

3. Συσχέτιση των συνθηκών κοινωνικής διαβίωσης με την Λειτουργική Έκβαση του Ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου στο Πρώτο Έτος.

B. Δραγουμάνος^{1,2}, Κ. Τζιρόγιαννης¹, Ι. Ζαχάρος¹, Ν. Μελάς², Ε. Λοίζος², Α. Μελιδώνης^{1,2}

¹ 1. Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

² 2. Α' Παθολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μία πολυπαραγοντική νόσος. Οι παράγοντες πρόκλησης του ΑΕΕ ταξινομούνται ανάλογα με τη δυνατότητα τροποποίησης τους, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση και η σύγκριση των μη τροποποιήσιμων κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων κινδύνου με την λειτουργική έκβαση του ΑΕΕ σε βάθος έτους. Μελετήθηκαν προοπτικά 349 ασθενείς με συμπτώματα οξέους ισχαιμικού ΑΕΕ, από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως τις 30 Αυγούστου 2009. Στους ασθενείς καταγράφηκαν: φύλο, κληρονομικότητα, οικογενειακή κατάσταση, συγκατοίκηση, ταμείο ασφάλισης. Η νευρολογική των ασθενών εκτίμηση έγινε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σύμφωνα με την NIHSS (0-42). Βελτίωση της λειτουργικής έκβασης θεωρήθηκε μείωση της NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες. Οι συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του ελέγχου chi-squared test. Οι αρρένες ασθενείς (OR=8,16 95%CI:2,88-23,1, p<0,001) καθώς και οι ασθενείς με 2 παιδιά (OR=8,93 95% CI: 4,11-19,41, p<0,001) εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη συχνότητα βελτίωσης της νευρολογικής τους εικόνας. Οι ανύπαντροι ασθενείς (OR=0,66 95%CI:0,17-0,25, p<0,001) και οι ασθενείς οι οποίοι έμεναν μόνοι (OR=0,15 95%CI:0,05-0,44, p<0,001), παρουσίασαν στατιστικώς μικρότερη βελτίωση στην λειτουργική τους έκβαση. Οι άγαμοι ή οι ασθενείς οι οποίοι διαμένουν μόνοι τους, καθώς και οι γυναίκες εμφανίζουν αρνητική λειτουργική έκβαση μετά απο ΑΕΕ στο πρώτο έτος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, πρόγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τον καρκίνο, είναι ο πιο διαδεδομένος παράγοντας πρόκλησης νευρολογικών δυσλειτουργιών, ο δεύτερος εμφάνισης άνοιας, και η κύρια αιτία πρόκλησης αναπηρίας στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Στους τρεις πρώτους μήνες μετά την εμφάνιση του επεισοδίου, η θνησιμότητα αγγίζει το ένα τέταρτο των συνολικών περιστατικών, ενώ για τις ηλικίες άνω των 85 ετών φτάνει μέχρι το 40%. Από τους επιζώντες το 25%-50% αποκτά αναπηρίες ή είναι εξαρτημένο, το 50% είναι ανίκανο να

περπατήσει, ισάριθμο ποσοστό παραμένει σε αφασία, ενώ το 30% υποφέρει από κατάθλιψη. Ένα χρόνο μετά το ΑΕΕ, η θνητότητα έχει φθάσει στο 37% και από τους επιζώντες, το ένα τρίτο περίπου είναι ανάπηροι που χρειάζονται συνεχή βοήθεια, υποστήριξη και επίβλεψη από άλλο (συγγενικό ή μη) πρόσωπο[1].

Είναι πλήρως τεκμηριωμένο, ότι το ΑΕΕ έχει κοινωνικό, οικονομικό αλλά και οικογενειακό αντίκτυπο, λόγω της χρόνιας ανικανότητας που προκαλεί στους πάσχοντες, η οποία επιδρά αρνητικά όχι μόνον στους ίδιους αλλά και στο περιβάλλον τους[2].

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Παγκόσμιας

Οργάνωσης Υγείας, ειδικά στην Ελλάδα παρατηρείται μείζον πρόβλημα, δεδομένου ότι η θνητότητα είναι μεγαλύτερη από το μέσο όρο των χωρών του Δυτικού κόσμου[3]. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αλλά και πολύ σημαντική την πρόληψη των ΑΕΕ, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως με τη βαθύτερη κατανόηση και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Οι παράγοντες πρόκλησης του ΑΕΕ ταξινομούνται ανάλογα με τη δυνατότητα τροποποίησής τους, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα-φυλή, η κληρονομικότητα και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ο πιο σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου είναι η υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η υπερλιπιδαιμία-υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό), η στένωση των καρωτίδων, η αυξημένη κατανάλωση αλατιού/οινοπνεύματος, η λήψη αντισυλληπτικών, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η παχυσαρκία η λανθασμένη διατροφή, το προηγούμενο ΑΕΕ, τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, η εποχή και κλίμα, διάφοροι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.

Οι μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες αποτελούν αποτελούν αμετάβλητο και σταθερό κίνδυνο για την εμφάνιση ΑΕΕ επειδή σε αντίθεση με τους τροποποιήσιμους παράγοντες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με ανάλογες παρεμβάσεις. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση και η σύγκριση των μη τροποποιήσιμων κοινωνικοοικονομικών παραγόντων κινδύνου στην λειτουργική έκβαση των ασθενών μετά από ΑΕΕ στη χρονική διάρκεια ενός έτους.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν προοπτικά 349 διαδοχικοί ασθενείς με συμπτώματα οξέους ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην Ά Παθολογική κλινική του Γ.Ν.Π. 'Τζάνειο' από την 1η Ιανουαρίου 2008 έως τις 30 Αυγούστου 2009. Το ΑΕΕ καθορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO)[4] 'γρήγορα αναπτυσσόμενα κλινικά συμπτώματα ή σημεία εστιακής διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας, αγγειακής αιτιολογίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες'. Η διάγνωση του ισχαιμικού

αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθιερώθηκε μετά από λεπτομερή νευρολογική εξέταση και επιβεβαιώθηκε από την υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου.

Η νευρολογική των ασθενών εκτίμηση έγινε κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σύμφωνα με την NIHSS(0-42)[5]. Βελτίωση της λειτουργικής έκβασης θεωρήθηκε μείωση της NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες[6].

Οι ασθενείς σε κώμα, οι ασθενείς με αιμορραγικό ΑΕΕ, με όγκους, ή άλλες καταστάσεις που μιμούσαν το ισχαιμικό ΑΕΕ ή το Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Σε όλους τους ασθενείς λήφθηκε λεπτομερές ατομικό αναμνηστικό. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν: φύλο, κληρονομικότητα, οικογενειακή κατάσταση, συγκατοίκηση και ταμείο ασφάλισης.

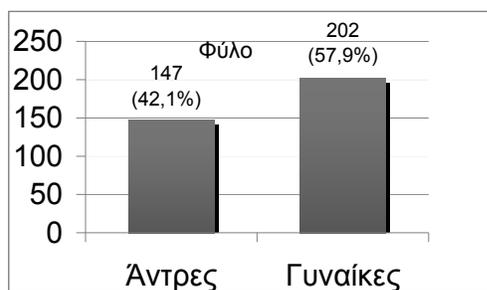
Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή ηθών, και λήφθηκε η συγκατάθεση από τους ασθενείς ή τους συγγενείς τους όταν οι πρώτοι δεν είχαν τη δυνατότητα επικοινωνίας, λόγω της βαρύτητας της κατάστασής τους.

Στατιστική Ανάλυση

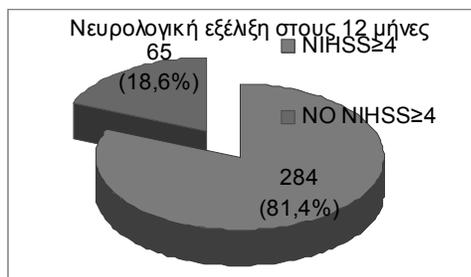
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές με τη μορφή σχετικών συχνοτήτων. Στην επαγωγική στατιστική οι συγκρίσεις των μέσων όρων συνεχών κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών ελέγχθηκαν με t-test. Οι συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με χρήση του ελέγχου chi-squared test ή με Fisher's exact test κατά περίπτωση. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\leq 5\%$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 17.0 (SPSS Inc; Chicago IL, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

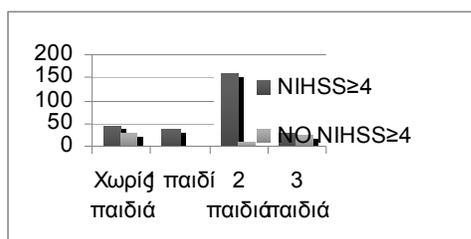
Μελετήθηκαν 349 ασθενείς, 147 (42,1%) Άντρες και 202 (57,9%) Γυναίκες, ηλικίας $75,9 \pm 6,4$ ετών. Νευρολογική βελτίωση στην κλίμακα NIHSS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες μετά από 12 μήνες, παρουσίασαν 284 (81,4%) ασθενείς.



Εικόνα 1. Ραβδόγραμμα κατανομής πληθυσμού μεταξύ Ανδρών και Γυναικών.



Εικόνα 2. Τομεόγραμμα συχνοτήτων και ποσοτών λειτουργικής έκβασης στους 12 μήνες.



Εικόνα 3. Ομαδοποιημένο ραβδόγραμμα λειτουργικής έκβασης σε σχέση με τον αριθμό παιδιών.

Μετά απο ένα έτος παρατηρήθηκε ότι οι άντρες εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη συχνότητα βελτίωσης της νευρολογικής τους εικόνας σε σχέση με τις γυναίκες (OR=5,88 95% CI: 2,80-12,34, $p<0,001$).

Οι ανύπαντροι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερη συχνότητα βελτίωσης σε σχέση με τους υπόλοιπους (OR=0,06 95% CI: 0,01-0,25, $p<0,001$). Κατά παρόμοιο τρόπο οι χωρισμένοι (OR=0,1 95% CI: 0,06-0,64, $p=0,011$) όπως και οι χήροι ασθενείς (OR= 0,05 95% CI: 0,16-0,23, $p=0,049$) δεν εμφάνισαν καλύτερη πρόγνωση στο τέλος του έτους.

Οι ασθενείς οι οποίοι συγκατοικούσαν με τα παιδιά τους (OR=4,61 95% CI: 1,61-13,17, $p=0,002$) είχαν επίσης καλύτερη λειτουργική έκβαση, ενώ δεν παρατηρήθηκε καλή πρόγνωση στους ασθενείς οι οποίοι έμεναν μόνοι (OR=2,79 95% CI: 0,96-8,08, $p=0,049$).

Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν 2 παιδιά παρουσίασαν την ισχυρότερη πιθανότητα βελτίωσης στο (OR=8,93 95% CI: 4,11-19,41, $p<0,001$) ακολουθόμενους απο τους ασθενείς οι οποίοι είχαν 1 (OR=1,15 95% CI: 1,1-1,21, $p=0,002$) και 3 (OR=0,17 95% CI: 0,09-0,32, $p<0,001$) παιδιά αντίστοιχα. Οι ασθενείς με 4 παιδιά (OR=1,63 95% CI: 0,36-7,37, $p=0,519$) δεν είχαν καλη νευρολογική έκβαση στο τέλος του έτους (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ μη-τροποποιησίμων παραγόντων κινδύνου και νευρολογικής βελτίωσης σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS, μετά από 12 μήνες

Παράγοντας Κινδύνου	NIHSS ≥ 4		NO NIHSS ≥ 4		Λόγος Πιθανοτήτων (Διάστημα Εμπιστοσύνης MO 95%)	Δείκτης σημαντικότητας p
	Συχνότητα	Ποσοστό	Συχνότητα	Ποσοστό		
Άντρες	138	93,9	9	6,1	5,88 (2,80-12,34)	<0,001
Γυναίκες	146	72,3	56	27,7	0,17 (0,08-0,35)	<0,001
Έγγαμος/η	211	80,2	52	19,8	0,72 (0,37-1,40)	0,336
Ανύπαντρος/η	3	25	9	75	0,06 (0,01-1,14)	<0,001
Χωρισμένος/η	26	100	0	0	1,1 (1,06-0,84)	0,011
Χήρος/α	44	91,7	4	8,3	2,79 (0,96-8,08)	0,049
Μένουν Μόνοι	7	43,8	9	56,3	0,15 (0,05-0,44)	<0,001
Συγκατοικούν με σύζυγο	211	80,2	52	19,8	0,72 (0,27-1,40)	0,336
Συγκατοικούν με παιδιά	66	94,3	4	5,7	4,61 (1,61-13,17)	0,002
1 παιδί	38	100	0	0	1,15 (1,1-1,21)	0,002
2 παιδιά	158	95,2	8	4,8	8,93 (4,11-19,41)	<0,001
3 παιδιά	29	52,7	26	47,3	0,17 (0,09-0,32)	<0,001
4 παιδιά	14	87,5	2	12,5	1,63 (0,36-7,37)	0,519

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΑΕΕ είναι μια συχνή παθηση, η οποία μπορεί να προκαλέσει μόνιμη αναπηρία και έχει ως επακόλουθο ένα τεράστιο, κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Μελλοντικά αναμένεται αύξηση του αριθμού ασθενών με ΑΕΕ, λόγω του τρόπου ζωής και του αυξημένου προσδόκιμου, στο γενικό πληθυσμό. Για παράδειγμα, στις Η.Π.Α. προβλέπεται αύξηση της ετήσιας επίπτωσης των ΑΕΕ ως το 2025 από 700.000 στα 1.200.000 περιστατικά, περίπου 70% αύξηση[7,8].

Ωστόσο, σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών στην πρόληψη, τη θεραπεία και την αποκατάσταση του αγγειακού εγκεφαλικού. Παρά την βελτίωση στην αντιμετώπιση των ΑΕΕ με την εισαγωγή νέων αποτελεσματικών θεραπειών, υπάρχουν σημαντικά εμπόδια που δεν επιτρέπουν την εξέλιξη της επιστήμης να εφαρμοσθεί με συνέπεια στην κλινική πράξη. Μερικοί από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου έχουν καλά επιβεβαιωθεί από επιστημονικές μελέτες και μετά από ανάλογη παρέμβαση μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση εγκεφαλικού[9]. Όσο αφορά τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, η πρόληψη και η ενημέρωση αλλά και πιθανές παρεμβάσεις μετά ΑΕΕ ίσως αποδειχτούν ως η μοναδική σωτήρια στρατηγική στην συνολική προσπάθεια αντιμετώπισής τους.

Η λειτουργική έκβαση μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ ποικίλλει εξαρτώμενη από ποικιλία τροποποιήσιμων και μη παραγόντων και η κατάσταση δεν φαίνεται να έχει πλήρως διαλευκανθεί προς αυτή την κατεύθυνση μέχρι σήμερα.

Το φύλο έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει την λειτουργική έκβαση μετά ισχαιμικό ΑΕΕ και στην πλειοψηφία των μελετών οι άντρες ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερη λειτουργική αποκατάσταση [10, 11]. Τα παραπάνω ευρήματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης στην οποία οι άρρενες ασθενείς είχαν συνολικά καλύτερη λειτουργική έκβαση στο βάθος ετήσιας παρακολούθησης. Αμιγώς φυλετικοί παράγοντες σε αλληλεπίδραση με λοιπούς μη τροποποιήσιμους παράγοντες φαίνεται να βρίσκονται στην βάση του παραπάνω.

Η πλειοψηφία των μελετών στην διεθνή βιβλιογραφία καταγράφει μεγαλύτερη μέση ηλικία γυναικών κατά την εμφάνιση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και επιπλέον χειρότερη

κοινωνικοοικονομική κατάσταση των γυναικών κατά την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ όπως και υψηλότερο ποσοστό γυναικών που διαβιούν μόνες σε σχέση με τους άρρενες ασθενείς [10,11] και τα παραπάνω φαίνεται να επηρεάζουν την λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών. Υψηλότερο ποσοστό γυναικών φαίνεται επίσης να εισάγεται σε νοσηλευτικά ιδρύματα μακράς νοσηλευτικής παρακολούθησης σε σχέση με τους άντρες μετά ισχαιμικό αγγειακό ΑΕΕ[11].

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς που διαβιούσαν μόνοι παρουσίασαν χειρότερη λειτουργική αποκατάσταση όπως και οι ασθενείς από πολυμελείς οικογένειες (τρία παιδιά) ή ένα παιδί σε σχέση με ασθενείς με δύο παιδιά. Η εξήγηση των παραπάνω αποτελεσμάτων δεν είναι δυνατή πλήρως επι του παρόντος και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, οι οποίοι όμως χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση, φαίνεται να βρίσκονται στη βάση του παραπάνω.

Η κοινωνική απομόνωση φαίνεται να αποτελεί καθοριστικό ανασταλτικό παράγοντα και τροχοπέδη στην λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών μετά ισχαιμικό ΑΕΕ [12,13,14] αλλά και ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση μεγαλύτερων ισχαιμικών εμφράκτων [13]. Η παθοφυσιολογική βάση του παραπάνω δεν επι του παρόντος σαφής. Αποτελέσματα από ζωικά πειράματα σε επίμυς έχουν καταδείξει αρνητική επίδραση στην νευροφλεγμονώδη αντίδραση μετά την δημιουργία εγκεφαλικού εμφράκτου [14] και το παραπάνω αποδίδεται σε τροποποιήσεις των επιπέδων της IL-6 στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μείωση) αλλά και στην περιφέρεια (αύξηση). Η ενεργοποίηση του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή επινεφριδιακών στεροειδών αποτελεί άλλη μία πιθανή εξήγηση .

Το κοινωνικό (και πιθανόν και οικονομικό στρες) φαίνεται να βρίσκεται στην βάση των παρατηρήσεων μας ανεξάρτητα από την κοινωνική απομόνωση (με τα άκρα να καταλαμβάνονται από πλήρη κοινωνική απομόνωση και πολυμελείς οικογένειες) αν και περισσότερες μελέτες φαίνεται να χρειάζονται προς αυτή την κατεύθυνση, ειδικά στον Ελληνικό πληθυσμό.

SUMMARY

Stroke is a multifactorial disease. Risk factors for stroke, according to their susceptibility for modification, are classified as amendable and non amendable. The aim of this study was to evaluate and compare the impact of non amendable socioeconomic risk factors on the functional outcome of ischemic stroke (IS) within one year. The study included 349 consecutive IS patients admitted between January 2008 and August 2009. Neurological assessment was made at admission to the hospital and after one year according to NIHSS (0-42). Improving of functional outcome was considered a decrease of at least 4 units at NIHSS. Comparisons between categorical variables were evaluated by the Pearson Chi-Square test or Fisher's exact test as appropriate. Male patients (OR=8.16 95%CI:2.88-23.1, $p<0.001$) as well patients with 2 children (OR=8.93 95% CI: 4.11-19.41, $p<0.001$) exhibited higher frequency of neurological improvement. Single patients (OR=0.66 95% CI:0.17-0.25, $p<0.001$) or patients who lived alone (OR=0.15 95%CI:0.05-0.44, $p<0.001$) exhibited no improvement in their functional outcome. Female or single patients, or patients who live alone, seem to suffer from deterioration in their neurological outcome within one year after an IS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK 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* 2000; 69:595-600.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and Case-fatality in the late of 20th Century :*Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
3. The National Institute of Neurological Disorders a stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic Stroke. *N. Eng. J. Med* 1995;333:1581-1588.
4. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders: Stroke-1989: recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989;20:1407-21.
5. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53:126-31.
6. John R. Sims, Guy Rordorf, Eric E. Smith et al. Arterial Occlusion Revealed by CT Angiography Predicts NIH Stroke Score and Acute Outcomes after IV tPA Treatment. *American Journal of Neuroradiology* February 2005;26:246-251.
7. Marler JR, Tilley BC, Lu M. Early stroke treatment associated with better outcome: the NIDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55:1649-1655.
8. Randall T. Higashida, MD Anthony J. Furlan, MD for the technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2003;34:105-109.
9. Πολυκανδριώτη Μ., Κυρίτση Ε. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Παράγοντες κινδύνου. Το βήμα του Ασκληπιού. 2005;4(3):109-118.
10. Li Cairu, Hedbland Bo, Rosvall Maria et al. Stroke Incidence, Recurrence, and Case Fatality in Relation to Socioeconomic Position: A Population-Based Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Stroke* 2005;39:1291-1296
11. Petrea E Robica, Beiser S Alexa, Seshadri Sudha et al. Stroke in women-Case Differences in Stroke Incidence and Post-stroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009, 40(4): 1032-1037
12. Craft TK et al. Social Interaction improves experimental outcome in stroke. *Stroke* 2005, 36:2006-2011
13. Well ZM et al. Social Isolation potentiates cell death and inflammatory responses after global ischemia. *Mol Psychiatry* 2008, 13:913-915
14. Karellina K et al. Social Isolation alters neuroinflammatory response to stroke. *PNAS*, 2009, 106 (14): 5895-5900.