενών μεταξύ ευνοϊκής και δυσμενούς έκβασης [BI score ≥ 90], κατέστη αδύνατο να προτείνουμε το σκορ αυτό σαν γενική οδηγία, αφού η ισχύς της μελέτης δεν ήταν επαρκής για την παραγωγή στατιστικά σημαντικών δεδομένων.

Σημαντικό αρνητικό σημείο της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ο περιορισμένος αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν, γεγονός που απέτρεψε την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ παραγόντων όπως η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη (ο οποίος βιβλιογραφικά έχει χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας όταν είναι αρρυθμιστος), δυσλιπιδαιμίας ή κολπικής

μαρμαρυγής, καθώς και την δυνατότητα επέκτασης των αποτελεσμάτων στον γενικό πληθυσμό. Είναι γνωστό ότι τα διάφορα εργαλεία πρόγνωσης εγκεφαλικών όπως το ASTRAL score, το Bologna Outcome Algorithm, το PLAN score, το Get with the Guidelines risk model και το iScore, χρησιμοποιούν έναν διαφορετικό συνολικό αριθμό και συνδυασμό παραγόντων για να προβλέψουν την έκβαση μετά από ένα ΑΕΕ. Το μοναδικό προγνωστικό μοντέλο που είναι επικυρωμένο για την πρόγνωση στην 5ετία είναι το ASTRAL score, προβλέποντας θνητότητα και πιθανότητα δυσμενούς έκβασης, χρησιμοποιώντας 6 μεταβλητές(137).

Ο στόχος των ανωτέρω εργαλείων είναι να προβλέψουν πρώιμα και αδρά την λειτουργική έκβαση. Έτσι χρησιμοποιούνται μόνο δεδομένα από την οξεία φάση της νοσηλείας, και χρησιμοποιούνται οι παράγοντες αυτοί που επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση ώστε να παραχθεί ένα μοντέλο που να χρησιμοποιείται εύκολα και νωρίς. Η παρούσα μελέτη είχε στόχο να αναδείξει την σημασία της πιο όψιμης αξιολόγησης και την προγνωστική της ικανότητα για μια πλέον ακριβή πρόγνωση της χρόνιας λειτουργικής έκβασης, ώστε να θέσει τα θεμέλια για την ανάπτυξη του ανάλογου μοντέλου.

Πέραν του ASTRAL score, η χρήση μηχανικής μάθησης με τεχνητό νευρωνικό σύστημα, και ειδικότερα deep neural network, μπορεί να δώσει ίδιας ισχύος προβλεπτικό αποτέλεσμα με τη χρήση ίδιων μεταβλητών, ή και ακόμα καλύτερο, αν συμπεριλάβει και έναν αριθμό από τις λιγότερο σημαντικές μεταβλητές. Η όλο και πιο διαδεδομένη χρήση των ηλεκτρονικών φακέλων, βοηθά στην άμεση και εύκολη καταγραφή και δυνατότητα διοχέτευσης σε πρόγραμμα μηχανικής μάθησης ενός πολύ μεγαλύτερου αριθμού μεταβλητών προς ανάλυση και πιθανόν να αποτελεί το μέλλον στην επιτυχή πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης των ασθενών με ΑΕΕ(138). Η χρήση της τεχνολογίας για την κατασκευή ενός μοντέλου όψιμης και ακριβούς πρόβλεψης της χρόνιας λειτουργικής έκβασης φαίνεται να είναι μια ρεαλιστική προοπτική.

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι τα κάτωθι, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον περιορισμό λόγω μικρού δείγματος ασθενών. Μεταξύ της modified Rankin Scale και του Barthel Index υπάρχει μια πολύ ισχυρή αρνητική συσχέτιση. Φαίνεται ότι η mRS έχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα όσον αφορά αλλαγές σε χρόνιο αγγειακό εγκεφαλικό με ευνοϊκή έκβαση, ενώ ο BI εμφανίζει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα στα χρόνια εγκεφαλικά με δυσμενή έκβαση. Συνολικά στο δείγμα της μελέτης υπήρξε μια τάση προς μετάβαση σε βαθμίδα μεγαλύτερης αναπηρίας 3 με 5 χρόνια μετά το ΑΕΕ, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Η modified Rankin Scale καλό είναι να χρησιμοποιείται ως 7βάθμιδη κλίμακα παρά ως 2βάθμιδη στο χρόνιο αγγειακό εγκεφαλικό. Τέλος, η mRS στις 90 ημέρες μετά το ΑΕΕ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα τόσο για τη θνητότητα όσο και για την λειτουργική έκβαση στα 3 με 5 έτη μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017;110(1):9–12.
2. Pettersen R, Dahl T, TB W. Prediction of long-term functional outcome after stroke rehabilitation. *Clin Rehabil [Internet].* 2002;16(2):149-159 11p.
3. Uyttenboogaart M, Luijckx GJ, Vroomen PCAJ, Stewart RE, De Keyser J. Measuring disability in stroke: Relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index. *J Neurol.* 2007;254(8):1113–7.
4. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: Development, properties, and application. *Stroke.* 2011;42(4):1146–51.
5. Veerbeek JM, Kwakkel G, Van Wegen EEH, Ket JCF, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: A systematic review. *Stroke.* 2011;42(5):1482–8.
6. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke [Internet].* 2013;44(7):2064–89.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493–501.
8. Alexandru R, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;159(March):93–106.
9. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Vol. 18, *The Lancet Neurology.* 2019. p. 439–58.
10. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018;38(2):208–11.
11. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 47, *Stroke.* 2016. 98–169 p.
12. Vasiliadis A V., Zikić M. Current status of stroke epidemiology in Greece: A panorama. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(6):449–57.
13. Tsvigoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, et al. Stroke incidence and outcomes in northeastern greece the evros stroke registry. *Stroke.* 2018;49(2):288–95.
14. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke.* 2017;12(1):13–32.
15. K.N. V, M.L. B, P.K. T, V.P. Z, C.E. T, D.E. G, et al. Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 Year mortality, functional outcome and its determinants: The Arcadia Stroke Registry. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2000;69(5):595–600.
16. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12).
 17. Seitz RJ, Donnan GA. Recovery potential after acute stroke. *Front Neurol*. 2015;6(November):1–13.
 18. Dąbrowski J, Czajka A, Zielińska-Turek J, Jaroszyński J, Furtak-Niczyporuk M, Mela A, et al. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. *Neural Plast*. 2019;2019.
 19. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016;7(2):76–85.
 20. Pascual-Leone A. Europe PMC Funders Group Mechanisms Underlying Recovery of Motor Function After Stroke. *Arch Neurol*. 2013;61(12):1844–8.
 21. Roth S, Liesz A. Stroke research at the crossroads - where are we heading? *Swiss Med Wkly*. 2016;146(July):w14329.
 22. Duncan PW. Outcome measures in stroke rehabilitation [Internet]. 1st ed. Vol. 110, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 105–111 p.
 23. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: Clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*. 2013;8:201–11.
 24. Hommel M, Detante O, Favre I, Touzé E, Jaillard A. How to Measure Recovery? Revisiting Concepts and Methods for Stroke Studies. *Transl Stroke Res*. 2016;7(5):388–94.
 25. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;4(3):200–5.
 26. Peters HT, White SE, Page SJ. The National Institutes of Health Stroke Scale Lacks Validity in Chronic Hemiparetic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2015;24(10):2207–12.
 27. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EEH, Nijland R, Harmeling-van der Wel BC, Dippel DWJ. Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: Does timing of early assessment matter? *J Neurol Sci [Internet]*. 2010;294(1–2):57–61.
 28. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Exploring the reliability of the modified Rankin scale. *Stroke*. 2009;40(3):762–6.
 29. Theofanidis D. Validation of international stroke scales for use by nurses in Greek settings. *Top Stroke Rehabil [Internet]*. 2017;24(3):214–21.
 30. Baggio JAO, Santos-Pontelli TEG, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified rankin scale in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):297–301.
 31. Lees K. How to perform MODIFIED RANKIN SCALE ASSESSMENTS : Training , questions and scoring. *SITS Open Rank Guid Doc 21/05/2014 v10 EN en*.
 32. Dennis M, Mead G, Doubal F, Graham C. Determining the modified Rankin score after stroke

- by postal and telephone questionnaires. *Stroke*. 2012;
33. Cooray C, Matusевич M, Wahlgren N, Ahmed N. Mobile phone-based questionnaire for assessing 3 months modified Rankin score after acute stroke: A pilot study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(6_suppl_3):S125–30.
 34. McArthur K, Beagan MLC, Degnan A, Howarth RC, Mitchell KA, McQuaige FB, et al. Properties of proxy-derived modified Rankin Scale assessment. *Int J Stroke*. 2013;8(6):403–7.
 35. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5 603–12. 2006;5(1):603–12.
 36. Liu W, Unick J, Galik E, Resnick B. Barthel Index of Activities of Daily Living. *Nurs Res [Internet]*. 2015;64(2):88–99.
 37. Prasad K, Kumar A, Misra S, Yadav AK, Johri S, Sarkar RS, et al. Reliability and validity of telephonic Barthel Index: an experience from multi-centric randomized control study. *Acta Neurol Belg*. 2018;
 38. Della Pietra GL, Savio K, Oddone E, Reggiani M, Monaco F, Leone MA. Validity and reliability of the barthel index administered by telephone. *Stroke*. 2011;42(7):2077–9.
 39. Balu S. Differences in psychometric properties, cut-off scores, and outcomes between the Barthel Index and Modified Rankin Scale in pharmacotherapy-based stroke trials: systematic literature review. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2009;25(6):1329–41.
 40. Kwon S, Hartzema AG, Duncan PW, Lai SM. Disability Measures in Stroke: Relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2004;35(4):918–23.
 41. Jongbloed L. Prediction of Function After Stroke: A Critical Review. *Stroke*. 1986;17(4):765–76.
 42. Ween JE, Alexander MP, D’Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology [Internet]*. 1996;47(2):388–92.
 43. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: The copenhagen stroke study. *Stroke*. 1994;25(4):808–13.
 44. Strokes MS, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, et al. What Determines Good Recovery in Patients With the Most Severe Strokes? 2008;2008–12.
 45. Naess H, Gjerde G, Waje-Andreassen U. Ischemic stroke in patients older and younger than 80??years. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(6):399–404.
 46. Douiri A, Grace J, Sarker S-J, Tilling K, McKeivitt C, Wolfe C DA, et al. Patient-specific prediction of functional recovery after stroke. *Int J Stroke*. 2017;
 47. Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behav Brain Res*. 2018;
 48. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH, Ket JCF, Heymans MW. Early Prediction of Outcome of Activities of Daily Living After Stroke: A Systematic Review. *Stroke [Internet]*. 2011;42(5):1482–8.

49. Bagg S, Pombo AP, Hopman W. Effect of Age on Functional Outcomes After Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2002;33(1):179–85.
50. Denti L, Agosti M FM. Outcome predictors of rehabilitation for first stroke in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44(1):19–25.
51. Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Stroke in the Very Old : Clinical Presentation and Determinants of 3-Month Functional Outcome: A European Perspective. *Stroke [Internet]*. 1999;30(11):2313–9.
52. Pettersen R, Dahl T, Wyller TB. Prediction of long-term functional outcome after stroke rehabilitation. *Clin Rehabil*. 2002;
53. J. Woo, R. Kay, Y.K. Yuen MGN. Factors Influencing Long-Term Survival and Disability among Three-Month Stroke Survivors. *Neuroepidemiology*. 1992;11(3):143–50.
54. Gargano JW, Reeves MJ. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: Results from a statewide stroke registry. *Stroke*. 2007;
55. Lai S-M, Duncan PW, Dew P, Keighley J. Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis [Internet]*. 2005;2(3):A13.
56. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003;
57. Eriksson M, Asplund K, Glader EL, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, et al. Self-Reported Depression and Use of Antidepressants after Stroke: A National Survey. *Stroke*. 2004;35(4):936–41.
58. Gray LJ, Sprigg N, Bath PMW, Boysen G, De Deyn PP, Leys D, et al. Sex Differences in Quality of Life in Stroke Survivors: Data From the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke [Internet]*. 2007;38(11):2960–4.
59. Cox AM, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:181–8.
60. Marshall IJ, Wang Y, Crichton S, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *Lancet Neurol [Internet]*. 2015;14(12):1206–18.
61. Bettger JP, Zhao X, Bushnell C, Zimmer L, Pan W, Williams LS, et al. The association between socioeconomic status and disability after stroke: Findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. *BMC Public Health [Internet]*. 2014;14(1):1–8.
62. Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Thümmeler J, Meisel A, Wellwood I, et al. Association between socioeconomic status and functional impairment 3 months after ischemic stroke the Berlin Stroke Register. *Stroke*. 2012;43(12):3325–30.
63. Springer M V., Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1043–50.

64. Putman K, De Wit L, Schoonacker M, Baert I, Beyens H, Brinkmann N, et al. Effect of socioeconomic status on functional and motor recovery after stroke: A European multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(6):593–9.
65. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CDA. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London stroke register 1995-2010. *Stroke*. 2013;44(1):138–45.
66. Horner RD, Swanson JW, Bosworth HB, Matchar DB. Effects of race and poverty on the process and outcome of inpatient rehabilitation services among stroke patients. *Stroke*. 2003;34(4):1027–31.
67. Chen R, McKeivitt C, Crichton SL, Rudd AG, Wolfe CDA. Socioeconomic deprivation and provision of acute and long-term care after stroke: The South London Stroke Register cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(12):1294–300.
68. Van den Bos GAM, Smits JPJM, Westert GP, Van Straten A. Socioeconomic variations in the course of stroke: Unequal health outcomes, equal care? *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(12):943–8.
69. Jaja BNR, Saposnik G, Nisenbaum R, Schweizer TA, Reddy D, Thorpe KE, et al. Effect of socioeconomic status on inpatient mortality and use of postacute care after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(10):2842–7.
70. Ong PH, Tai BC, Wong WP, Wee LE, Chen C, Cheong A, et al. Caregivers: Do They Make a Difference to Patient Recovery in Subacute Stroke? *Arch Phys Med Rehabil [Internet]*. 2017;98(10):2009–20.
71. Ahn D-H, Lee Y-J, Jeong J-H, Kim Y-R, Park J-B. The Effect of Post-Stroke Depression on Rehabilitation Outcome and the Impact of Caregiver Type as a Factor of Post-Stroke Depression. *Ann Rehabil Med [Internet]*. 2015;39(1):74.
72. Tsouna-Hadjis E, Vemmos KN, Zakopoulos N, Stamatelopoulos S. First-stroke recovery process: The role of family social support. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(7):881–7.
73. Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(7):968–72.
74. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, et al. Functional Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Stroke Patients after Inpatient Rehabilitation: A Matched Comparison. *Stroke*. 2003;34(12):2861–5.
75. Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CDA. Differences in outcome and predictors between ischemic and intracerebral hemorrhage: The South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44(8):2174–81.
76. Stabel HH, Pedersen AR, Johnsen SP, Nielsen JF. Functional Independence: A Comparison of the Changes During Neurorehabilitation Between Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage and Patients With Intracerebral Hemorrhage or Acute Ischemic Stroke. *Arch Phys Med Rehabil [Internet]*. 2017;98(4):759–65.
77. Tsvigoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, et al. Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece. *Stroke [Internet]*. 2018;49(2):288–95.

78. Rost NS, Bottle A, Lee JM, Randall M, Middleton S, Shaw L, et al. Stroke severity is a crucial predictor of outcome: An international prospective validation study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):1–7.
79. Ona Wu, Lisa Cloonan SJM. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke.* 2015;46(9):2438–2444.
80. Protopsaltis J, Kokkoris S, Korantzopoulos P, Milionis HJ, Karzi E, Anastasopoulou A, et al. Prediction of long-term functional outcome in patients with acute ischemic non-embolic stroke. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):228–35.
81. Bruno A, Shah N, Akinwuntan AE, Close B, Switzer JA. Stroke size correlates with functional outcome on the simplified modified rankin scale questionnaire. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet].* 2013;22(6):781–3.
82. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttmann CR, Debruxelles S, et al. Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome. *Stroke.* 2016;47(1):66–73.
83. Beuscher VD, Kuramatsu JB, Gerner ST, Köhn J, Lücking H, Kloska SP, et al. Functional Long-Term Outcome after Left- versus Right-Sided Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(3–4):117–23.
84. Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, Ercegovac M, Berisavac I, Stanarcevic P, et al. Long-Term Prognosis in Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolytic Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(1):196–203.
85. Mühr O, Persson HC, Sunnerhagen KS. Long-term outcome after reperfusion-treated stroke. *J Rehabil Med.* 2017;49(4):316–21.
86. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012;43(5):1302–8.
87. Nam J, Jing H, O'Reilly D. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2015;10(1):13–22.
88. Chelsea S. Kidwell, M.D., Reza Jahan, M.D., Jeffrey Gornbein, Dr.P.H., Jeffrey R. Alger, Ph.D., Val Nenov, Ph.D., Zahra Ajani, M.D., Lei Feng, M.D., Ph.D., Brett C. Meyer, M.D., Scott Olson, M.D., Lee H. Schwamm, M.D., Albert J. Yoo, M.D., Randolph S. Mars MD for the MRI. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2013;368(4):914–923.
89. Karaahmet OZ, Umay E, Gurcay E, Serçe A, Gundogdu I, Cakci A. The effect of premorbid features on post-stroke rehabilitation outcome. *Iran J Neurol [Internet].* 2018;17(1):38–46.
90. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke.* 2013;44(7):1915–23.
91. Lattanzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. Glycosylated Hemoglobin and Functional Outcome after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet].* 2016;25(7):1786–91.

92. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between hemoglobin A1C levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):498–503.
93. Boehme AK, Kumar AD, Dorsey AM, Siegler JE, Aswani MS, Lyerly MJ, et al. Infections present on admission compared with hospital-acquired infections in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2013;22(8):e582–9.
94. Shah S V., Corado C, Bergman D, Curran Y, Bernstein RA, Naidech AM, et al. Impact of Poststroke Medical Complications on 30-Day Readmission Rate. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2015;24(9):1969–77.
95. Ji R, Wang D, Shen H, Pan Y, Liu G, Wang P, et al. Interrelationship among common medical complications after acute stroke: Pneumonia plays an important role. *Stroke*. 2013;44(12):3436–44.
96. Teh WH, Smith CJ, Barlas RS, Wood AD, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, et al. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(4):293–300.
97. Rodríguez Lucci F, Alet M, Ameriso SF. Post-stroke epilepsy. *Medicina (B Aires) [Internet]*. 2018;78(2):86–90.
98. Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteijn L, van Dijk E, et al. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults: A Long-Term Follow-Up Study. *PLoS One*. 2013;8(2).
99. Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, Mandrekar J, Mikulik R, Brown RD, et al. Seizures Following Ischemic Stroke: Frequency of Occurrence and Impact on Outcome in a Long-Term Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2016;25(1):150–6.
100. Yan-fang S, Yu-ping W. Sleep-disordered breathing: Impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med [Internet]*. 2009;10(7):717–9.
101. Lee S-B, Cho A-H, Butcher KS, Kim T-W, Ryu S-Y, Kim Y-I. Low Bone Mineral Density is Associated with Poor Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2013;
102. Sackley C, Brittle N, Patel S, Ellins J, Scott M, Wright C, et al. The prevalence of joint contractures, pressure sores, painful shoulder, other pain, falls, and depression in the year after a severely disabling stroke. *Stroke*. 2008;39(12):3329–34.
103. Scherbakov N, Von Haehling S, Anker SD, Dirnagl U, Doehner W. Stroke induced Sarcopenia: Muscle wasting and disability after stroke. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013;170(2):89–94.
104. Spaccavento S, Cellamare F, Falcone R, Loverre A, Nardulli R. Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med [Internet]*. 2017;60(6):376–81.
105. Luvizutto G, Moliga A, Rizzati G, Fogaroli M, Moura-Neto E, Nunes H, et al. Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics [Internet]*. 2018;73:1–6.
106. Orange W, Hung C. Severity of spatial neglect during acute inpatient rehabilitation predicts community mobility after stroke. *PM R*. 2014;6(8):716–22.
107. Gerafi J, Samuelsson H, Viken JI, Blomgren C, Claesson L, Kallio S, et al. Neglect and aphasia in

- the acute phase as predictors of functional outcome 7 years after ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2017;24(11):1407–15.
108. Gialanella B, Ferlucci C. Functional outcome after stroke in patients with aphasia and neglect: Assessment by the motor and cognitive functional independence measure instrument. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):440–7.
 109. Gialanella B. Aphasia assessment and functional outcome prediction in patients with aphasia after stroke. *J Neurol*. 2011;258(2):343–9.
 110. Gialanella B, Bertolinelli M, Lissi M, Prometti P. Predicting outcome after stroke: The role of aphasia. *Disabil Rehabil*. 2011;33(2):122–9.
 111. Smithard DG, Smeeton NC, Wolfe CDA. Long-term outcome after stroke: Does dysphagia matter? *Age Ageing*. 2007;36(1):90–4.
 112. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML, et al. Dysphagia in acute stroke: Incidence, burden and impact on clinical outcome. *PLoS One*. 2016;11(2):1–11.
 113. Al-Khaled M, Matthis C, Binder A, Mudter J, Schattschneider J, Pulkowski U, et al. Dysphagia in Patients with Acute Ischemic Stroke: Early Dysphagia Screening May Reduce Stroke-Related Pneumonia and Improve Stroke Outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(1–2):81–9.
 114. Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: A 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002;
 115. Maaijwee NAMM, Arntz RM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, Van Dijk EJ, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1120–6.
 116. Sharrief AZ, Sánchez BN, Lisabeth LD, Skolarus LE, Zahuranec DB, Baek J, et al. The Impact of Pre-Stroke Depressive Symptoms, Fatalism, and Social Support on Disability after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2017;26(11):2686–91.
 117. Alan J Carson, Siobhan MacHale, Kathryn Allen, Stephen M Lawrie, Martin Dennis, Allan House MS, Summary. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356(8):122–6.
 118. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Depression predicts unfavourable functional outcome and higher mortality in stroke patients: The Bergen Stroke Study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(SUPPL. 190):34–8.
 119. Park GY, Im S, Oh CH, Lee SJ, Pae CU. The association between the severity of poststroke depression and clinical outcomes after first-onset stroke in Korean patients. *Gen Hosp Psychiatry [Internet]*. 2015;37(3):245–50.
 120. Matsuzaki S, Hashimoto M, Yuki S, Koyama A, Hirata Y, Ikeda M. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. *J Affect Disord [Internet]*. 2015;176:56–60.
 121. Lenzi GL, Altieri M, Maestrini I. Post-stroke depression. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(10):837–40.

122. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression: A three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003;250(3):347–51.
123. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011;10(2):123–30.
124. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol*. 2001;50(6):718–29.
125. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9988):46–55.
126. Wang H, Camicia M, Terdiman J, Hung YY, Sandel ME. Time to inpatient rehabilitation hospital admission and functional outcomes of stroke patients. *PM R* [Internet]. 2011;3(4):296–304.
127. Schnitzler A, Woimant F, Nicolau J, Tuppin P, De Peretti C. Effect of rehabilitation setting on dependence following stroke: An analysis of the french inpatient database. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(1):36–44.
128. Camicia M, Wang H, Divita M, Mix J, Niewczyk P. Length of Stay at Inpatient Rehabilitation Facility and Stroke Patient Outcomes. *Rehabil Nurs*. 2016;41(2):78–90.
129. Bindawas SM, Vennu V, Mawajdeh H, Alhaidary HM, Moftah E. Length of Stay and Functional Outcomes Among Patients with Stroke Discharged from an Inpatient Rehabilitation Facility in Saudi Arabia. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018;24:207–14.
130. Wang H, Camicia M, Terdiman J, Mannava MK, Sidney S, Sandel ME. Daily Treatment Time and Functional Gains of Stroke Patients During Inpatient Rehabilitation. *PM R* [Internet]. 2013;5(2):122–8.
131. Foley N, McClure JA, Meyer M, Salter K, Bureau Y, Teasell R. Inpatient rehabilitation following stroke: Amount of therapy received and associations with functional recovery. *Disabil Rehabil*. 2012;34(25):2132–8.
132. Scrivener K, Jones T, Schurr K, Graham PL, Dean CM. After-hours or weekend rehabilitation improves outcomes and increases physical activity but does not affect length of stay: A systematic review. *J Physiother* [Internet]. 2015;61(2):61–7.
133. Wen CP, Liu CH, Jeng JS, Hsu SP, Chen CH, Lien LM, et al. Pre-stroke physical activity is associated with fewer post-stroke complications, lower mortality and a better long-term outcome. *Eur J Neurol*. 2017;24(12):1525–31.
134. Ricciardi AC, López-Cancio E, Pérez De La Ossa N, Sobrino T, Hernández-Pérez M, Gomis M, et al. Prestroke physical activity is associated with good functional outcome and arterial recanalization after stroke due to a large vessel occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(4):304–11.
135. Askim T, Bernhardt J, Salvesen Ø, Indredavik B. Physical Activity Early after Stroke and Its Association to Functional Outcome 3 Months Later. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet].

- 2014;23:e305–12.
136. Cioncoloni D, Piu P, Tassi R, Acampa M, Guideri F, Taddei S, et al. Relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index in the process of functional recovery after stroke. *NeuroRehabilitation*. 2012;30(4):315–22.
 137. Papavasileiou V, Milionis H, Michel P, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(6):1616–20.
 138. Heo JN, Yoon JG, Park H, Kim YD, Nam HS, Heo JH. Machine Learning-Based Model for Prediction of Outcomes in Acute Stroke. *Stroke*. 2019;50(5):1263–5.