



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«COVID-19 ΚΑΙ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ
ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ»**

υπό

ΑΣΗΜΙΝΑΣ ΒΑΛΣΑΜΑΚΗ

Ειδικευόμενης Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Ντάιος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ντάιος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πρόεδρος Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών (*Επιβλέπων*)
2. Κορομπόκη, Ελένη, Παθολόγος ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Γενική Γραμματέας Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών
3. Βέμμος, Κωνσταντίνος, Παθολόγος – Stroke Physician, τ. Διευθυντής της Μονάδας Οξέων Εγκεφαλικών, Θεραπευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Επίτιμος Πρόεδρος Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας, Νικόλαος, Επιμελητής Β' Αγγειοχειρουργικής στο ΠΓΝΛ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“COVID-19 and ischemic strokes”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το εν λόγω Μεταπτυχιακό αποτέλεσε ένα σημαντικό προσωπικό μου στοίχημα, καθότι ήταν κάτι που θεώρησα ως εξαιρετικά βοηθητικό για τη μετέπειτα ιατρική μου πορεία, λόγω της ειδίκευσής μου στην παθολογία. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντά μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας, κο Ντάιο Γεώργιο, για την υπομονή και την υποστήριξή του στη διαδικασία επιλογής του τίτλου και υλοποίησης της διατριβής μου, καθώς και την οικογένειά μου για την πολύτιμη βοήθειά της όλο αυτό το διάστημα.

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης με βάση την ανασκόπηση της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας (δευτερογενής έρευνας) και σχετικών μελετών ή περιπτώσεων με COVID – ισχαιμικό εγκεφαλικό που δημοσιεύθηκαν μέχρι και το 2021 είναι να συζητηθεί η παθογένεια του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με COVID-19 και να εντοπιστεί η μεταξύ τους σχέση. Ο συγκεκριμένος σκοπός μπορεί να αναλυθεί περαιτέρω στους κάτωθι στόχους οι οποίοι περιλαμβάνουν εντοπισμό:

- ο παραμέτρων σχέσης αιτίας-αιτιατού μεταξύ COVID 19 και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών περιστατικών – IS,
- ο συχνότητας και παθογένειας των COVID 19 – IS περιστατικών,
- ο δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, φύλο) των ασθενών που εμπλέκονται σε COVID 19 – IS περιστατικά,
- ο παραγόντων κινδύνου που υπογραμμίζουν ιδιαίτερα τα περιστατικά ασθενών με COVID 19 – IS,
- ο κλινικών αποτελεσμάτων σχετικά με το βαθμό και τα ποσοστά ανάρρωσης / θνησιμότητας των ασθενών με COVID-19 – IS.

Τα αποτελέσματα των ερευνών κατέδειξαν σχέση αιτίας-αιτιατού μεταξύ COVID-19 και IS). Το ποσοστό επίπτωσης του COVID-19 σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ποικίλλει πολύ μεταξύ των διαφορετικών ερευνητικών ομάδων. Οι λόγοι για τη διαφορά είναι άγνωστοι, πιθανώς σχετίζονται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης από COVID-19 των νοσηλευόμενων ασθενών, τον επιπολασμό των παραγόντων αγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό, την ικανότητα ακριβούς διάγνωσης όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων σε κατάσταση υπερκάλυψης ιατρικών υπηρεσιών και μεθοδολογικές διαφορές. Φυσικά, η ένταση της επίπτωσης του COVID-19 στα εγκεφαλικά ισχαιμικά ενισχύεται κι από το βαθμό ύπαρξης υποκείμενων νοσημάτων, το φύλο, συχνότερα σε άντρες και ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και την ηλικία των ασθενών. Όπως δηλώνει το ιατρικό προσωπικό, η πανδημία έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία εγκεφαλική νόσο COVID-19 με ισχαιμικά συμπτώματα Αυτό περιλαμβάνει το χρονοδιάγραμμα της χειρουργικής αντιμετώπισης της αθηροσκληρωτικής εγκεφαλοαγγειακής απεικόνισης της νόσου, καθώς και άλλων μεθόδων διαγνωστικής απεικόνισης που χρησιμοποιούνται καθώς και τον τύπο και τη διάρκεια της καλύτερης ιατρικής αντιμετώπισης. Τέλος, η ιατρική κοινότητα ενθαρρύνει την εξερεύνηση νέων αλγορίθμων θεραπείας για ασθενείς με COVID-19 με συμπτώματα που μοιάζουν με εγκεφαλικό. Με βάση την εμπειρία σε αυτήν την περίπτωση, συνιστάται ανεπιφύλακτα η λήψη και η επανεξέταση μιας CT αγγειογραφίας του λαιμού και των μεγάλων αγγείων, επιπλέον μιας CT εγκεφάλου, πριν από τη χορήγηση φαρμάκων.

Λέξεις-Κλειδιά: Covid-19, Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, Υποκείμενα νοσήματα, Εμβολή, Θρομβόλυση

Abstract

The purpose of this study is based on the review of the relevant scientific literature (secondary research) and relevant studies or cases with COVID Ischemic stroke published until 2021 is to discuss the pathogenesis of ischemic stroke in patients with COVID -19 and to identify the relationship between them. The specific purpose can be further analyzed in the following objectives which include locating:

- cause-and-effect relationship parameters COVID-19 and ischemic stroke - IS ,
- frequency and pathogenicity of COVID-19 - IS incidents,
- demographic characteristics (age, gender) of the patients involved in COVID-19 - IS incidents,
- risk factors that particularly highlight the cases of patients with COVID-19 - IS,
- clinical results on the degree and rates of recovery / mortality of patients with COVID-19 - IS.

The results of the research showed a cause-and-effect relationship between COVID-19 and IS). Its incidence rate COVID-19 in ischemic strokes varies greatly between different research teams. The reasons for the difference are unknown, probably related to the severity of the infection COVID-19 of hospitalized patients, the prevalence of vascular risk factors in the population, the ability to accurately diagnose all strokes in a state of over-coverage of medical services and methodological differences. Of course, the intensity of its impact COVID-19 in cerebral ischemia is enhanced by the degree of underlying disease, gender, more often in older men and patients and the age of patients. According to medical staff, the pandemic has changed the way they approach patients with acute brain disease COVID-19 with ischemic symptoms. This includes the schedule of the surgical treatment atherosclerotic cerebrovascular imaging of the disease, as well as other diagnostic imaging methods used as well as the type and duration of best medical treatment. Finally, the medical community encourages the exploration of new treatment algorithms for patients with COVID-19 with stroke-like symptoms. Based on experience in this case, it is strongly recommended that it is taken and reviewed one CT angiography of the neck and large vessels, in addition to one brain CT, before administering any drugs.

Keywords: Covid-19, Ischemic strokes, Underlying diseases, Embolism, Thrombolysis.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή 8

Κεφάλαιο 2 Βιβλιογραφική Επισκόπηση 10

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία..... 24

Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα 28

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση 36

Κεφάλαιο 6 συμπεράσματα 40

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Γενικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Πλαίσιο και συγκείμενο μελέτης

Η παγκόσμια πανδημία της νέας νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) έχει αιφνιδιάσει ολόκληρη την ανθρώπινη φυλή και έχει οδηγήσει σε άνευ προηγουμένου επίπεδα θνησιμότητας παγκοσμίως μέχρι στιγμής (Cui, Li & Shi, 2019).

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) προκύπτει από μόλυνση από σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2). Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη Γουχάν της Κίνας σε ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή πνευμονία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και τώρα έχει εξελιχθεί στην πρώτη πανδημία σε περισσότερα από 100 χρόνια. Οι ασθενείς που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 ή COVID 19 (οι όροι μπορούν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά) αναπτύσσουν αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της περιφερικής αρτηριακής θρόμβωσης, τα οποία οδηγούν σε κακή έκβαση παρά τη μέγιστη ιατρική, ενδαγγειακή και μικροχειρουργική θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί από τον COVID-19 (Wu, Leung & Leung, 2020).

Η πανδημία του COVID-19 έχει επηρεάσει άτομα με διάφορες προϋπάρχουσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Ischemic Stroke – IS), με τέτοιο τρόπο που αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα και προσοχή για την επιβίωσή τους. Πολλές κλινικές δοκιμές βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη σε όλο τον κόσμο, καθώς και πολλά άλλα έργα βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια σύλληψης και σχεδιασμού για τη διευκόλυνση της αποτελεσματικής διαχείρισης ασθενών με εγκεφαλικό με λοίμωξη COVID-19 (Deng & Peng, 2019).

Η παρούσα μελέτη, μέσω δευτερογενούς έρευνας – δηλαδή μέσω εξέτασης σχετικών ερευνών που έχουν διεξαχθεί πάνω στο θέμα – εστιάζει στον εντοπισμό παραμέτρων πιθανής σχέσης που υφίσταται μεταξύ COVID-19 και εκδήλωσης Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων καθώς, όπως υποστηρίζουν, μεταξύ πλειάδας

επιστημόνων οι Finsterer, Scorza, Scorza, και Fiorini (2020), υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις ότι ο COVID-19 μπορεί να συσχετιστεί με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (COVID-stroke). Ως εκ τούτου, έχουμε δύο άξονες παθολογίας που αποτελούν σοβαρές νόσους με συνέπειες για την ποιότητα ζωής αλλά και για την ίδια τη ζωή. Κατ' επέκταση, και προκειμένου να ικανοποιηθεί ο σκοπός καθώς και οι στόχοι της μελέτης, όπως αυτοί διατυπώνονται στη συνέχεια του κεφαλαίου, κρίνεται απαραίτητη η παρουσίαση των χαρακτηριστικών και των προεκτάσεων των δύο αυτών νόσων.

1.2 Κίνητρο για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης

Το κίνητρο για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης ορίζεται από τα ακόλουθα. Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με COVID-19 είχε τεκμηριωθεί με θρομβωτικές επιπλοκές και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Αρκετοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη θρόμβωση που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, το σύστημα αγγειοτενσίνης-ρενίνης και η επίδραση του SARS-CoV-2 στον καρδιακό και εγκεφαλικό ιστό μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με COVID-19. Ταυτόχρονα, σημαντικές επιβαρύνσεις στα συστήματα παροχής υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης του ισχαιμικού εγκεφαλικού, έχουν καταστήσει τη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου στο πλαίσιο του COVID-19 ιδιαίτερα προκλητική (Sagris, Papanikolaou & Kvernland, 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

2.1 Εισαγωγή Κεφαλαίου

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο παρουσιάζεται και συζητάται σύντομα το ευρύτερο παθολογικό πλαίσιο των Ισχαιμικών Αγγειακών Εγκεφαλικών επεισοδίων, του COVID- 19 και της πιθανής σχέσης αιτίας-αιτιατού των δύο αυτών νόσων.

2.2 Ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Με τον όρο εγκεφαλικό αναφέρεται η νευρολογική διαταραχή των αγγείων στον εγκέφαλο, η οποία είναι οξεία και αρχίζει με την παύση της τροφοδότησης με αίμα σε κάποια περιοχή αυτού, με αποτέλεσμα τη στέρηση του αναγκαίου για τα εγκεφαλικά κύτταρα οξυγόνου. Όσον αφορά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (stroke), πρόκειται για την περίπτωση της απότομης διακοπής ή της σημαντικής ελάττωσης της ροής του αίματος στον εγκέφαλο. Σε περίπτωση που αιτία γι' αυτήν την κατάσταση είναι κάποια αιμορραγία, τότε γίνεται λόγος για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (*hemorrhagic stroke*) ή εγκεφαλική αιμορραγία (*cerebral hemorrhage*). Όσον αφορά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (*ischemic stroke*), αυτό οφείλεται σε απόφραξη ενός αγγείου από κάποιον θρόμβο αίματος (Stam, 2010).



Εικόνα 1: Ισχαιμικό & Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο¹

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της κατάστασης ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι μεγάλη, επηρεάζοντας αρνητικά όχι μόνο την ποιότητα της ζωής του ασθενούς αλλά και την καθαυτό ζωή του. Ως εκ τούτου, προτείνεται να αντιμετωπίζεται σε κάποια οργανωμένη νοσοκομειακή μονάδα και, αν είναι δυνατόν, σε ειδικές μονάδες (*Stroke units*), στις οποίες υπάρχει η δυνατότητα υποβολής του ασθενούς σε απεικονιστικές εξετάσεις, δηλαδή αξονική ή μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία, ενώ διαθέτουν μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και τις σχετικές ειδικότητες ιατρών (νευρολόγος, νευροχειρουργός, επεμβατικός νευροακτινολόγος κ.ά.). Επίσης, κατά τις αρχικές ώρες εκδήλωσης του επεισοδίου μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση νέων θεραπειών, όπως η θρομβόλυση και η θρομβεκτομή.

Από το σύνολο των περιστατικών με εγκεφαλικά επεισόδια, το 80% είναι ισχαιμικά και το 20% αιμορραγικά, ενώ η σοβαρότητα της νόσησης ποικίλει από ελαφρύ επεισόδιο μέχρι και πολύ σοβαρό που προκαλεί είτε προσωρινές είτε μόνιμες βλάβες (Roos, 2012).

¹ <https://www.tilestwra.com/7-sybtomata-egkefalikon-episodion-stis-gynekes/>

Υπάρχουν δύο είδη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, το θρομβωτικό (*thrombotic*) και το εμβολικό (*embolic*). Το πρώτο συμβαίνει με τη δημιουργία θρόμβου αίματος (*blood clot*) εντός μιας αρτηρίας στον εγκέφαλο, μια διαδικασία ανάλογη με ό,τι συμβαίνει σε μια αρτηρία της καρδιάς κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο σχηματισμός του θρόμβου εντοπίζεται πιο συχνά στο σημείο του αγγείου όπου υπάρχουν πλάκες αθηροσκλήρωσης ή αθηρωματικές πλάκες (*atherosclerosis plaques*), ο σχηματισμός των οποίων οφείλεται στο λίπος που εναποτίθεται στο σημείο. Κατά το δεύτερο, ο θρόμβος του αίματος χρησιμοποιεί το κυκλοφορικό σύστημα ώσπου να βρεθεί σε κάποιον αυλό αγγείου και να τον αποφράξει σαν έμβολο, προερχόμενος συχνότερα από την καρδιά όπως λόγω χάρη στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής (Martin, 2010).

Ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.



Εικόνα 2: Θρομβωτικό & Εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Κραβαρίτης, 2022)

Το τελικό αποτέλεσμα του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι όμοιο ανεξαρτήτως του είδους του. Ο εγκέφαλος παύει να τροφοδοτείται με την αναγκαία ποσότητα αίματος που του προσφέρει οξυγόνο και λοιπές θρεπτικές ουσίες, οδηγώντας σε νέκρωση της περιοχής όπου εντοπίζεται το αγγείο που έχει υποστεί την απόφραξη. Έτσι, αυτή η περιοχή του εγκεφάλου παύει να λειτουργεί ομαλά και σωστά, οδηγώντας στην εκδήλωση ενός ανάλογου ελλείμματος νευρολογικής φύσεως όπως είναι μια αδυναμία στα άνω ή στα κάτω άκρα, μείωση της οπτικής ικανότητας, δυσκολία στην

ομιλία, κ.ά. Σε περίπτωση που η έκταση του δημιουργηθέντος οιδήματος είναι μεγάλη προκαλείται ανάλογη πίεση στο σύνολο του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να απωλέσει τις αισθήσεις του, δηλαδή να βρεθεί σε κωματώδη κατάσταση, η οποία είναι απειλητική για τη ζωή του (Yew & Cheng, 2012).



Εικόνα 3: Σημάδια εγκεφαλικού επεισοδίου (Κραβαρίτης, 2022)

Μάλιστα υπάρχει ένα ακρωνύμιο (F.A.S.T.) το οποίο βοηθά τους ανθρώπους να αναγνωρίσουν τα σημάδια ενός εγκεφαλικού:

F – Facial Drooping: Το πρόσωπο γέρνει, οπότε πρέπει να προσδιοριστεί ποια πλευρά ακριβώς είναι η πληγείσα, κι αυτό επιτυγχάνεται με εύκολο τρόπο: απλά ζητώντας από το άτομο που δείχνει σημάδια εγκεφαλικού να χαμογελάσει.

A – Arm Weakness: Τα χέρια είναι αδύναμα, συνήθως το ένα παρουσιάζει μούδιασμα ή αδυναμία. Στην περίπτωση αυτή ζητείται από το άτομο να σηκώσει αμφοτέρωτα τα χέρια, οπότε ένα από τα δύο θα πέσει απότομα προς τα κάτω.

S – Speech Difficulty: Υπάρχει δυσχέρεια στην ομιλία, πράγμα που σημαίνει ότι το άτομο δυσκολεύεται να μιλήσει και δεν γίνεται εύκολα κατανοητό. Στην περίπτωση αυτή ζητείται από το άτομο να πει μια ολοκληρωμένη φράση και ανάλογα θα κριθεί η περίπτωση σοβαρότητας.

T – Time to call: Είναι ώρα να γίνει κλήση στο ΕΚΑΒ, ειδικά στην περίπτωση που το άτομο παρουσιάζει ένα ή και παραπάνω από τα προαναφερθέντα συμπτώματα. Ακόμη κι εάν αυτά υποχωρήσουν, συνίσταται να κληθεί το ΕΚΑΒ (Κραβαρίτης, 2022).

Ένας γιατρός μπορεί συνήθως να χρησιμοποιήσει φυσική εξέταση και οικογενειακό ιστορικό για να διαγνώσει το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Με βάση τα συμπτώματα, είναι επίσης δυνατόν να σχηματιστεί μια ιδέα για το πού βρίσκεται η απόφραξη. Εάν υπάρχουν συμπτώματα όπως σύγχυση και μπερδεμένη ομιλία, ο γιατρός μπορεί να κάνει μια εξέταση σακχάρου στο αίμα. Αυτό συμβαίνει επειδή η σύγχυση και η μπερδεμένη ομιλία είναι επίσης συμπτώματα σοβαρού χαμηλού σακχάρου στο αίμα λαμβάνοντας τις επιπτώσεις αυτής της κατάστασης. Η αξονική τομογραφία κρανίου μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάκριση του ισχαιμικού εγκεφαλικού από άλλα προβλήματα που προκαλούν θάνατο του εγκεφαλικού ιστού, όπως αιμορραγία ή όγκος εγκεφάλου (Martin, 2010).

Μόλις το ιατρικό δυναμικό διαγνώσει ισχαιμικό εγκεφαλικό, το επόμενο βήμα είναι να προσπαθήσει να καταλάβει πότε ξεκίνησε και ποια είναι η βασική αιτία. Η μαγνητική τομογραφία είναι ο καλύτερος τρόπος για να προσδιοριστεί πότε ξεκίνησε το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό μιας βασικής αιτίας μπορεί να περιλαμβάνουν: ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα για τον έλεγχο και τον εντοπισμό μη φυσιολογικών καρδιακών ρυθμών, υπερηχοκαρδιογράφημα για έλεγχο της καρδιάς για θρόμβους ή ανωμαλίες μια αγγειογραφία για να εντοπιστούν ποιες αρτηρίες είναι φραγμένες και πόσο σοβαρή είναι η απόφραξη καθώς κι εξετάσεις αίματος για προβλήματα χοληστερόλης και πήξης (Donnan, et al., 2015).

Η αποκατάσταση είναι συχνά απαραίτητη για την ανάκτηση των κινητικών δεξιοτήτων και του συντονισμού. Η εργοθεραπεία, η φυσικοθεραπεία και η λογοθεραπεία μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες για να βοηθήσουν στην ανάκτηση άλλων χαμένων λειτουργιών. Τα νεότερα άτομα και τα άτομα που αρχίζουν να βελτιώνονται γρήγορα είναι πιθανό να ανακτήσουν περισσότερη λειτουργικότητα. Εάν συνεχίζουν να υπάρχουν προβλήματα μετά από ένα χρόνο, πιθανότατα αυτά να παραμείνουν μόνιμα.

Ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό θέτει την υγεία του ασθενούς σε υψηλότερο κίνδυνο προειδοποιώντας για ένα άλλο επόμενο. Η λήψη μέτρων για τη μείωση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα η διακοπή του καπνίσματος, είναι σημαντικό μέρος της μακροπρόθεσμης ανάκαμψης. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό είναι μια σοβαρή κατάσταση και απαιτεί έγκαιρη θεραπεία. Ωστόσο, με τη σωστή θεραπεία, τα περισσότερα άτομα με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να αναρρώσουν ή να διατηρήσουν αρκετή από τη λειτουργικότητά τους για να φροντίσουν τις βασικές τους ανάγκες. Η γνώση των σημείων του ισχαιμικού εγκεφαλικού μπορεί βοηθήσει τα άτομα να σώσουν τη ζωή τους ή τη ζωή κάποιου άλλου (Guercini et al., 2013).

2.3 COVID-19

Οι κοροναϊοί (coronaviruses) είναι μια διαφορετική ομάδα ιών που μολύνουν πολλούς διαφορετικούς οργανισμούς και είδη ζώων και μπορούν να προκαλέσουν ήπιες έως και σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στον άνθρωπο. Το 2002 και το 2012, αντίστοιχα, δύο εξαιρετικά παθογόνοι κορωνοϊοί με ζωο-νοσογόνο προέλευση, ο κορωνοϊός με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) και ο κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), εμφανίστηκαν σε ανθρώπους και προκάλεσαν θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, καθιστώντας τους αναδυόμενους κορωνοϊούς νέα ανησυχία για τη δημόσια υγεία στον εικοστό πρώτο αιώνα (Cui, Li, & Shi, 2019). Στα τέλη του 2019, ένας νέος κορωνοϊός που χαρακτηρίστηκε ως SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας και προκάλεσε ένα ξέσπασμα ασυνήθιστης ιογενούς πνευμονίας. Όντας εξαιρετικά μεταδοτική, αυτή η νέα ασθένεια του κοροναϊού, γνωστή και ως νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), έχει εξαπλωθεί γρήγορα σε όλο τον κόσμο (Wu, Leung, & Leung, 2020). Έχει ξεπεράσει συντριπτικά το SARS και το MERS τόσο ως προς τον αριθμό των μολυσμένων ατόμων όσο και ως προς το χωρικό εύρος των περιοχών επιδημίας. Η συνεχιζόμενη έξαρση του COVID-19 έχει αποτελέσει μια εξαιρετικά μεγάλη απειλή για την παγκόσμια δημόσια υγεία (Deng & Peng, 2020).

Ο COVID-19 είναι μια σοβαρή παθολογική κατάσταση με εκτιμώμενο αναπαραγωγικό αριθμό που κυμαίνεται στην περιοχή από 2,2–3,5 (Zhang, et al., 2020) και με ένα εξαιρετικά μολυσματικό αναπνευστικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων που μοιάζουν με πνευμονία. Ο πρόσφατα

ανακαλυφθείς SARS-CoV-2 ή COVID 19 είναι ένας εξαιρετικά παθογόνος ιός (Cui, Li, & Shi, 2019). Δομικά είναι σφαιρικό και περιέχει πρωτεΐνες με τη μορφή ακίδων στην επιφάνειά του. Αυτοί οι ιοί περιέχουν ως γονιδιώμά τους μονόκλιωνα RNA θετικής λογικής (Ashour, et al., 2020). Ο COVID-19 κηρύχθηκε ως πανδημία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) στις 11 Μαρτίου 2020 λόγω της επίδρασής του στον πληθυσμό παγκοσμίως ενώ μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2021 έχει επιβεβαιωθεί ότι το 45% του παγκόσμιου πληθυσμού είχε μολυνθεί (Favalli, Ingegnoli & De Lucia, 2021).

Καθώς ο κόσμος αντιμετωπίζει αυτή την πανδημία, ασθενείς με άλλες παθήσεις υγείας όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, ο καρκίνος, η νόσος του Πάρκινσον και το εγκεφαλικό διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν από τον SARS-CoV-2 σε σύγκριση με νευρολογικά υγιείς ενήλικες παρόμοιας ηλικίας. Μεταξύ όλων των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου, τα ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια (Ischemic Strokes-IS) αποτελούν το 80-85% όλων των περιπτώσεων παγκοσμίως (Jiang, et al., 2014). Έχει αναφερθεί ότι η λοίμωξη των πνευμόνων είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με IS, η οποία, με τη σειρά της, συμβάλλει στα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (Farris, et al., 2019). Επιπλέον, η ανοσολογική απόκριση και η παρουσία του RAS επηρεάζει σημαντικά την πνευμονική ανοσία στην παθοφυσιολογία του IS καθώς το RAS είναι επίσης παρόν στα πνευμονικά κυψελιδικά κύτταρα (Qiu et al., 2020). Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι αυτές οι σχετικές ανοσολογικές αποκρίσεις συναντώνται επίσης στους πνεύμονες ασθενών που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV-2 (Favalli, Ingegnoli & De Lucia, 2021).

Από το ξέσπασμα της πανδημίας SARS-CoV-2 τον Δεκέμβριο του 2019, έγινε προφανές ότι ο ιός δεν επηρεάζει μόνο τους πνεύμονες, με αποτέλεσμα τον COVID-19 αλλά γενικά όλα τα όργανα που εκφράζουν τους υποδοχείς ACE2, συμπεριλαμβανομένου του Κεντρικού και Περιφερικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ, PNS) που οδηγεί σε νευρο-COVID-19. Μεταξύ των διαταραχών του ΚΝΣ που σχετίζονται με τον SARS-CoV-2, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (COVID-εγκεφαλικό επεισόδιο) αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, το ισχαιμικό εγκεφαλικό αποδίδεται σε «υπερπηκτικότητα» (TOAST ταξινόμηση: «άλλες αιτιολογίες») χωρίς ωστόσο να παρέχεται επιστημονικά αδιαμφισβήτητη απόδειξη για αυτήν την υπόθεση (Finsterer et al., 2022).

2.4 Σχέση των δυο ανωτέρω

Όπως διατυπώθηκε και στην εισαγωγή η πανδημία της νέας νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) έχει αιφνιδιάσει παγκοσμίως την ανθρώπινη φυλή καθώς οι στατιστικές καταδεικνύουν υψηλές τιμές θνησιμότητας άνευ προηγουμένου μέχρι στιγμής. Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες έχουν ερμηνεύσει ότι το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) είναι και ο υποδοχέας ξενιστή για το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2). Επιπλέον, το ACE2 είναι το κύριο συστατικό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το ACE2 επιδεινώνει την αγγειοτενσίνη II, ένα πεπτίδιο που είναι υπεύθυνο για την προώθηση του εγκεφαλικού. Η μείωση της ρύθμισης του ACE2 ενεργοποιεί περαιτέρω μία αλυσιδωτή ανοσολογική πληθώρα. Έτσι, οι ερευνητές- επιστήμονες καλούνται να διερευνήσουν και να εξετάσουν τις πιθανές σχέσεις μεταξύ του COVID-19 και του ισχαιμικού εγκεφαλικού (IS).

2.4.1 Παθοφυσιολογία και μηχανισμοί του ισχαιμικού εγκεφαλικού στον COVID-19

Ανοσομεσολαβούμενη θρόμβωση και διαταραχή υπερπηκτικότητας: Ο SARS-CoV-2 είναι ένας κυτταροπαθητικός ιός ο οποίος προκαλεί τραυματισμό και θάνατο των προσβεβλημένων κυττάρων (Paek, et al., 2020). Η δομική του πρωτεΐνη, η γλυκοπρωτεΐνη ακίδας (S), που επεξεργάζεται η διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 (TMPRSS2), επιτρέπει στον SARS-CoV-2 να δεσμεύει το μετατρεπτικό ένζυμο 2 (ACE2) της αγγειοτενσίνης και να εισέρχεται στα επιθηλιακά κυψελιδικά κύτταρα του ξενιστή (Hoffmann, et al., 2020). Τα επιθηλιακά κύτταρα που πεθαίνουν απελευθερώνουν στη συνέχεια αντιγραφόμενους ιούς που αναγνωρίζονται από υποδοχείς τύπου Toll και ρυθμίζουν προς τα πάνω την έκφραση προ-ιντερλευκίνης (IL)-1 β των μακροφάγων. Θραύσματα ικών και κυψελιδικών κυττάρων, που αναγνωρίζονται ως μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με παθογόνα και βλάβες (DAMPs / damage-associated molecular patterns) από τα τοπικά μακροφάγα, πυροδοτούν την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (Bauernfeind, et al., 2009).

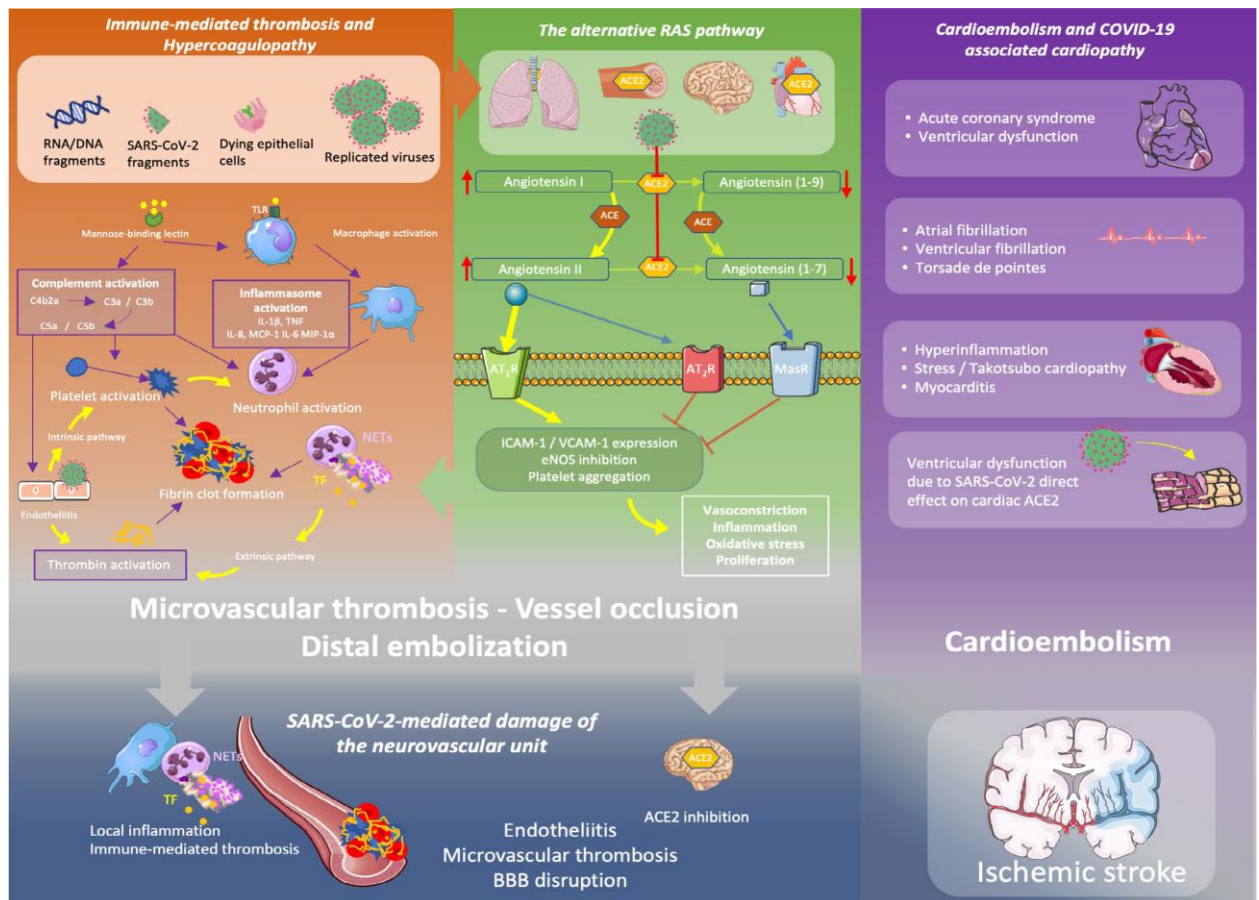
Το εναλλακτικό μονοπάτι RAS: Το RAS είναι το κύριο σύστημα πεπτιδικής ορμόνης που είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του όγκου στην κυκλοφορία. Η κλασική οδός RAS περιλαμβάνει τη ρενίνη, η οποία διεγείρει

την παραγωγή αγγειοτενσίνης I από αγγειοτενσινογόνο. Το ACE μετασχηματίζει την αγγειοτενσίνη I και δημιουργεί το βιολογικά ισχυρό πεπτίδιο αγγειοτενσίνη II (AngII), διεγείροντας τους υποδοχείς AngII τύπου 1 και τύπου 2 (AT1R και AT2R). Αν και το AT2R ασκεί αγγειοδιασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η υψηλότερη συγγένεια του AngII με το AT1R οδηγεί σε αγγειοσυστολή και διέγερση της απελευθέρωσης αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια [56]. Εκτός από το ACE, το οποίο είναι το βασικό συστατικό της κλασικής οδού RAS, το ACE2 παίζει κεντρικό ρόλο για την εναλλακτική οδό RAS. Το ACE2 διασπά το AngII σε αγγειοτενσίνη 1-7 (Ang[1-7]), προάγοντας τα αγγειοδιασταλτικά και αντιφλεγμονώδη συμπτώματα μέσω του MAsR και του AT2 υποδοχέα.

Καρδιοεμβολή και καρδιοπάθεια που σχετίζεται με τον COVID-19: Ακόμη και στις πρώτες φάσεις της πανδημίας, μελέτες ανέφεραν αρκετούς μηχανισμούς καρδιακής εμπλοκής σε ασθενείς που προσβλήθηκαν από τον SARS-CoV-2. Ο τραυματισμός του μυοκαρδίου σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αποδοθεί είτε σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε άμεσο τραυματισμό SARS-CoV-2 ή σε έμμεσο τραυματισμό μέσω στρες και φλεγμονώδους απόκρισης. Εκτός από στεφανιαία συμβάντα που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή δυσλειτουργία, η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση ή η άμεση εισβολή του SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Η συστηματική φλεγμονή και η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου σε συνθήκες αυξημένης καρδιακής παροχής μπορεί να οδηγήσουν σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ή κολλική μαρμαρυγή, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να είναι πιθανές αιτίες καρδιοεμβολής. Οι ασθενείς με COVID-19 με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών (Guo et al., 2020), ενώ τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η υπερφλεγμονή, ειδικά μέσω των IL-6 και TNF-α, μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων οδηγώντας σε σύνδρομο του μακρού QT συνδρόμου και σε κοιλιακή ταχυκαρδία torsades-de-pointes (Lazzerini, et al., 2020).

Βλάβη της νευροαγγειακής μονάδας που προκαλείται από τον SARS-CoV-2: Ο SARS-CoV-2 μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στη νευροαγγειακή μονάδα. Η συστηματική φλεγμονή, η ενδοθηλίτιδα και η μικροαγγειακή θρόμβωση μπορεί να επηρεάσουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood-Brain Barrier – BBB), επηρεάζοντας άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπως φαίνεται στους νευροτροπικούς αναπνευστικούς ιούς (Bohmwald et al., 2018). Αν και

πιστεύεται ότι υπάρχει μια άμεση εισβολή SARS-CoV-2 στον εγκέφαλο μέσω του οσφρητικού κρανιακού νεύρου που οδηγεί σε οσφρητική δυσλειτουργία (Aragão, et al., 2020) πρόσφατα δεδομένα που βασίζονται σε μοντέλα ζώων και ανθρώπων κατέρριψαν αυτήν την υπόθεση, υποστηρίζοντας ότι η οσφρητική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα της άμεσης εισβολής του SARS-CoV-2 στο οσφρητικό επιθήλιο και στα αγγειακά περικύτταρα, ενώ οι οσφρητικοί αισθητικοί νευρώνες και οι νευρώνες του βολβού παραμένουν άθικτοι (Brann, et al., 2020). Εκτός από μια πιθανή άμεση επίδραση του SARS-CoV-2 στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να έχει αιτιολογική σχέση με την τοπική ισχαιμία και φλεγμονή του εγκεφάλου, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια έμμεση φλεγμονώδης επίδραση σε ασθενείς που παρουσιάζουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο θάνατος του εγκεφαλικού ιστού, που παρατηρείται στο ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική απελευθέρωση DAMPs, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν τοπική και γενικευμένη φλεγμονή, προάγοντας τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Shi, et al., 2019).



Εικόνα 4: Πιθανοί μηχανισμοί ισχαιμικού εγκεφαλικού ασθενών με COVID-19 (Sagris et al., 2021, σ.3828)

2.5 Παρόμοιες μελέτες-έρευνες που πραγματεύονται το θέμα²

Μια πρόσφατη αναφορά από τη Γουχάν της Κίνας, διευκρίνισε το γεγονός ότι το 36% των συνολικών ασθενών που μολύνθηκαν από τον COVID υπέφεραν από νευρολογικά συμπτώματα και το 5,9% αυτών των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ότι προκαλούν εγκεφαλικό στους ασθενείς με SARS-CoV-2 (Neurology Advisor, 2020). Επιπλέον, οι Li et al. (2020), στην αναδρομική μελέτη ενός κέντρου, διαπίστωσε ότι το 4,6% των ασθενών με μόλυνση από COVID-19 ανέπτυξαν οξεία IS και οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς με συννοσηρότητα είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Η γήρανση είναι ο μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για IS καθώς και για μόλυνση από SARS-CoV-2. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς στην ηλικία των ≥ 65 ετών προβλέπεται να αναπτύξουν λοίμωξη από IS και COVID (Shi et al, 2020· Yousufuddin & Young, 2019).

Σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά, ο COVID-19 σχετίζεται με αιμορραγικές βλάβες στον θάλαμο και τον έσω κροταφικό λοβό. (Joob & Wiwanitkit 2020). Οι Pleasure Green και Josephson (2020) διαπίστωσαν επίσης ότι τα νευρολογικά συμπτώματα όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και η κατάθλιψη ήταν πολύ κοινά μεταξύ των ασθενών με COVID-19 που είχαν πληγεί σοβαρά. Μια άλλη μελέτη περίπτωσης από τους Wang et al. (2020) τόνισε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού, που χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών (Ischemic Strokes-IS), σε ασθενείς με COVID-19 που πάσχουν από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και αναπνευστική ανεπάρκεια (Wang et al.2020). Δεδομένου ότι τα διαθέσιμα στοιχεία αντικατοπτρίζουν την ισχυρή αλληλεπίδραση εγκεφάλου-πνεύμονα και την ανοσολογική διασταύρωση μεταξύ των δύο συστημάτων, ο κίνδυνος μόλυνσης από COVID-19 μεταξύ των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και ο κίνδυνος εγκεφαλικού σε ασθενείς με COVID-19, μπορεί να είναι αρκετά υψηλός. Συνολικά, αν και επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη υπάρχουσα βιβλιογραφία για την επεξεργασία του μηχανισμού της αλληλεπίδρασης του εγκεφαλικού επεισοδίου και του κινδύνου βλάβης της πνευμονικής ανοσίας, η διαθέσιμη βιβλιογραφία

² Στο συγκεκριμένο τμήμα του κεφαλαίου παρουσιάζονται σύντομα κι ενδεικτικά σχετικές μελέτες κι αναφορές (reports) καθώς η ευρύτερη και αναλυτικότερη παρουσίαση των σχετικών με το θέμα ερευνών συντελείται στα τρία τελευταία κεφάλαια του Ειδικού Μέρους: Αποτελέσματα, Συζήτηση, Συμπεράσματα.

υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο προσβολής από COVID-19 μεταξύ των ασθενών με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια IS (Li et al., 2020).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης τα αποτελέσματα ερευνών σχετικά με το λεγόμενο Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Renin- Angiotestín System – RAS) και τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το RAS είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών στον εγκέφαλο, υποστηρίζοντας την ομοιόσταση μαζί με άλλες ακούσιες λειτουργίες (Huber, Schuster & Raasch, 2017). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB) διαχωρίζει φυσικά το RAS εγκεφάλου από τους περιφερειακούς ιστούς RAS. Μέσα στο RAS του εγκεφάλου, συντίθενται όλα τα συστατικά του κλασικού RAS, γνωστό και ως άξονας στοιχείων RAS (Xu, Sriramula & Lazartigues, 2011). Ο άξονας περιλαμβάνει συγκεκριμένα το ACE-Ang II-AT1R. Η προηγούμενη βιβλιογραφία αντικατοπτρίζει ότι ο άξονας του στοιχείου RAS έχει αναγνωριστεί ότι παρουσιάζει επιβλαβή γεγονότα στην παθοφυσιολογία του IS (Mogi & Horiuchi, 2013).

Πρόσφατα, μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι οι νέοι παράγοντες RAS παίζουν αντιδραστικούς ρόλους στην παθοφυσιολογία του IS. Αυτός ο νέος άξονας του RAS στον εγκέφαλο περιλαμβάνει το ανθρώπινο ομόλογο των ACE, ACE2, Ang-(1-7) και Mas. Φυσιολογικά, το ACE2 μεσολαβεί στην υδρόλυση του Ang II για το σχηματισμό του Ang-(1-7), ενός αναγνωρισμένου συνδέτη για τον υποδοχέα Mas. Μετά από ισχαιμικό τραυματισμό, η ενεργοποίηση του άξονα ACE2-Ang-(1-7)-Mas έχει αναφερθεί ότι έχει αντιθρομβωτικά, αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Σε σύγκριση με το Ang II, το Ang-(1-7) βρέθηκε να είναι νευροπροστατευτικό (Qiu et al., 2020).

2.6 Σκοπός και Στόχοι Μελέτης

Με βάση όλα τα παραπάνω σκοπός της παρούσας μελέτης με βάση την ανασκόπηση της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας και σχετικών μελετών ή περιπτώσεων με COVID – ισχαιμικό εγκεφαλικό που δημοσιεύθηκαν μέχρι και το 2021 είναι να συζητηθεί η παθογένεια του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με COVID-19 και να εντοπιστεί η μεταξύ τους σχέση. Ο συγκεκριμένος σκοπός μπορεί να αναλυθεί περαιτέρω στους κάτωθι στόχους οι οποίοι περιλαμβάνουν εντοπισμό:

- παραμέτρων σχέσης αιτίας-αιτιατού μεταξύ COVID 19 και ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών περιστατικών – IS,
- συχνότητας και παθογένειας των COVID 19 – IS περιστατικών,
- δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, φύλο) των ασθενών που εμπλέκονται σε COVID 19 – IS περιστατικά,
- παραγόντων κινδύνου που υπογραμμίζουν ιδιαίτερα τα περιστατικά ασθενών με COVID 19 – IS,
- κλινικών αποτελεσμάτων σχετικά με το βαθμό και τα ποσοστά ανάρρωσης / θνησιμότητας των ασθενών με COVID-19 – IS.

Στη συνέχεια ακολουθούν τα κεφάλαια της Μεθοδολογίας όπου παρουσιάζονται η στρατηγική αναζήτησης που εφαρμόστηκε για τον εντοπισμό σχετικών μελετών καθώς και τα κριτήρια αποκλεισμού αυτών που δεν θεωρήθηκαν άμεσα σχετιζόμενες με τον σκοπό και τους στόχους της παρούσας έρευνας-μελέτης. Έπεται το κεφάλαιο των Αποτελεσμάτων των μελετών που επιλέχθηκαν τα οποία και σχολιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο αυτό της Συζήτησης και η μελέτη ολοκληρώνεται με το κεφάλαιο των Συμπερασμάτων όπου αυτά παρουσιάζονται vis-à-vis στον σκοπό και τους στόχους της μελέτης όπως αυτά ορίστηκαν στο Γενικό Μέρος, προκειμένου να διασφαλιστεί η ικανοποίησή τους.

Ειδικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Εισαγωγή

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες από το 2020 και έκτοτε που σχετίζονται με τον COVID-19 και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θεωρήθηκε, επομένως, σημαντικό να γίνει μια θεώρηση μερικών από αυτές, ώστε να διαπιστωθεί εάν και κατά πόσο υφίσταται η σχέση αυτή.

Η παρούσα έρευνα ανήκει στις δευτερογενείς, καθότι βιβλιογραφική (συστηματική), και επικεντρώνεται στη συλλογή των ανάλογων δεδομένων, βασισόμενη συγκεκριμένα στη συγκέντρωση και ανάλυση αυτών από διάφορες επίσημες έρευνες (Creswell, 2003), ένα review που έχει επιμεληθεί και επιτελέσει η ίδια η συγγραφέας της μελέτης. Ως εκ τούτου, η έρευνα επικεντρώνεται στη συλλογή, παράθεση και συγκριτική ανάλυση δευτερογενών πηγών αποσκοπώντας στην εξαγωγή ενός τελικού αποτελέσματος και στην παροχή μιας επιβεβαίωσης, ουσιαστικά, του τίτλου της εν λόγω εργασίας.

3.2 Μεθοδολογία

Ο Creswell (2003) επισημαίνει τη σημαντικότητα της επιλογής της κατάλληλης προσέγγισης κατά την έρευνα, καθώς ο τρόπος προσέγγισης ενός ερευνητικού αντικείμενου παρέχει πληροφόρηση σχετικά με πολλά ζητήματα, μεταξύ των οποίων και για τον σχεδιασμό της έρευνας. Επίσης, συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην κριτική διερεύνηση του κατά πόσο η ερευνητική προσέγγιση που έχει επιλεγεί βοηθά στην ολοκλήρωση της έρευνας και στη βέλτιστη δυνατή επίτευξη των ερευνητικών στόχων (Creswell, 2003).

Υπάρχουν δύο τύποι ερευνητικής μεθοδολογίας από τους οποίους μπορεί να επιλέξει ο εκάστοτε ερευνητής: α) η ποιοτική και β) η ποσοτική ερευνητική μεθοδολογία, οι οποίοι ωστόσο διαφέρουν αρκετά, σύμφωνα με τη σχετική βιβλιογραφία, τόσο αυτές καθαυτές όσο και σε ό,τι αφορά τις μεθόδους που ο κάθε τύπος χρησιμοποιεί για να φέρει εις πέρας την έρευνα. Εντούτοις, η σημαντικότερη μεταξύ τους διαφορά είναι ότι η ποιοτική μεθοδολογία είναι κυρίως υποκειμενικής φύσεως, καθώς τα

συλλεχθέντα δεδομένα ερμηνεύονται και αναλύονται αξιοποιώντας τις τεχνικές της παρατήρησης και της καταγραφής των λεχθέντων και των συμπεριφορών των πηγών τους, ενώ η ποσοτική μεθοδολογία είναι αντικειμενικής φύσεως, καθώς στο πλαίσιο αυτής αριθμοί και στατιστικά στοιχεία από δείγματα και πληθυσμούς καταγράφονται και καταμετρούνται. Έτσι, προκύπτουν έγκυρα και ακριβή αποτελέσματα (Miles and Huberman, 1994).

Στο πλαίσιο της εν λόγω εργασίας αξιοποιείται η ποιοτική μεθοδολογία της έρευνας. Ειδικότερα, τα δεδομένα που αναδειχτούν μέσα από τη μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και κατόπιν θα αξιολογηθούν. Ως εκ τούτου, η συγγραφέας θεωρεί τα αποτελέσματα της πρωτογενούς (ποσοτικής) έρευνας αληθή. Τη συλλογή των δεδομένων θα ακολουθήσει η ανάλυση και η επεξήγησή τους ώστε μέσω αυτών τα ερευνητικά ερωτήματα να επιβεβαιωθούν ή να απορριφθούν από τη συγγραφέα. Επομένως, η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι βαρύνουσας σημασίας για την ικανοποίηση του εν λόγω σκοπού (Καραγιάννης, 2012).

3.2.1 Συστηματική ανασκόπηση

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, με τον όρο συστηματική ανασκόπηση περιγράφεται η συνοπτική απόδοση της ιατρικής βιβλιογραφίας, κατά την επιδίωξη της συλλογής του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, τα οποία δύναται να παρέχουν μια ανάλυση σχετική με τον τίτλο που έχει τεθεί.

Στα κύρια χαρακτηριστικά της συστηματικής ανασκόπησης συγκαταλέγονται:

- ο σαφής και αναλυτικός προσδιορισμός τόσο των ερευνητικών ερωτημάτων ή των στόχων όσο και των ενδεδειγμένων μελετών που συμβάλλουν στην απάντησή τους,
- η συστηματική αναζήτηση των κατάλληλων μελετών,
- η κριτική ανάλυση των επιλεγθεισών μελετών όσον αφορά την ποιότητά τους,
- η συστηματική παρουσίαση και των χαρακτηριστικών και των ευρημάτων των εν λόγω μελετών (Καραγιάννης, 2012).

Η σημαντικότητα της συστηματικής ανασκόπησης οφείλεται:

- στα χαρακτηριστικά της αντικειμενικότητας και της συστηματικότητας που διαθέτει συγκριτικά με τις απλές ανασκοπήσεις,
- η σαφής διατύπωση του καθενός από τους στόχους πάνω στους οποίους βασίζεται η έρευνα,
- η συμβολή της στη συστηματική αναζήτηση και αξιολόγηση των πηγών της βιβλιογραφίας,
- η συμβολή της στην εξαγωγή ενός ολιστικού αποτελέσματος (Καραγιάννης, 2012).

Στη συγκεκριμένη έρευνα ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα, όπως υπαγορεύει η συστηματική ανασκόπηση:

- i. καθορισμός τόσο του τίτλου όσο και των κριτηρίων/στόχων της έρευνας σχετικά με αυτόν,
- ii. διεξαγωγή λεπτομερούς και διαρκούς αναζήτησης δέκα (10) μελετών που συμβάλλουν στη βέλτιστη και πιο ολοκληρωμένη κάλυψη του θέματος, με τη χρήση επιστημονικών βάσεων δεδομένων (π.χ. Elsevier, Google Scholar, MedScare, PubMed, κ.ά.) όπως επίσης και σε πτυχιακές και μεταπτυχιακές εργασίες και διδακτορικές διατριβές που έχουν ήδη δημοσιευτεί, σε ιστοσελίδες από έγκριτες φαρμακοβιομηχανίες αλλά και ιατρικές οντότητες και, τέλος, σε επίσημες κρατικές ιστοσελίδες του χώρου της Ιατρικής κ.ο.κ.,
- iii. εστίαση κατά κύριο λόγο σε λέξεις-κλειδιά από πλευράς της συγγραφέως, όπως: «COVID-19», «εγκεφαλικό», «ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο», «συσχέτιση COVID-19 με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο», όπως επίσης και σε πιο συγκεκριμένες ακόμη, για την περίπτωση μιας έγκυρης ανάλυσης διαφόρων επίσημων μελετών,
- iv. προσπάθεια για πραγματοποίηση συζήτησης σχετικά με τα ποικίλα ευρήματα και για παρουσίαση των προτάσεων της συγγραφέως, οι οποίες στηρίζονται στην πρότερη ανάλυση και βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπως επίσης και αποσαφήνιση σχετικά με την επιβεβαίωση του τίτλου μέσω των στόχων που τέθηκε εξ αρχής.

Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι η επιλεγθείσα μέθοδος όσον αφορά τη συγκέντρωση, ανάλυση και εξέταση των άρθρων που συλλέχθηκαν, έχει τη βάση της μέθοδο PRISMA (PRISMA Statement, 2009), η οποία αποτελείται από 27 κύρια κριτήρια αξιολόγησης τα οποία αφορούν την ποιότητα της συστηματικής ανασκόπησης – μετα-ανάλυσης, όπου οφείλει να βασίζεται η πλειονότητα των άρθρων που έχουν δημοσιευθεί ώστε να θεωρούνται όσο το δυνατόν πιο έγκυρα (Γιαννακοπούλου, 2014). Αξίζει να επισημανθεί ότι κατά την εν λόγω έρευνα έγινε χρήση των βασικότερων εκ των κριτηρίων αυτών με σκοπό την όσο το δυνατόν αντικειμενικότερη απόδοση των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή όσο το δυνατόν πιο ορθών συμπερασμάτων (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Εισαγωγή

Ο σκοπός του παρόντος κεφαλαίου είναι να παρουσιάσει τα αποτελέσματα ερευνών οι οποίες επιλέχθηκαν με τον τρόπο που περιγράφεται στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας που προηγήθηκε και με γνώμονα την ικανοποίηση του σκοπού και των στόχων όπως αυτοί εντοπίστηκαν το Δεύτερο Κεφάλαιο της παρούσας μελέτης.

Όπως προαναφέρθηκε η ασθένεια του κορωνοϊού (COVID-19) εξαπλώθηκε γρήγορα ως πανδημία σε όλο τον κόσμο. Εκτός από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, όλο και περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην επιπλοκή του COVID-19, ιδιαίτερα στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

3.2 Παρουσίαση πρόσφατων σχετικών ερευνών-μελετών

Μία πολύ πρόσφατη μελέτη που αναπτύχθηκε και δημοσιεύθηκε από τους Wen Cao et al. το 2021 με τίτλο *An Underestimated Complication of COVID-19* δηλαδή *Μια υποτιμημένη επιπλοκή του COVID-19* στην οποία οι επιστήμονες-ερευνητές παρουσιάζουν διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες και πιθανούς μηχανισμούς που κρύβουν τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια μετά τον COVID-19 για έγκαιρη πρόληψη και καλύτερη αντιμετώπιση των εγκεφαλικών που σχετίζονται με τον COVID-19.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν ότι το ισχαιμικό εγκεφαλικό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε σοβαρές περιπτώσεις αποκαλύπτοντας σταδιακά τη σχέση μεταξύ του COVID-19 και του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Οι Mao et al. περιέγραψαν αρχικά ότι το 36,4% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με διάγνωση COVID-19 εμφάνισαν νευρολογικές εκδηλώσεις και 4 στις 88 περιπτώσεις (4,5%) με σοβαρό COVID-19 επηρεάστηκαν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η οποία ήταν υψηλότερης συχνότητας από αυτή στις ήπιες περιπτώσεις (1 σε 126 περιπτώσεις, 0,8%) (Mao et al., 2020). Ομοίως, ένα υψηλότερο ποσοστό (το 67%) των

περιπτώσεων με COVID-19 υπέφερε από νευρολογικά προβλήματα στη Γαλλία και αυτή η ομάδα αποκάλυψε τη συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και της συχνότητας εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου: 3 από τους 13 ασθενείς (23%) με σοβαρό COVID-19 είχαν ισχαιμικά εγκεφαλικά (Helms et al., 2020).

Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), αλλά οι παράγοντες κινδύνου, τα ενδονοσοκομειακά συμβάντα και τα αποτελέσματα δεν έχουν μελετηθεί καλά σε μεγάλες ομάδες. Προσδιορίσαμε παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητες και αποτελέσματα σε ασθενείς με COVID-19 με ή χωρίς οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς COVID-19 και οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε περιελάμβανε ανάλυση των δεδομένων από 54 εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων COVID-19 που προσδιορίστηκε από το Cerner. Το σύνολο δεδομένων περιελάμβανε ασθενείς με τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εσωτερικών ασθενών με κωδικούς διάγνωσης εξιτηρίου που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με υποψία ή έκθεση στον COVID-19 ή επιβεβαιωμένο COVID-19.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν συνολικά 103 (1,3%) ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό σε ένα πληθυσμό 8163 ασθενών με COVID-19. Μεταξύ όλων των ασθενών με COVID-19, το ποσοστό των ασθενών με υπέρταση, διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, κολπική μαρμαρυγή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σημαντικά υψηλότερο μεταξύ αυτών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό σχετίστηκε με έξοδο σε προορισμό διαφορετικό από το σπίτι ή ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος, 2,1 – 95% CI, 1,6–2,4) μετά από προσαρμογή για πιθανούς αστάθμητους παράγοντες.

Λίγα είναι γνωστά για τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη διάρκεια της λοίμωξης COVID-19 και της νευροεπεμβατικής δυναμικής του SARS-CoV-2 (Sun & Guan, 2020). Μία σύγχρονη μελέτη που εκπονήθηκε αναφέρεται σε νευρολογικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με COVID-19 που περιλαμβάνουν: πονοκέφαλο, αλλοιωμένη συνείδηση, βλάβη των σκελετικών μυών και εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις, (Mao, 2019· Helms, Kremer, & Merdji, 2020). Η συγκεκριμένη μελέτη υπογραμμίζει ότι οι οξείες εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές

μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα πιθανό πρώιμο φαινόμενο μόλυνσης από COVID-19 με καταστροφική κλινική επίπτωση και απουσία προϋπάρχοντος παράγοντα αγγειακού κινδύνου. Αυτό είναι σύμφωνο με μια πρόσφατη αναφορά πέντε ασθενών ηλικίας κάτω των 50 ετών που παρουσιάστηκαν με νέα συμπτώματα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεγάλων αγγείων και επηρεάστηκαν από ταυτόχρονη λοίμωξη COVID-19 (Oxley, Mocco & Majidi, 2020). Επιπλέον, ο ασθενής πήγε στο Νοσοκομείο μόνο για την εμφάνιση συμπτωμάτων ισχαιμικής οπίσθιας κυκλοφορίας (ινιακή κεφαλαλγία, διαταραχή εξισορρόπησης) και όχι για αναπνευστικά συμπτώματα σχετιζόμενα με τον COVID (τότε η πνευμονική συμμετοχή ήταν λιποσυμπτωματική). Αυτό είναι ένα σημαντικό σημείο, δεδομένου ότι ο πονοκέφαλος είναι ένα κοινό σύμπτωμα σε ασθενείς με COVID-19 (13,1%) υποκρύπτοντας τον κίνδυνο ότι η λοίμωξη από τον COVID-19 (Li, Lu & Zhang, 2020) θα μπορούσε ταυτόχρονα να είναι υπεύθυνη, αλλά και να συγκαλύψει οξείες νευρολογικές καταστάσεις, που επί του παρόντος παλεύουν με την επιδημία του COVID-19. Σε αυτό το πλαίσιο, ο κίνδυνος είναι ότι ο οξύς πονοκέφαλος μπορεί να αποδοθεί μόνο στη μόλυνση και όχι σε μια υποκείμενη οξεία νευρολογική κατάσταση. Η παρουσία αυξημένης φλεγμονώδους απόκρισης και υπερπηκτικής κατάστασης μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πιθανή πηγή αγγειακών επιπλοκών στη λοίμωξη COVID-19, που συνήθως συμβαίνουν 7-14 ημέρες μετά την έναρξη της λοίμωξης (Li, Lu & Zhang, 2020) Πράγματι στον συγκεκριμένο ασθενή βρέθηκαν αυξημένες τιμές του D-διμερούς, του αριθμού των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου και της LDH, όλα ενδεικτικά μιας προθρομβωτικής κατάστασης που έχει προηγουμένως αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19 (Tang et al., 2020). Τιμή D-διμερούς μεγαλύτερη από 1mg/mL κατά την εισαγωγή σχετίζεται με θανατηφόρο έκβαση του COVID-19 (Zhou, Yu & Du, 2020). Δεν πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και μαγνητική τομογραφία αγγειογραφίας, λόγω της κατάστασης του ασθενούς με ανάγκη χειρουργικής θεραπείας και εισαγωγής στη ΜΕΘ. Αυτό δεν επέτρεψε να αποκλειστεί η παρουσία ανατομής του κυψελιδικού όγκου ως πιθανή αιτία της απόφραξης μαζί με την κατάσταση υπερπηκτικότητας. Συμπερασματικά, στη λοίμωξη COVID-19, το εγκεφαλικό μπορεί να προκληθεί από μια προ-φλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση όχι μόνο στο πνευμονικό παρέγχυμα, άμεσα συνδεδεμένο με τον ιό, αλλά και σε ευρύτερο συστηματικό επίπεδο (Hess, Eldahshan, & Rutkowski, 2020). Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι οι θρομβωτικές ασθένειες

όπως το εγκεφαλικό μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση πρόσβασης στο νοσοκομείο ασθενών με ήπια λοίμωξη COVID-19.

Μία έτερη έρευνα-μελέτη με επίσημο τίτλο *Acute ischaemic stroke associated with SARS-CoV-2 infection in North America*, δηλαδή Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με λοίμωξη SARS-CoV-2 στη Βόρεια Αμερική από τους Dimitriw et al. (2020) στόχευσε στο να αναλύσει τα κλινικά χαρακτηριστικά του COVID-19 με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (AIS) και να εντοπίσει παράγοντες που προβλέπουν λειτουργική έκβαση. Η μέθοδος που εφαρμόστηκε περιλάμβανε την πολυκεντρική αναδρομική μελέτη τμήματος-ομάδας ασθενών με COVID-19 με Acute Ischemic Stroke (AIS) – Οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, που παρουσιάστηκαν σε 30 κέντρα εγκεφαλικών επεισοδίων στις ΗΠΑ και τον Καναδά μεταξύ 14 Μαρτίου και 30 Αυγούστου 2020. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η κακή λειτουργική έκβαση, που ορίστηκε ως τροποποιημένη κλίμακα Rankin (mRS) (Dimitriw et al. 2020).

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά και αποτελέσματα του πληθυσμού της μελέτης αυτά έχουν ως ακολούθως: Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 216 διαδοχικοί ασθενείς με AIS που βρέθηκαν θετικοί στον SARS-CoV-2. Υπήρχαν 68,1% (147/216) ασθενείς που ήταν άνω των 60 ετών ενώ το 31,9% (69/216) ήταν νεότεροι. Η αναλογία γυναικών προς άνδρες ήταν 1:1,2. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Αφροαμερικανοί (46,2%, 91/197). Η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν η υπέρταση (80,0%, 172/215), ακολουθούμενη από την υπερλιπιδαιμία (47,8%, 96/201) και τον σακχαρώδη διαβήτη (47,6%, 100/210). Πυρετός (θερμοκρασία > 38°C) υπήρχε στο 29,6% (64/216) των ασθενών κατά την παρουσίαση. Σοβαρή φλεγμονή COVID-19 έχει παρουσιαστεί στο 56,9% (74/130). Η υπερπηκτικότητα ήταν παρούσα στο 33,1% (49/148) των ασθενών. Η διάμεση τιμή (IQR) της Κλίμακας Εγκεφαλικών Επεισοδίων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIHSS) κατά την εισαγωγή ήταν 12,5 (15,8) (n=170) και το 44,2% (87/197) των ασθενών παρουσίασαν μεγάλη απόφραξη αγγείων (LVO).

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο διάμεσο της κλίμακας NIHSS (IQR) κατά την εισαγωγή, [12,0 (15,8) έναντι 13,5 (15,3), p=0,264] ή τα ποσοστά LVO (41,5%, 54/130 έναντι 49,3%, 33/67, p=0,302) παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών μεγαλύτερης

ηλικίας (≥ 60 ετών) σε σύγκριση με νεότερους, αντίστοιχα. Το CS/ESUS (38,0%, 52/137: CS=2%, 3/137 και τα εμβολικά ισχαιμικά ακαθορίστου αιτίας (embolic strokes of undetermined source) ESUS=36%, 49/137) και η καρδιοεμβολή (36,5%, 50/137) ήταν οι πιο συχνές αιτιολογίες εγκεφαλικού επεισοδίου.

Η πανδημία εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλον τον κόσμο μετά την προέλευσή της στη Γουχάν της Κίνας, και πλήττει περισσότερο χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η Ιταλία, η Γαλλία, η Γερμανία, η Ισπανία και το Ιράν (Qiu, et al. 2020). Σύμφωνα με την εβδομαδιαία έκθεση επιτήρησης του ΠΟΥ από τις 29 Ιουνίου έως τις 5 Ιουλίου 2020, έχουν αναφερθεί 1.999.880 θάνατοι στην ευρωπαϊκή περιοχή. Ενώ το 22% των συνολικών θανάτων σημειώθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, χώρες όπως η Ιταλία και η Ισπανία κατέγραψαν το 17% και το 14% των συνολικών θανάτων, αντίστοιχα (Jiang et al., 2014). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το 95% των συνολικών ατόμων που πέθαναν λόγω COVID-19 στην Ιταλία και την Ισπανία αναφέρθηκε ότι είχαν προϋπάρχουσες παθήσεις υγείας. Σημαντική συμβολή στους θανάτους από COVID (66%) είχαν διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές όπως υπέρταση, καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό και άλλες παθήσεις, όπως ο διαβήτης, οι νεφρικές παθήσεις, οι πνευμονικές παθήσεις, ο καρκίνος και οι νευρολογικές διαταραχές. Μια άλλη έκθεση επιβεβαίωσε ότι το 9,6% των θανάτων μεταξύ ασθενών που είχαν μολυνθεί από COVID-19 στην Ιταλία είχαν να κάνουν με επιπλοκές που σχετίζονται με το εγκεφαλικό. Όπως αναφέρθηκε στις 22 Ιουλίου 2020 από τον ΠΟΥ, έχουν αναφερθεί συνολικά 1.404.370 θάνατοι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, με περίπου 4,04 εκατομμύρια συνολικά ασθενείς με SARS-CoV-2 (Culpr, 2019). Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, στις οδηγίες της, ανέφερε ότι το 5,9% των συνολικών θανάτων οφειλόταν σε επιπλοκές που σχετίζονται με εγκεφαλικά επεισόδια μετά από λοιμώξεις από τον COVID-19 (Lyden, 2020). Επιπλέον, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη σε ένα Σύστημα Υγείας της Νέας Υόρκης βρήκε επίσης 7,5 φορές υψηλότερο ποσοστό ισχαιμικών εγκεφαλικών μεταξύ των ασθενών με COVID-19 σε σύγκριση με τη γρίπη (Yaghi et al., 2020)

Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη αναφορά από τη Γουχάν της Κίνας, διευκρίνισε το γεγονός ότι το 36% των συνολικών ασθενών που είχαν μολυνθεί από τον κορωνοϊό

υπέφεραν από νευρολογικά συμπτώματα και το 5,9% αυτών των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ότι προκαλούν εγκεφαλικό στους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2. Επιπλέον, οι Li et al. (2020), στην αναδρομική μελέτη τους σε ένα κέντρο, διαπίστωσε ότι το 4,6% των ασθενών που είχαν μολυνθεί από τον COVID-19 ανέπτυξαν οξεία IS και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με συννοσηρότητα είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Η γήρανση είναι ο μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για IS καθώς και για μόλυνση από SARS-CoV-2. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς ≥ 65 ετών αναμένεται να αναπτύξουν λοίμωξη από IS και COVID (Shi et al., 2020).

Το θεραπευτικό σχήμα του COVID-19 έχει παρατηρηθεί ως προς τα πιθανά οφέλη με τη χρήση αντιεγκεφαλικών φαρμάκων. Το φάρμακο ενεργοποιητή πλασμινογόνου ιστού, όπως π.χ Activase, θεωρείται ως πιθανή θεραπεία για το SARS-CoV-2 από τους ειδικούς σε φαρμακεία. Προς το παρόν, δεν έχουν παρατηρηθεί επιβλαβείς επιδράσεις των αντιεγκεφαλικών φαρμάκων στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί με COVID-19. Ομοίως, οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις της υδροξυχλωροκίνης έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες (Schmidt-Tanguy et al., 2013). Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να υπάρχουν πιθανές μοριακές σχέσεις μεταξύ της παθογένεσης του SARS-CoV-2 και του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο SARS-CoV-2 έχει αποδείξει την ευελιξία του στις εμφανίσεις του στον εκάστοτε οργανικό ξενιστή. Μια τέτοια εμφάνιση είναι μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που προκαλεί θρόμβωση μεγάλων αγγείων. Η πολύ πρόσφατη μελέτη των Lau et al. (2021) αναφέρεται σε ένα κρούσμα σε προηγουμένως ασυμπτωματικής ασθενούς θετικής στον COVID-19 που εμφάνισε οξεία νόσο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τυχαίο θρόμβο της αριστερής εσωτερικής καρωτίδας. Αυτό ήταν και το πρώτο αναφερόμενο κρούσμα SARS-CoV-2 στις ΗΠΑ, το οποίο σημειώθηκε τον Ιανουάριο του 2020, και λίγο αργότερα εξελίχθηκε σε παγκόσμια πανδημία.

Το ιατρικό, κοινωνικό και οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς και ο έλεγχος υπερπηκτικότητας, απέκλεισαν οποιαδήποτε άλλη εξήγηση για τον θρόμβο της αριστερής καρωτίδας και το εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς δεν είχε υποκείμενα νοσήματα ούτε υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό εκτός από το θετικό τεστ για τον COVID-19. Δεν είχε προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό

υπερπηκτικότητας εκτός από ένα αυξημένο D-διμερές 246 ng/mL, το οποίο είναι κοινό σε ασθενείς με COVID-19. Ήταν μη καπνίστρια με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και επίπεδο χοληστερόλης και δεν έκανε χρήση ποτέ από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών. Δεν έχει ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής ή νεφρικής νόσου. Η ασθενής είχε μια φυσιολογική ηχοκαρδιογραφική μελέτη φυσαλίδων, αποκλείοντας σε μεγάλο βαθμό μια φλεβική εμβολή ως αιτία

Στην παρούσα μελέτη οι επιστήμονες θέτουν υπό αμφισβήτηση εάν η χορήγηση ενεργοποιητή ανασυνδυσμένου πλασμινογόνου ιστού (t-PA), σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, μετά από αρνητική αξονική τομογραφία κεφαλής για αιμορραγικό το εγκεφαλικό, είναι ασφαλής. Ενώ συνιστούν εκτός από τη λήψη αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου χωρίς σκιαγραφικό, να λαμβάνεται τακτικά αξονική τομογραφία ή διπλή καρωτίδα του λαιμού σε ασθενείς με COVID-19 που παρουσιάζουν συμπτώματα εγκεφαλικού πριν από τη χορήγηση του t-PA, καθώς τα αποτελέσματα μπορεί να είναι επιζήμια. Αυτή η σύσταση πιθανότατα θα αποτρέψει τον κατακερματισμό και τον εμβολισμό ενός μη ανιχνευμένου θρόμβου καρωτίδας.

Ο στόχος της χορήγησης t-PA είναι η διάσπαση των μικρότερων ενδοεγκεφαλικών θρόμβων που προκαλούν ισχαιμία, αποκαθιστώντας έτσι έγκαιρα την εγκεφαλική ροή αίματος. Ωστόσο, σε ασθενείς με θρομβώσεις μεγάλων αγγείων, ο t-PA μπορεί θεωρητικά να διασπάσει μεγαλύτερους θρόμβους σε μικρότερα θραύσματα μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, ένα ισχυρό ένζυμο, το οποίο στη συνέχεια αποδομεί το ινώδες σε προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους. Αυτά τα θραύσματα μπορούν στη συνέχεια ελεύθερα να εμβολίσουν σημεία στον εγκέφαλο προκαλώντας περαιτέρω εμφράγματα. Είναι ενδιαφέρον ότι η συγκεκριμένη ασθενής έλαβε t-PA σύμφωνα με τις οδηγίες του NIH, αλλά δεν διέλυσε τον θρόμβο. Η αδυναμία του t-PA να διασπάσει τον θρόμβο μπορεί να εξηγηθεί από τη σύνθεση του τελευταίου, η οποία θα πρέπει να διερευνηθεί σε μελλοντική έρευνα. Προς αντιμετώπιση του θρόμβου της καρωτίδας, μεταφέρθηκε στο χειρουργείο από την αγγειοχειρουργική ομάδα για θρομβεκτομή υπό γενική αναισθησία (Lau et al., 2021).

Ένα άλλο σχετικό περιστατικό που παρουσιάστηκε στην άλλη πλευρά της υδρογείου μελετήθηκε και καταγράφηκε από τους επιστήμονες Zhai, Ding, και Li (2020). Συγκεκριμένα, ένας 79χρονος άνδρας εισήχθη στο Επαρχιακό Νοσοκομείο Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής του Χουμπέι λόγω αδυναμίας του δεξιού άκρου για 1 ημέρα και ελαφρύ βήχα για 1 εβδομάδα. Στην παρουσίαση, ο κορεσμός του οξυγόνου ήταν 94,2% στον αέρα του δωματίου και η θερμοκρασία του σώματος ήταν 37,3°C με μερικές υγρές ράγες. Η νευρολογική εξέταση έδειξε αδυναμία του δεξιού άκρου και η μυϊκή δύναμη του άκρου ήταν βαθμού 4. Το αριστερό πόδι και τα χέρια δεν επηρεάστηκαν. Επιπλέον, υπήρχε σύγχυση ομιλίας και δυσφρασία λόγω απόκλισης της γλώσσας. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν λεμφοπενία και ηωσινόφιλη κοκκιοκυττοπενία. Η αξονική τομογραφία θώρακα αποκάλυψε αμφοτερόπλευρο πνευμονικό παρεγχυματικό εσφυρισμένο γυαλί και συμπαγή πνευμονική θολότητα, με περιφερική πνευμονική κατανομή. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR) από δείγμα μπατονέτας λαιμού ήταν θετική για νουκλεϊκό οξύ SARS-CoV-2. Ο ασθενής αυτός αντιμετωπίστηκε με αντι-ιικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα με υποστηρικτική φροντίδα μέχρι το εξιτήριο. Κλοπιδογρέλη (75 mg) και ατορβαστατίνη (20mg) χορηγήθηκαν από το στόμα για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μετά από 12 ημέρες θεραπείας, κατάφερε να περπατήσει κανονικά και να επικοινωνήσει με σχεδόν άπταιστη ομιλία.

Εν προκειμένω, έγινε αναφορά ενός ακόμη πιο ασυνήθιστου περιστατικού, ενός ασθενή που νοσηλεύτηκε για αδυναμία του δεξιού άκρου και αργότερα διαγνώστηκε με COVID-19. Εδώ, η λοίμωξη SARS-CoV-2 προκάλεσε υποξαιμία και υπερβολική έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες συμβάλλουν στην εμφάνιση και ανάπτυξη ισχαιμικού εγκεφαλικού. Κατά συνέπεια, είναι αναγκαίο μόλις οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίσουν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι νευρολόγοι να συνεργάζονται με λοιμωξιολόγους για να βοηθήσουν από κοινού τους ασθενείς (Zhai, Ding & Li, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με βάση δεδομένα από 10 σχετικές έρευνες – μελέτες και 26.691 ασθενείς με COVID-19 σε όλες τις ηλικίες, διαπιστώθηκε ότι περίπου το 2% των ασθενών με λοίμωξη COVID-19 θα μπορούσαν να παρουσιάσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτά τα δεδομένα είναι παρόμοια και με άλλες μελέτες. Ωστόσο, μια μελέτη από μια πολυεθνική ομάδα έδειξε ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2 έδειξαν συνολικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου 0,5% (ομαδικός κίνδυνος: 0,9%). Συμπτωματικά, μια μεγάλη μελέτη ομάδας ασθενών από τη Νέα Υόρκη ανέφερε ισχαιμικό εγκεφαλικό μόνο στο 0,9% των 3.556 νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19. Το ποσοστό επίπτωσης ποικίλλει πολύ μεταξύ των διαφορετικών ερευνητικών ομάδων. Οι λόγοι για τη διαφορά είναι άγνωστοι, πιθανώς σχετίζονται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης από COVID-19 των νοσηλευόμενων ασθενών, τον επιπολασμό των παραγόντων αγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό, την ικανότητα ακριβούς διάγνωσης όλων των εγκεφαλικών επεισοδίων σε κατάσταση υπερκάλυψης ιατρικών υπηρεσιών και τυχόν μεθοδολογικές διαφορές. Για παράδειγμα, η ομάδα του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στο Mendes et al. ήταν όλοι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενώ στους John et al. η μέση ηλικία της ομάδας των ασθενών ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 48,1 έτη.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι πρόσφατες βακτηριακές και/ή ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να είναι πυροδοτητές του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και μπορεί να σχετίζονται με τις προθρομβωτικές επιδράσεις των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Το SARS-CoV-2 έχει μια μονάδα επιφάνειας ακίδας πρωτεΐνης που συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τον ανθρώπινο υποδοχέα ACE-2. Μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και νευρωνική βλάβη. Η ιογενής λοίμωξη μπορεί να προάγει τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε υπερβολική παραγωγή θρομβίνης και αναστολή της ινωδόλυσης. Προς το παρόν, πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει την πιθανή ανάπτυξη της υπερπηκτικής κατάστασης του COVID-19: πυροδότηση μιας ισχυρής φλεγμονώδους

απόκρισης, που οδηγεί σε κατάσταση υπερπηκτικότητας και θρομβοεμβολή. Επιπλέον, η υποξαιμία σχετίζεται με την αύξηση του ιξώδους του αίματος και την ενεργοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με την υποξία. Τα γονίδια που σχετίζονται με την υποξία μεσολαβούν στην πήξη και στην ινωδόλυση, η οποία ευνοεί την εμφάνιση θρομβωτικών εκδηλώσεων. Ο COVID-19 συχνά προκαλεί υποξαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή πνευμονία, η οποία προάγει την εμφάνιση εμβολικών επεισοδίων. Η οξεία φλεγμονή που προκαλείται από τον COVID-19 είναι επιρρεπής σε κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία οφείλεται στα πρώιμα μοριακά συμβάντα που προκαλούνται από μη φυσιολογική πήξη λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών και φλεγμονωδών παραγόντων ορού (όπως η ιντερλευκίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). Ανάλογα με τους δείκτες εργαστηριακών εξετάσεων αίματος, οι ασθενείς με COVID-19 και εγκεφαλοαγγειακή νόσο έχουν σοβαρή φλεγμονή και λοίμωξη και βρίσκονται σε κατάσταση υπερπηκτικότητας. Η σημαντικά ενισχυμένη φλεγμονή μπορεί να είναι ένας από τους λόγους για την ανώμαλη λειτουργία της πήξης στο αρχικό στάδιο, και μπορεί επίσης να είναι ένας από τους λόγους για την έναρξη της εγκεφαλοαγγειακής νόσου.

Εν ολίγοις, ο μηχανισμός του εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλείται από τον COVID-19 είναι επί του παρόντος ασαφής. Προς το παρόν, οι περισσότερες απόψεις εξακολουθούν να εστιάζουν στην κατάσταση υπερπηκτικότητας που προκαλείται από τη φλεγμονή. Το Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο Coronavirus 2 μολύνει άμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας διάχυτη ενδοθηλιακή φλεγμονή. Αυτός μπορεί να είναι ο μηχανισμός που οδηγεί σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Άλλοι μηχανισμοί που συνδέονται με τη νέα στεφανιαία πνευμονία στο ισχαιμικό εγκεφαλικό περιλαμβάνουν την επαγόμενη από λοίμωξη υπερπηκτική κατάσταση, την ιογενή μυοκαρδιοπάθεια και τη διάχυτη υπερφλεγμονώδη κατάσταση. Επομένως, στην κλινική πράξη, ο ενεργός έλεγχος των φλεγμονωδών αντιδράσεων και η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να είναι ένα ισχυρό μέτρο για την πρόληψη του εγκεφαλικού που προκαλείται από τον COVID-19. Ωστόσο, αυτό βασίζεται σε περαιτέρω ισχυρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για επαλήθευση. Αξίζει, επιπλέον, να σημειωθεί ότι η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό που σχετίζονται με το COVID-19 στις υπό εξέταση μελέτες, είχαν κοινούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο διαβήτης. Βρέθηκε ότι ο ομαδοποιημένος επιπολασμός της

υπέρτασης ήταν 66% (95% CI 51 – 81%. $P < 0.01$). Στην εν λόγω μελέτη, βέβαια, εξέχουσα θέση κατέχει η υπερλιπιδαιμία.

Στη μελέτη τους οι Pawelczyk et al., ανέφεραν ότι η υπερλιπιδαιμία θα μπορούσε να προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ο ενεργός έλεγχος αυτών των παραγόντων υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα της υπερλιπιδαιμίας, είναι θετικής σημασίας για τη μείωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλείται από τον COVID-19. Όπως είναι ευρέως γνωστό, το φύλο είναι ένας σημαντικός παράγοντας για το ισχαιμικό εγκεφαλικό. Οι γυναίκες διαφέρουν από τους άνδρες ως προς την κατανομή των παραγόντων κινδύνου και τον υποτύπο του εγκεφαλικού επεισοδίου, τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και την έκβαση. Παράγοντες αγγειακού κινδύνου όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η κολπική μαρμαρυγή, η καρδιακή ανεπάρκεια, η βαλβιδική καρδιακή νόσος και η παχυσαρκία είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από λανθάνον έμφραγμα (21,5% έναντι 16,2%, $P = 0,0003$), ενώ οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από καρδιογενές εγκεφαλικό επεισόδιο (26% έναντι 15,6%, $P = 0,0001$). Πρέπει να σημειωθεί ότι τα καρδιοεμβολικά εμφράγματα είναι ο πιο σοβαρός υποτύπος ισχαιμικού εγκεφαλικού, με υψηλό ποσοστό πρώιμης θνησιμότητας και βαθμό αναπηρίας. Η πρώιμη έκβαση είναι χειρότερη σε γυναίκες με υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας καθώς και στα περισσότερα άτομα με ειδικές ανάγκες. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη έρευνα, διαπιστώθηκε ότι το ισχαιμικό εγκεφαλικό που προκαλείται από τον COVID-19 είναι πιο πιθανό να συμβεί στους άνδρες. Ο λόγος μπορεί να σχετίζεται με την ανισορροπία των φύλων στην ανίχνευση περιπτώσεων COVID-19 και τα ποσοστά θνησιμότητας. Επιπλέον, οι άνδρες ασθενείς μπορεί να έχουν πιο σοβαρή νέα στεφανιαία πνευμονία και μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρή φλεγμονή.

Άλλες μορφές εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζονται με άλλες ιογενείς ασθένειες έγιναν γνωστές επίσης στο ερευνητικό πεδίο. Για παράδειγμα, στη μελέτη του Helmut, ανακάλυψαν ότι οι άνδρες αντιπροσώπευαν το 67% στο αρτηριακό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα των υπό εξέταση ερευνών στην παρούσα μελέτη ότι δηλαδή τα εγκεφαλικά που σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις είναι πιο πιθανό να συμβούν στους άνδρες.

Η πήξη και η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν προταθεί ως επιπλοκές του COVID-19. Υπάρχουν ενδείξεις άμεσης εισβολής στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τον SARS-CoV-2. Σε μια μελέτη ασθενών με σοβαρή πνευμονία COVID-19 που απαιτούσαν τεχνητό αερισμό, τυπικές δοκιμές πήξης και άλλες δοκιμασίες αποκάλυψαν φυσιολογικό ή ελαφρώς παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένο Μερικό Χρόνο Θρομβοπλαστίνης (aPTT), φυσιολογικό ή αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων, αυξημένο ινωδογόνο και αυξημένο D-διμερές.

Η υπερπηκτικότητα ορίστηκε ανεπαρκώς στις περισσότερες από τις μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση. Δεν είναι σαφές εάν η υπερπηκτικότητα ορίστηκε από αυξημένο ινωδογόνο, παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης, παρατεταμένο PTT ή από αυξημένο D-διμερές. Σε ασθενείς με εγκεφαλικό και COVID-19, το D-διμερές ήταν αυξημένο. Δυστυχώς, δεν δόθηκαν όρια αναφοράς για άλλες παραμέτρους πήξης. Τα όρια αναφοράς για τις παραμέτρους πήξης έλειπαν επίσης και σε άλλες μελέτες. Ωστόσο, το αυξημένο D-διμερές σε ασθενή με ιογενή λοίμωξη ή ακόμη και βακτηριακή υπερλοιμωξη δεν είναι ασυνήθιστο αλλά δεν υποδηλώνει απαραίτητα υπερπηκτικότητα. Ένα επιχείρημα υπέρ της υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με COVID-19, ωστόσο, είναι το γεγονός ότι ο COVID-19 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Τα θρομβωτικά επεισόδια συμβαίνουν συχνότερα στη φλεβική πλευρά (96%) παρά στην αρτηριακή πλευρά (4%). Δεν υπάρχουν μόνο ενδείξεις για αυξημένο επιπολασμό επιφανειακής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης αλλά και για πνευμονική εμβολή, μεσεντερική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση κόλπων, και κοιλιακή θρόμβωση. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και το ανοιχτό ορειδές τρήμα (PFO) που συνεισφέρουν στον κίνδυνο για εγκεφαλικό COVID-19 δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά αλλά είναι, επίσης, πιθανά. Ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού αυξάνεται, τέλος, με τη σοβαρότητα του COVID-19.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πανδημία του COVID-19 έχει οδηγήσει σε σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιβαρύνσεις παγκοσμίως. Οι επιβλαβείς επιπτώσεις περιλαμβάνουν υψηλά ποσοστά μόλυνσης και θανάτου, οικονομικές δυσκολίες που αντιμετωπίζουν τα άτομα, άγχος που σχετίζεται με γνωστές και ιδιαίτερα άγνωστες πληροφορίες και φόβο της αβεβαιότητας σχετικά με τη συνεχιζόμενη επίδραση. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας – Healthcare Workers (HCWs), στο επίκεντρο της απaráμιλλης κρίσης του COVID-19, αντιμετωπίζουν προκλήσεις όσον αφορά τη θεραπεία ασθενών με COVID-19: μείωση της εξάπλωσης της λοίμωξης, ανάπτυξη κατάλληλων βραχυπρόθεσμων στρατηγικών και τη διαμόρφωση μακροπρόθεσμων σχεδίων. Οι HCWs πρέπει επίσης να συνεχίσουν να θεραπεύουν με επιτυχία ασθενείς χωρίς COVID-19 και να διατηρούν και τις προσωπικές τους ευθύνες, συμπεριλαμβανομένης της φροντίδας των οικογενειών τους και των εαυτών τους. Η ψυχολογική επιβάρυνση και η γενική ευεξία των HCWs έχουν λάβει αυξημένη ευαισθητοποίηση, με την έρευνα να συνεχίζει να δείχνει υψηλά ποσοστά επαγγελματικής εξουθένωσης, ψυχολογικού στρες, ακόμη και αυτοκτονιών.

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στην εξέταση άλλων μελετών που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του COVID-19 και των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων που εμφανίζονται προφανώς σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και κυρίως στους άνδρες. Μάλιστα, η πρόσθια κυκλοφορία επηρεάζεται συχνότερα από την οπίσθια κυκλοφορία. Λίγα είναι, επίσης, γνωστά για τη συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) κατά τη διάρκεια της λοίμωξης COVID-19 και της νευροεπεμβατικής δυναμικής του SARS-CoV-2. Αν και η συγκεκριμένη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με COVID-19 είναι άγνωστη, η βιβλιογραφία για αυτό το θέμα αυξάνεται εκθετικά.

Όπως δηλώνει το ιατρικό προσωπικό, η πανδημία έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο προσεγγίζουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία εγκεφαλική νόσο COVID-19 με ισχαιμικά συμπτώματα. Αυτό περιλαμβάνει το χρονοδιάγραμμα της

χειρουργικής αντιμετώπισης της αθηροσκληρωτικής εγκεφαλοαγγειακής απεικόνισης της νόσου, καθώς και άλλων μεθόδων διαγνωστικής απεικόνισης που χρησιμοποιούνται καθώς και τον τύπο και τη διάρκεια της καλύτερης ιατρικής αντιμετώπισης. Συγκεκριμένα για τη χορήγηση του t-PA η πλειονότητα των ασθενών δεν παρουσίασε αλλοιώσεις μετά. Ωστόσο, μια μικρή σειρά στην έρευνα των Wang et al περιέγραψε τη χρήση μηχανικής θρομβεκτομής για πέντε ασθενείς που παρουσίασαν θρομβωτικές αποφράξεις μίας ή και των δύο, της πρόσθιας και της οπίσθιας κυκλοφορίας. Η σειρά είχε τεχνική επιτυχία, αλλά υπήρχε υψηλό ποσοστό περιφερικών εμβολισμών που αποδίδονται στην ευθραυστότητα του θρόμβου και στην έκταση του φορτίου του θρόμβου, με την πλειονότητα των ασθενών με κακή έκβαση λόγω χορήγησης t-PA.

Η ιατρική κοινότητα ενθαρρύνει την εξερεύνηση νέων αλγορίθμων θεραπείας για ασθενείς με COVID-19 με συμπτώματα που μοιάζουν με εγκεφαλικό. Με βάση την εμπειρία σε αυτήν την περίπτωση, συνιστάται ανεπιφύλακτα η λήψη και η επανεξέταση μιας CT αγγειογραφίας του λαιμού και των μεγάλων αγγείων, επιπλέον μιας CT εγκεφάλου, πριν από τη χορήγηση του t-PA. Αν και ο t-PA δεν διαλύει πάντα τον θρόμβο μεγάλων αγγείων, ενθαρρύνονται οι κλινικοί γιατροί να χρησιμοποιούν προσεκτικά το t-PA σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών χωρίς κατάλληλη απεικόνιση των μεγάλων αγγείων, λόγω της παρατηρούμενης υπερπηκτικότητας του COVID-19 σε απρόβλεπτα σημεία, παρατηρούμενης ευθραυστότητας θρόμβου και υψηλών ποσοστών περιφερικών εμβολισμών.

Παρά τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της αναπνευστικής δυσχέρειας, λιγότερο από το 2% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 έχουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ακριβής παθοφυσιολογία του εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από λοίμωξη από SARS-CoV-2 μένει να καθοριστεί με αυτοψίες και αναφορές παθολογίας. Με βάση την τρέχουσα γνώση, υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί, όπως η υπερπηκτικότητα, η ενεργοποίηση της «καταιγίδας» κυτοκινών, τα υπερβολικά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και τα μη φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης. Κατά την περίοδο του lockdown, παράγοντες όπως οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η καθιστική ζωή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού. Δεν είναι σαφές εάν οι ασθενείς που αναρρώνουν από εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με τον COVID-19 εμφανίζουν

παροδικά ή μακροχρόνια αγγειακά εγκεφαλικά επακόλουθα. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ο σοβαρός ιός COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η στενή παρακολούθηση της νευρολογικής κατάστασης των ασθενών με COVID-19 είναι επιτακτική.

Σε έρευνα που διεξήχθη στην Βόρειο Αμερική, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που διατηρούν το AIS (acute ischemic stroke) στο πλαίσιο του COVID-19 ενδέχεται να έχουν χειρότερα αποτελέσματα ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης, επιπλέον των άλλων συνεισφερόντων παραγόντων που είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν τα αποτελέσματα στο AIS, με χειρότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με ιστορικούς ελέγχους ή παγκόσμιους μέσους όρους AIS και COVID-19. Εάν περαιτέρω έρευνες σχετικά με τη θρομβογένεση που σχετίζεται με τον COVID-19 επαναλάβουν αυτή την τάση, μπορεί να θέσουν τα θεμέλια για την κατανόηση της μελλοντικής λοίμωξης ή της επαγόμενης από φλεγμονή υπερπηκτικότητας, ειδικά στην ανοσολογική θρομβοφιλία.

Ολοκληρώνοντας, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι παγκόσμιοι ηγέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στις πραγματικές προκλήσεις της διανομής και της χορήγησης εμβολίων και θεραπειών για τον COVID-19 σε ανθρώπους σε όλο τον κόσμο, όπως π.χ. διανομή και στο πιο απομακρυσμένο μέρος, ζητήματα της εφοδιαστικής αλυσίδας και χαμηλή ζήτηση. Εξίσου σημαντικό είναι να αναγνωρίζουμε τα εμπόδια στην εφαρμογή στρατηγικών για τη βελτίωση της ευεξίας των HCWs: οικονομικά εμπόδια, δέσμευση εργαζομένων και τα λοιπά. -Η εξουθένωση, το άγχος και η συναισθηματική επιβάρυνση της φροντίδας των άρρωστων ασθενών επηρέαζαν ήδη τους HCW πριν από τον COVID-19. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της παγκόσμιας πανδημίας παραμένουν άγνωστες. Περιγράψαμε δημοσιευμένα δεδομένα για την αγωνία και την εξουθένωση των HCWs, αλλά παροτρύνουμε τη μελλοντική έρευνα σχετικά με στρατηγικές για τη βελτίωση της ευημερίας των εργαζομένων στον τομέα υγείας (HCWs). Για να συνεχίσει να παρέχει αδιάλειπτη, ποιοτική περίθαλψη, το εργατικό δυναμικό της υγειονομικής περίθαλψης – οι άνθρωποι – πρέπει όχι μόνο να ενδυναμωθεί και να ενθαρρύνεται αλλά κυρίως να λαμβάνει καλή φροντίδα όσον αφορά την υγεία και τη σωματική τους αντοχή και ευεξία για να μπορούν με τη σειρά τους να φροντίζουν τους ασθενείς τους στο τόσο απαιτητικό λειτούργημα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. “Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI”, *Am J Neuroradiol.* 2020: 41:1703-1706.

Ashour, H.M., Elkhatib, W.F., Rahman, M.M., Elshabrawy, H.A. “Insights into the recent 2019 novel coronavirus (Sars-coV-2) in light of past human coronavirus outbreaks”, *Pathogens.*, 2020: 9(1): 15.

Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. “Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression”, *J Immunol.* 2009: 183: 787-791.

Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, et al. “Neurologic alterations due to respiratory virus infections”, *Front Cell Neurosci.*, 2018: 12, 386.

Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. “Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19- associated anosmia”, *Sci Adv.* 2020: 6:eabc5801.

Cavallieri, F., Marti, A., Fasano, A., Salda, A., et al. “Prothrombotic state induced by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: A dangerous association”, *eNeurologicalSci*, 2020: 100247.

Connors, J.M., Levy, J.H. “COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation”, *Blood*, 2020: 135(23): 2033-2040.

Creswell, J.W. “*Research Design: Qualitative, Quantitative and Mixed Method Approaches*”, 2003, California: Sage Publications.

Cui, J., Li, F., Shi, Z. L. “Origin and evolution of pathogenic coronaviruses”, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2019: 17: 181–192.

Culp, W.C. “Coronavirus disease 2019”, *A.A Pract.*, 2020: 14: e01218.

Deng, S.Q., Peng, H.J. “Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China”, *J. Clin. Med.*, 2020: 9: 575.

Dmytriw, A.A., Dibas, M., Phan, K., et. Al. “Acute ischaemic stroke associated with SARS-CoV-2 infection in North America”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022 Apr; 93(4):360-368

Farris, B.Y., Monaghan, K.L., Zheng, W., et al. “Ischemic stroke alters immune cell niche and chemokine profile in mice independent of spontaneous bacterial infection”, *Immun Inflamm Dis.*, 2019: 7: 326-341.

Favalli, E.G., Ingegnoli, F., DeLucia, O., et al. “COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: faraway, so close!”, *Autoimmun Rev.*, 2021: 19.

Finsterer, J., Scorza, F., Scorza, C., Fiorini, A. “Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients”, *Clinics*, 2022: 77.

Guo T, Fan Y, Chen M, et al. “Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)”, *JAMA Cardiology*. 2020: 5: 811-818.

Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl R., et al. “Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection”, *N Engl J Med*. 2020: 15(382): 2268–2270.

Hess, D.C., Eldahshan, W., Rutkowski, E. “COVID-19-related stroke”, *Transl Stroke Res.*, 2020: 1-4.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. “SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor”, *Cell*. 2020: 181:271-280.e278.

Huber, G., Schuster, F., Raasch, W. “Brain renin-angiotensin system in the pathophysiology of cardiovascular diseases”, *Pharmacol Res.*, 2017: 125: 72-90.

Jiang, T., Gao, L., Lu J., Zhang, Y-D. “ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis in brain: a potential target for prevention and treatment of ischemic stroke”, *Curr Neuropharmacol*. 2014: 11: 209-17.

Joob, B., Wiwanitkit, V. “Hemorrhagic problem among the patients with COVID-19: clinical summary of 41 Thai infected patients”, *Clin Appl Thromb Hemost.*, 2020: 26.

Kaushik P, Kaushik M, Parveen S, Tabassum H, Parvez S. “Cross-Talk between key players in patients with COVID-19 and ischemic stroke: A review on neurobiological insight of the pandemic”, *Mol Neurobiol*. 2020 Dec: 57(12):4921-4928.

Lau, K., Gittens, I., Schor, J., Guerges, M. “COVID-19-associated ischemic stroke due to underlying carotid artery thrombosis in a healthy young woman”, *National Library of Medicine BMJ Case Rep.*, 2021: 14(8): e244396.

Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. “COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation”, *Circulation*, 2020: 142:7-9.

Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., et al. “Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study”, *Stroke Vasc Neurol.*, 5(3), 2020: 279-84.

Lyden, P. “Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic on behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership”, 2020: *Stroke* 10.

Mao, L., Jin, H., Wang, M. “Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China”, *JAMA Neurol.*, 2020: Apr 10.

- Miles, M., Huberman, M.** “*Qualitative data analysis*”. N.York: Sage Publications, 1994.
- Mogi, M., Horiuchi, M.** “Effect of angiotensin II type 2 receptor on stroke, cognitive impairment and neurodegenerative diseases”, *Geriatr Gerontol Int.*, 2013: 13: 13-18.
- Oxley, T.J., Mocco, J., Majidi, S.** “Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young”, *N Engl J Med.*, 2020: Apr 28: 382(20): e60.
- Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al.** “Virus isolation from the first patient with SARS CoV-2 in Korea”, *J Korean Med Sci.* 2020: 35:e84.
- Pleasure, S.J., Green, A.J., Josephson, S.A.** “The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines”, *JAMA Neurol.* 2020: 77(6): 679-680.
- Qiu, Y., Zhao, Y.B., Wang, Q., et al.** “Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2”, *Microbes Infect.*, 2020: 2: 221-225.
- Qureshi, A., Baskett, W., Huang, H., Shyu, D., et al.** “Acute Ischemic Stroke and COVID-19 An Analysis of 27 676 Patients”, *AHA Journal*, 2021: 52: 905-912.
- Sagris, D., Papanicolaou, A., Kvernland, A., et al.** “COVID-19 and ischemic stroke”, *Eur J Neurol*, 2021: 00: 1-11.
- Schmidt-Tanguy, A., Voswinkel, J., Henrion, D., et al.** “Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients”, *J Thromb Haemost*, 2013: 11: 1927-1929.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., et al.** “COVID-19 infection: the perspectives on immune responses”, *Cell Death Differ.*, 2020: 27: 1451-1454.
- Shi K, Tian D-C, Li Z-G, et al.** “Global brain inflammation in stroke”, *Lancet Neurol.* 2019: 18: 1058-1066.
- Sun, T., Guan, J.** “Novel coronavirus and central nervous system”, *Eur J Neurol.*, 2020: Mar 26.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z.** “Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia”, *J Thromb Haemost.*, 2020: 18: 844-847.
- Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E.E., McIntyre, R.C., et al.** “Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series”, *J Thromb Haemost.*, 2020: 18: 1752–1755.

Wen, C.C., Zhang, H.W., Qianqian, W., et al. “Ischemic Stroke: An Underestimated Complication of COVID-19”, *Aging and disease*, 2021: 12(3): 691-704.

Wu, J. T., Leung, K. & Leung, G. M. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020: **395**, 689–697.

Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. “ACE2/ANG-(1-7)/ Mas pathway in the brain: The axis of good”, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300: R804–R817.

Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., et al. “SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System”, *Stroke*, 2020: 51: 2002-2011.

Yousufuddin M, Young N. “Aging and ischemic stroke”, *Aging (Albany NY)* 2019;11:2542–2544.

Zhai, P., Ding, Y. & Li, Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke. *Diagn Pathol.*, 15: 2020: 78.

Zhang S, Diao MY, Yu W, et al. “Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: a data-driven analysis”, *Int J Infect Dis.* 2020: 93: 201–204.

Zhou F., Yu T., Du R. “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study”, *Lancet.*, 2020: Mar 11: 395(10229):1054–1062

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Γιαννακοπούλου Μ. «Πρόγραμμα Δια Βίου Μάθησης ΕΚΠΑ 2014: Εργαστήριο αξιολόγησης ποιότητας δημοσιεύσεων. Λίστα κριτηρίων PRISMA 2009», Ανάκτηση από:

https://repository.edulll.gr/edulll/retrieve/7438/2236_02_%CE%A0%CE%95%CE%93%CE%91%20%20PRISMA%202009%20Checklist_greek%20%281%29.pdf

Καραγιάννης Θ. «Συστηματικές ανασκοπήσεις – Μετα-αναλύσεις. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών Α.Π.Θ.», Μάθημα: Ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση, 2012. Ανάκτηση από:

http://promesi.med.auth.gr/mathimata/8_karagianis_therapeia2_16_05_2012.pdf

Κραβαρίτης Γ. «Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια», 2022. Ανακτήθηκε από:

<https://physiohome.gr/content/blog/%CE%B1%CE%B3%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AC-%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%BA%CE%AC-%CE%B5%CF%80%CE%B5%CE%B9%CF%83%CF%8C%CE%B4%CE%B9%CE%B1>

Further reading

Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. “*The PRISMA Group*”, (2009). Available from: www.prisma-statement.org

Stam J. "Thrombosis of the cerebral veins and sinuses". *The New England Journal of Medicine*. 2010; **352** (17): 1791–8.

Roos KL. “Emergency Neurology”, *Springer Science & Business Media*. 2012: p. 360.

Martin G. “Palliative Care Nursing: Quality Care to the End of Life”, Third Edition. Springer Publishing Company. 2010, p. 290.

Yew KS & Cheng E "Acute stroke diagnosis". *American Family Physician*. 2012; **80** (1): 33–40.

Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM "Stroke". *Lancet*. **371** (9624), 2015: 1612–23.

Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. "Cryptogenic stroke: time to determine aetiology", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013, **6** (4): 549–54.

Neurology Advisor. 3e23d100cd5cacbcf16cf4b56fe2eb158b84fd85. accessed 5th May, 2022.

Παράρτημα

Τμήμα	#	Λίστα Κριτηρίων: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ /ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ PRISMA 2009	Check ✓
ΤΙΤΛΟΣ			
Τίτλος	1	Αναφέρεται στον τίτλο εάν η μελέτη είναι συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση ή και τα δύο;	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ			
Δομημένη Περίληψη	2	Είναι η περίληψη δομημένη με: εισαγωγή, σκοπό, μέθοδο (πηγές αναζήτησης δεδομένων, κριτήρια ένταξης μελετών στην ανασκόπηση, αναφορά των υποκειμένων που μελετώνται ή/και των παρεμβάσεων, αξιολόγηση μελετών και μέθοδοι σύνθεσης -των επί μέρους αποτελεσμάτων τους), αποτελέσματα, περιορισμούς μελέτης, συμπεράσματα και δυνατότητες εφαρμογής των κύριων ευρημάτων, επίσημο αριθμό καταχώρησης της συστηματικής ανασκόπησης (registration number).	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ			
Υπόβαθρο	3	Τεκμηριώνεται λογικά ο λόγος (σκοπός) που διενεργήθηκε η ανασκόπηση, με βάση του τι είναι ήδη γνωστό;	
Αντικειμενικοί Σκοποί	4	Παρουσιάζονται με επεξηγηματικό τρόπο το/α ερώτημα/τα που τέθηκε/καν με αναφορά στα υποκείμενα που μελετώνται, στις παρεμβάσεις, στις συγκριτικές παρεμβάσεις, στις εκβάσεις και στον ερευνητικό σχεδιασμό; (PICOS)	
ΜΕΘΟΔΟΣ			
Πρωτόκολλο και καταγραφή	5	Αναφέρεται εάν υπάρχει πρωτόκολλο ανασκόπησης και επίσημος αριθμός καταχώρησής της; Πού μπορεί να αναζητηθεί; (Web)	
Κριτήρια Ένταξης Μελετών	6	Προσδιορίζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών που ανασκοπήθηκαν (π.χ. PICOS); Αναφέρονται οι περιορισμοί που τέθηκαν ως κριτήρια επιλογής (π.χ. έτη που ανασκοπήθηκαν, γλώσσα, είδος δημοσίευσης), δίνοντας και την αιτιολογία;	
Πηγές Πληροφοριών (Βάσεις Δεδομένων, βιβλία κλπ)	7	Περιγράφονται όλες οι πηγές πληροφοριών που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση (π.χ. βάσεις δεδομένων με ημερομηνίες κάλυψης, επικοινωνία με συγγραφείς για προσδιορισμό επιπλέον μελετών), καθώς και η ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης;	
Βιβλιογραφική Αναζήτηση	8	Παρουσιάζεται η πλήρης στρατηγική της ηλεκτρονικής αναζήτησης για τουλάχιστον μία βάση δεδομένων (πχ λέξεις κλειδιά), συμπεριλαμβανομένων των περιορισμών που χρησιμοποιήθηκαν, έτσι ώστε να μπορεί να επαναληφθεί;	
Διαδικασία επιλογής μελετών	9	Αναφέρεται σαφώς η διαδικασία επιλογής των μελετών [π.χ. μέθοδος διαλογής (ένταξης-απόρριψης) άρθρων];	
Διαδικασία συλλογής δεδομένων από τις μελέτες	10	Περιγράφεται η μέθοδος εξαγωγής των δεδομένων από τις δημοσιεύσεις (π.χ. χρήση φόρμας καταγραφής δεδομένων, ανεξάρτητα, από δύο διαφορετικούς ερευνητές), καθώς και κάθε διαδικασία για την απόκτηση και επιβεβαίωση των δεδομένων από τους ερευνητές;	
Κατηγορίες δεδομένων	11	Καταγράφονται σαφώς όλες οι μεταβλητές για τις οποίες αντλήθηκαν δεδομένα (data) μέσα από τα άρθρα (π.χ. PICOS, πηγές χρηματοδότησης); Καταγράφονται οι παραδοχές και οι απλουστεύσεις που τυχόν έχουν γίνει;	
Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος κάθε μελέτης	12	Γίνεται περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος για τις επιμέρους μελέτες (προσδιορίζεται συγκεκριμένα εάν έγινε σε επίπεδο μελέτης ή αποτελέσματος), και το πως αυτή η πληροφορία θα χρησιμοποιηθεί κατά τη σύνθεση των δεδομένων;	
Στατιστικές Δοκιμασίες	13	Αναφέρονται βασικά περιγραφικά μέτρα (π.χ. risk ratio, διαστήματα εμπιστοσύνης, διαφορά μέσων τιμών);	
Σύνθεση των αποτελεσμάτων	14	Περιγράφονται οι μέθοδοι διαχείρισης των δεδομένων και σύνθεσης των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, αν υπάρχουν, συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου συνοχής ή ετερογένειας; (π.χ. I2);	

Κίνδυνος σφάλματος στο σύνολο των μελετών	15	Έχει εκτιμηθεί ο κίνδυνος σφάλματος που μπορεί να επηρεάσει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα (π.χ σφάλμα δημοσίευσης, σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς κλπ);
Επιπρόσθετες αναλύσεις	16	Περιγράφονται επιπρόσθετες στατιστικές δοκιμασίες (π.χ ανάλυση ευαισθησίας, αναλύσεις υποομάδων, μέθοδος μετα-παλινδρόμησης); Εφόσον έχουν πραγματοποιηθεί, υποδεικνύεται ποιες ήταν προκαθορισμένες;
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
Επιλογή Μελετών	17	Παρατίθεται ο αριθμός των ανακτηθέντων άρθρων που ελέχθησαν, επιλέχθηκαν και τελικά εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, καθώς και οι λόγοι αποκλεισμού μελετών σε κάθε στάδιο της διαδικασίας; Αναπαριστώνται σε διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων;
Χαρακτηριστικές παράμετροι που μελετήθηκαν	18	Παρουσιάζονται οι παράμετροι για τις οποίες εξήχθησαν δεδομένα από κάθε μελέτη, (π.χ. μέγεθος δείγματος, υποκείμενα που μελετώνται, παρεμβάσεις, συγκριτικές παρεμβάσεις, εκβάσεις, ερευνητικός σχεδιασμός, περίοδος follow-up); Καταγράφονται όλες οι επιλεγμένες μελέτες στις βιβλιογραφικές αναφορές;
Κίνδυνος σφάλματος εντός των μελετών	19	Παρουσιάζονται δεδομένα για την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος κάθε μελέτης, και αν υπάρχουν, και σε επίπεδο αποτελέσματος; (Βλέπε Κριτήριο 12).
Αποτελέσματα των επιμέρους μελετών	20	Για όλες τις πιθανές εκβάσεις (επωφελείς ή επιβλαβείς), παρουσιάζονται για κάθε μελέτη: α) απλά συγκεντρωτικά δεδομένα για κάθε ομάδα παρέμβασης και β) το εκτιμώμενο μέγεθος αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου της σχέσης; Είναι αποτυπωμένα σε ένα διάγραμμα τύπου “forest plot”;
Σύνθεση των αποτελεσμάτων	21	Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένου του υπολογισμού ετερογένειας και των διαστημάτων εμπιστοσύνης;
Κίνδυνος σφάλματος στο σύνολο των μελετών	22	Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης του κινδύνου σφάλματος στο σύνολο των μελετών (βλέπε κριτήριο 15).
Επιπρόσθετοι Στατιστικοί Έλεγχοι	23	Παρουσιάζονται αποτελέσματα επιπλέον στατιστικών ελέγχων, αν έχουν πραγματοποιηθεί (π.χ. ανάλυση ευαισθησίας, ανάλυση υποομάδων, μετά-παλινδρόμηση (βλέπε κριτήριο 16));
ΣΥΖΗΤΗΣΗ		
Σύνοψη των δεδομένων	24	Συνοψίζονται τα κύρια ευρήματα, συμπεριλαμβανομένης της ισχύος των ενδείξεων κάθε βασικού αποτελέσματος; Συσχετίζονται με ομάδες-κλειδιά (π.χ πάροχοι υπηρεσιών υγείας, χρήστες υπηρεσιών υγείας και κέντρα λήψης αποφάσεων);
Περιορισμοί της μελέτης	25	Συζητούνται οι περιορισμοί που αφορούν στα στάδια της μελέτης και εξαγωγής αποτελεσμάτων (π.χ συστηματικά σφάλματα) και στη φάση βιβλιογραφικής ανασκόπησης (π.χ αδυναμία ανάκτησης όλων των εντοπισμένων άρθρων, σφάλματα επιλεκτικής αναφοράς);
Συμπεράσματα	26	Ερμηνεύονται τα αποτελέσματα στο πλαίσιο άλλων ενδείξεων και αναφέρονται κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα;
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ		
Χρηματοδότηση	27	Αναφέρονται οι πηγές χρηματοδότησης ή οποιαδήποτε άλλη υποστήριξη για τη συστηματική ανασκόπηση (π.χ στην εξασφάλιση δεδομένων); Αναφέρεται ο ρόλος των χρηματοδοτών στη συστηματική ανασκόπηση;