



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**«ΤΟ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΦΥΛΟ ΣΤΑ ΑΕΕ - ΕΦΗΒΕΙΑ, ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ) ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Ευτυχία Μπαλογιάννη, ΑΕΜ: 1580

Επιβλέπων Καθηγητής:
Ιωάννης Ηλιόπουλος, Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

Αλεξανδρούπολη 2023



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**«ΤΟ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΦΥΛΟ ΣΤΑ ΑΕΕ - ΕΦΗΒΕΙΑ, ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ) ΚΑΙ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ»**

Ευτυχία Μπαλογιάννη, ΑΕΜ: 1580

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Εργασία Ειδίκευσης υποβλήθηκε στο Τμήμα Ιατρικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης για την απόκτηση του τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών ειδίκευσης στα «Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια»

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ιωάννης Ηλιόπουλος, Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ

2^ο Μέλος: Αικατερίνη Τερζούδη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ

3^ο Μέλος: Ασπασία Σερντάρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής ΔΠΘ

Αλεξανδρούπολη 2023



**DEMOCRITUS UNIVERSITY OF THRACE
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF MEDICINE**

**POSTGRADUATE PROGRAMME
STROKE – CEREBROVASCULAR DISEASES**

MASTER DISSERTATION

**«THE FEMALE SEX IN STROKE - ADOLESCENCE, REPRODUCTIVE
AGE (PREGNANCY - CHILDBED) AND MENOPAUSE»**

Eftychia Balogianni, SRN: 1508

A thesis submitted in the School of Medicine of Democritus University of Thrace
as requirement for the degree of Master in “Stroke & Cerebrovascular Diseases”

COMMITTEE OF EXAMINERS

Supervisor: Ioannis Iliopoulos, Professor of Neurology DUTH

2nd Member: Aikaterini Terzoudi, Associate Professor of Neurology DUTH

3rd Member: Aspasia Serdari, Associate Professor of Child and Adolescent Psychiatry
DUTH

Alexandroupolis 2023

«Η έγκριση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας από την Τριμελή Επιτροπή και το Τμήμα Ιατρικής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης δε δηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 και ν.1268/82, άρθρο 50, παράγραφος 8) »

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων και του άρθρου 19 του ΦΕΚ τΒ 3433 /17-08-2018, δηλώνω υπεύθυνα ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας πτυχιακής εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια και χρήση υλικού εργασιών και δημοσιεύσεων αναφέρεται λεπτομερώς και έχει την νόμιμη άδεια εφόσον απαιτείται (πίνακες, εικόνες, σχεδιαγράμματα και συναφή). Έχω αναφέρει πλήρως και σαφώς, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, ιδεών και αναφορών που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία. Η εργασία μου δεν είναι στο σύνολό της ή επιμέρους αντιγραφή και δεν περιλαμβάνει τμήματα άλλων εργασιών οι οποίες δεν αναφέρονται. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η πτυχιακή εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι αναλαμβάνω πλήρως την προσωπική και ατομική ευθύνη σε περίπτωση μη αληθούς δήλωσης που αποδειχθεί διαχρονικά, οπότε και είμαι υπόλογος έναντι πλαγιαρίσματος / λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Μεταπτυχιακή/ Διπλωματική μου Εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης του Μεταπτυχιακού Τίτλου των Μεταπτυχιακών Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων.

Ευτυχία Μπαλογιάννη

*Η παρούσα εργασία αφιερώνεται στον Μάρκο και τον Jobst,
με σεβασμό και εκτίμηση.*

Ευτυχία

Περιεχόμενα

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ	5
Περίληψη	9
Λέξεις κλειδιά.....	9
Abstract	9
Key words	9
Γενικό μέρος	10
1.1 Σκοπός	10
1.2 Εισαγωγή	10
1.3 Μέθοδος.....	10
1.4 Επιδημιολογία	11
Ειδικό μέρος	11
2.1 Ιατρικοί Παράγοντες.....	11
2.1.1 Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες αγγειακού κινδύνου σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	11
2.1.1.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου - Ηλικία	11
2.1.1.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	12
2.1.1.2.1 Κολπική μαρμαρυγή.....	12
2.1.1.2.2 Διαταραχές διάθεσης και καταθλιπτική διαταραχή	12
2.1.1.2.3 Αρτηριακή υπέρταση	12
2.1.1.2.4 Ημικρανία με/χωρίς αύρα	12
2.1.1.2.5 Σπάνιες μορφές ΑΕΕ με κληρονομικό υπόστρωμα.....	12
2.1.1.2.6 Παχυσαρκία.....	12
2.1.2 Πρόληψη ΑΕΕ	14
2.1.2.1 Εμμηναρχή	14
2.1.2.2 Ορμονοθεραπεία (Αντισυλληπτικά, Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, Εμμηνόπαυση και Φυλομετάβαση).....	14
2.1.2.2.1 Αντισύλληψη	15
2.1.2.2.2 Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια – Πρώιμη εμμηνόπαυση	16
2.1.2.2.3 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	16
2.1.2.2.4 Εγκυμοσύνη και Λοχεία	16
2.1.2.2.5 Προεκλαμψία/Εκλαμψία	17
Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)	18
2.1.2.2.6 Εμμηνόπαυση.....	19
2.1.2.2.7 Διαταραχές πήκτικότητας - Θρομβοφιλία	21
2.1.2.2.8 Φυλομετάβαση - Ορμονική φυλομετάβαση σε trans άτομα.....	22
2.1.3 Οξεία Φάση ΑΕΕ.....	22

2.1.3.1. Κλινική εικόνα	22
2.1.3.2. Αντιμετώπιση ΑΕΕ στην οξεία φάση.....	22
2.1.3.2.1 Εμμηνορρυσία.....	22
2.1.3.2.2. Κύηση	22
2.1.3.2.2. Λοχεία	23
2.1.3.2.4 Ειδική μορφή ΑΕΕ : Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων	24
2.1.3.3 Αντιμετώπιση ΑΕΕ στην χρόνια φάση – Δευτερογενής Πρόληψη	24
2.1.3.3.1 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ κατά την εμμηνορρυσία	24
2.1.3.3.2 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ κατά την κύηση και την λοχεία	25
2.1.3.3.3 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΙΑΕΕ κατά την εμμηνόπαυση	25
2.2 Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.....	26
2.2.1 Κοινωνικές συνθήκες και έξεις	26
2.2.1.1 Κάπνισμα.....	26
2.2.1.2 Φυσική δραστηριότητα - Άσκηση.....	27
2.2.1.3 Αλκοόλ.....	27
2.2.1.4 Καφεΐνη	27
2.2.2 Κοινωνικοί παράγοντες	28
2.2.2.1 Μονοπρόσωπα νοικοκυριά.....	28
2.2.2.2 Κοινωνική απομόνωση και η μοναξιά	28
2.2.2.3 Job strain – εργασιακό stress.....	28
2.2.2.4. Επιστημονική αντιπροσώπευση - σχεδιασμός επιστημονικών μελετών – πληθυσμός μελέτης και επιστημονικό προσωπικό	28
Συμπεράσματα:	29
Βιβλιογραφία:	30

Περίληψη: Σκοπός της παρούσας μελέτης βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η καταγραφή οποιαδήποτε κατάσταση σχετίζεται με το γυναικείο φύλο και επηρεάζει τα χαρακτηριστικά ενός Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ), ή επηρεάζεται από αυτό. Τα παραπάνω στοιχεία αφορούν τόσο σε ιατρικούς, όσο και σε κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες. Το γυναικείο φύλο δύναται να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, την κλινική εικόνα και την πορεία της νόσου. Η εγκυμοσύνη και η λοχεία, η ορμονοθεραπεία ως μέθοδος αντισύλληψης ή ως θεραπεία υποκατάστασης, καθώς και η εμμηνόπαυση αποτελούν περιόδους στη ζωή μιας γυναίκας όπου ο κίνδυνος για ΑΕΕ φαίνεται ότι αυξάνεται. Τα Μητρώα Καταγραφής ΑΕΕ αποκαλύπτουν χαμηλή πρόσβαση των γυναικών σε θεραπείες επαναιμάτωσης. Στις γυναίκες, η κλινική εκδήλωση του ΑΕΕ είναι συχνά άτυπη, με αποτέλεσμα να μην κινητοποιείται η ασθενής ή το περιβάλλον της εγκαίρως προς αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Ταυτόχρονα δεν είναι σπάνιο τα κλινικά σημεία ενός να διαλάθουν της προσοχής των ιατρών κατά την κλινική εξέταση, ενώ ορισμένες φορές οι ασθενείς καταλήγουν σε άλλη ιατρική ειδικότητα προς αναζήτηση θεραπείας. Κοινωνικοοικονομικά διαπιστώνεται ότι οι γυναίκες με συμπτωματολογία ΑΕΕ παρουσιάζουν μειωμένη πρόσβαση στις μονάδες υγείας και στα προγράμματα αποκατάστασης, ενώ υπολείπεται σημαντικά και η οργάνωση της υγειονομικής και κοινωνικής μέριμνας σχετικά με το ΑΕΕ. Κατά τον σχεδιασμό των επιστημονικών μελετών που αφορούν στο ΑΕΕ, οι γυναίκες υποαντιπροσωπεύονται, είτε ως μέρος του δείγματος στον πληθυσμό μελέτης, είτε ως συμμετέχουσες στις επιστημονικές ομάδες. Μόλις πρόσφατα αναδείχτηκαν γυναίκες νευρολόγοι σε θέσεις ευθύνης στους εγχώριους και διεθνείς φορείς για ζητήματα που αφορούν στο ΑΕΕ. Συμπερασματικά διαπιστώνονται αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην διάγνωση και αντιμετώπιση ενός ΑΕΕ. Παρατηρούνται διαφοροποιήσεις στους παράγοντες κινδύνου, στην κλινική εικόνα, στην θεραπεία και στην μετέπειτα αντιμετώπιση. Η συμπερίληψη αυτών των πληροφοριών στην κλινική αξιολόγηση μίας ασθενούς αλλά και στην σχεδίαση του υγειονομικού δικτύου μπορεί να βοηθήσει στην παροχή καλύτερων υπηρεσιών υγείας και στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης και αποκατάστασης γυναικών που πάσχουν από ΑΕΕ.

Λέξεις κλειδιά: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, γυναικείο φύλο, ισχαιμικό ΑΕΕ, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, υπαραχνοειδής αιμορραγία, ορμονοθεραπεία, αντισύλληψη, εφηβεία, εμμηνарχή, εγκυμοσύνη, λοχεία, πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, εμμηνόπαυση, Ημικρανία με αύρα, θεραπεία φυλομετάβασης.

Abstract: The purpose of the present review study is to record any condition related to the female gender that affects the characteristics of Stroke or is affected by it. The above elements concern both medical and social and economic factors. Female gender may affect the risk of stroke, the neurological status and the course of the disease. Pregnancy and childbirth, hormone therapy as a method of contraception or replacement therapy, and menopause are periods in a woman's life where the risk of stroke appears to be increased. Stroke Registers reveal low access of women to reperfusion treatments. In women, the clinical manifestation of stroke is often atypical, because of which the patient or her environment are not alerted in time to consult a neurologist as soon as possible. At the same time, it is not uncommon for one's clinical signs to distract the attention of physicians during the clinical examination, while sometimes patients end up in another medical specialty to be treated. Parallel, in the design of researching plan related to Stroke, women are underrepresented, either as part of the sample in the study population or as participants in the scientific boards. It is recently that female neurologists have been promoted to positions of responsibility in domestic and international boards for issues related to Stroke. In conclusion, remarkable differences are found between men and women in the diagnosis and treatment of a stroke. Differences in risk factors, clinical status, treatment, and follow-up are observed. Including this information in the clinical assessment of a patient and in the design of the national health network can help to provide better health services and develop more effective prevention and rehabilitation programs for women who suffer from stroke.

Key words: Stroke (ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, SAH, cerebral venous thrombosis), Women, Contraceptive therapy, Pregnancy, Peripartum, Menopause, CADASIL, Migraine with aura, premature menopause, premature Ovarian Failure (POF), polycystic ovary syndrome, transition hormonal therapy, gender affirming hormone therapy (GAHT).

Γενικό μέρος

1.1 Σκοπός:

Η παρούσα μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης επιδιώκει την καταγραφή της αλληλεπίδρασης μεταξύ του γυναικείου φύλου και του ΑΕΕ, όπως αυτή διατυπώνεται και αναλύεται στην σύγχρονη βιβλιογραφία από 2012 και εξής.

1.2 Εισαγωγή:

Οι διαταραχές αιμάτωσης του ΚΝΣ αποτελούν τις συχνότερες αιτίες αιφνίδιας εγκατάστασης νευρολογικών ελλειμμάτων σε ενήλικες και των δύο φύλων. Με τον όρο «αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο» δεν αναφερόμαστε σε μία νευρολογική οντότητα, αλλά σε μια ομάδα κλινικών καταστάσεων οι οποίες διαφέρουν παθολογοανατομικά, ωστόσο μοιράζονται παρόμοια κλινική εικόνα και συμπτωματολογία.

Το ΑΕΕ διακρίνεται σε εγκεφαλική ισχαιμία (ΙΑΕΕ) και εγκεφαλική αιμορραγία (αΑΕΕ):

■ εγκεφαλική ισχαιμία (85%) ως αποτέλεσμα

- θρομβοεμβολής εγκεφαλικών αγγείων,
- καρδιογενούς εμβολής,
- εγκεφαλικής μικροαγγειοπάθειας,
- αγγειίτιδας,
- θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων και εγκεφαλικών φλεβών

■ εγκεφαλική αιμορραγία (15%):

- ενδοπαρεγχυματικό εγκεφαλικό αιμάτωμα,
- υπαραχνοειδής αιμορραγία.

Στις γυναίκες η κλινική εκδήλωση του ΙΑΕΕ είναι συνήθως άτυπη με συνέπεια την καθυστερημένη κινητοποίηση της ασθενούς και του περιβάλλοντός της προς αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Ταυτόχρονα δεν είναι σπάνιο τα νευρολογικά ελλείμματα να διαλάθουν της προσοχής κατά την κλινική εξέταση ενώ ορισμένες φορές οι ασθενείς καταλήγουν σε άλλη ιατρική ειδικότητα προς αναζήτηση θεραπείας.

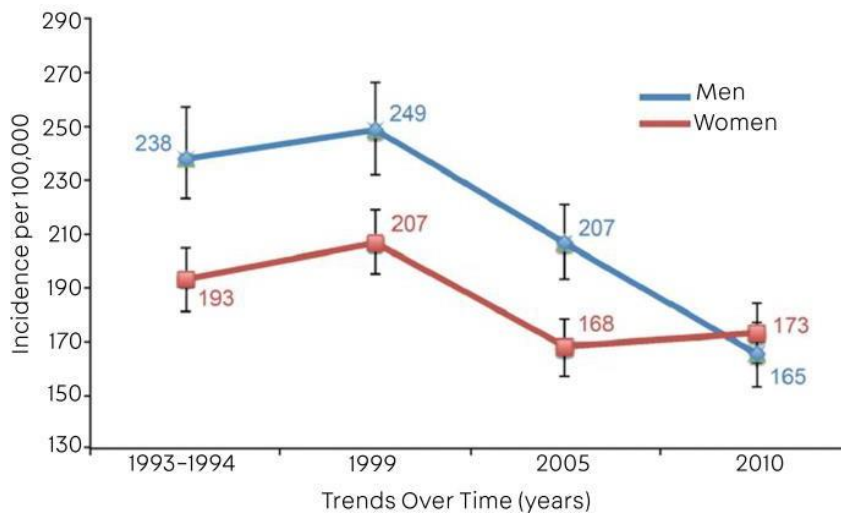
Με τον όρο “επιρροή του γυναικείου φύλου στο ΑΕΕ” εννοείται οποιαδήποτε κατάσταση σχετίζεται με το γυναικείο φύλο και επηρεάζει τα χαρακτηριστικά ενός ΑΕΕ ή επηρεάζεται από αυτό. Τα παραπάνω αφορούν τόσο σε ιατρικούς όσο και σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Το φύλο, εν προκειμένω το γυναικείο, ιατρικά δύναται να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, την κλινική εικόνα και πορεία της ασθενούς, την πρόσβαση στις θεραπείες διάσωσης καθώς και την ένταξη σε θεραπεία δευτερογενούς πρόληψης και αποκατάστασης. Κοινωνικά σχετίζεται με την πρόσβαση των γυναικών στις Μονάδες υγείας, στον σχεδιασμό της υγειονομικής και κοινωνικής μέριμνας σχετικά με το ΑΕΕ, στις επιστημονικές μελέτες που αφορούν στο ΑΕΕ (είτε ως αντιπροσωπευτικό δείγμα στον πληθυσμό μελέτης, είτε συμμετέχοντας στις επιστημονικές ομάδες) καθώς και την παρουσία γυναικών σε θέσεις ευθύνης στα εγχώρια και διεθνή fora για ζητήματα που αφορούν το ΑΕΕ. Η κατανόηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών που συνοδεύουν το γυναικείο φύλο είναι απαραίτητη για τους νευρολόγους και κάθε πάροχο υπηρεσιών υγείας ώστε να παρέχεται στις ασθενείς η βέλτιστη εξατομικευμένη και ολιστική φροντίδα.

1.3 Μέθοδος:

Μελέτη ανασκόπησης. Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar, Cochrane Library και Scopus Review, και η περίοδος μελέτης είναι από 2012 και εξής.

1.4 Επιδημιολογία:

Παγκοσμίως, η επίπτωση και ο επιπολασμός των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων δείχνουν να είναι υψηλότερα στο ανδρικό φύλο (1), με την Δυτική Ευρώπη ωστόσο να εμφανίζει παρόμοιο ή και αυξημένο επιπολασμό ΑΕΕ στις γυναίκες. Όσον αφορά τη θνητότητα από τα ΑΕΕ παρομοίως φαίνεται να είναι υψηλότερη στους άνδρες με εξαίρεση τις χώρες της Μέσης Ανατολής και της Νοτίου Αφρικής όπου υπερτερούν οι γυναίκες (2). Παρά το γεγονός ότι από το 2010 παρατηρείται γενική μείωση στην επίπτωση των ΑΕΕ, η μείωση αφορά τους άνδρες και δεν ισχύει για τις γυναίκες.



Γράφημα 1:

Ποσοστά επίπτωσης και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Τα ποσοστά επίπτωσης προσαρμόστηκαν ανάλογα με την ηλικία και τη φυλή. Η τιμή p για τις συγκρίσεις που έγιναν μεταξύ 1993/1994 και 2010 ήταν 0,001 στους άνδρες και 0,09 στις γυναίκες. (Με την άδεια αναπαραγωγής Madsen TE et al, Neurology 2017 - 61)

Ειδικό μέρος

2.1 Ιατρικοί Παράγοντες

2.1.1 Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες αγγειακού κινδύνου σε προ- και μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες

2.1.1.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου - Ηλικία:

Με δεδομένο ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης εμφανίζουν αντίστοιχα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους σε σχέση με τον ανδρικό πληθυσμό, 17% έναντι 15% για ηλικία άνω των 50 ετών. Σε μια μετανάλυση 11 μελετών που διεξήχθησαν από το 1990 έως το 2017 για την επίπτωση των ΑΕΕ, ο αδρός συγκεντρωτικός δείκτης των εγκεφαλικών σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη ήταν 30 ανά 100.000 κυήσεις (95% CI, 18.8-47.9) και συγκεκριμένα ο αδρός δείκτης ήταν 18.3 (95% CI, 11.9-28.2) για συμβάματα προγεννητικά/περιγεννητικά, ενώ 14.7 (95% CI, 8.3-26.1) για μετά τον τοκετό. (3)

Η ηλικία νόσησης είναι κατά βάση μεγαλύτερη, χωρίς αυτό όμως να θέτει σε δεύτερη μοίρα την αναγκαιότητα της δευτερογενούς πρόληψης. Σημαντικός παράγοντας που πρέπει πάντα να συνεκτιμάται είναι η πολυφαρμακία, η παρουσία άνοιας και η γενική κατάσταση της ασθενούς.

2.1.1.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:

2.1.1.2.1 Κολπική μαρμαρυγή:

Η κολπική μαρμαρυγή επιβαρύνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, διπλασιάζοντάς τον. Το παραπάνω εξηγείται εξαιτίας του μεγαλύτερου προσδόκιμου επιβίωσης των γυναικών και του γεγονότος ότι κατά βάση οι γυναίκες θα υποστούν ισχαιμικό ΑΕΕ σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες. Επιπλέον οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν ισχαιμικό ΑΕΕ με βαρύτερη κλινική εικόνα σε σχέση με τους άνδρες, όταν η αιτιολογία αφορά την κολπική μαρμαρυγή. Κι ενώ οι γυναίκες δείχνουν να ωφελούνται περισσότερο από τα NOACs, ωστόσο στις αντίστοιχες κλινικές δοκιμές δεν αντιπροσωπεύονται επαρκώς με αποτέλεσμα αυτό να μην καταγράφεται ως στατιστικά σημαντική πληροφορία. (36) Χαρακτηριστικό είναι πως συχνά συναντά κανείς στην κλινική πράξη γυναίκες ασθενείς που ενώ πληρούν τα κριτήρια στο CHA₂DS₂-VASc-Score για λήψη NOACs, εν τέλει υποθεραπεύονται. (62)

2.1.1.2.2 Διαταραχές διάθεσης και καταθλιπτική διαταραχή:

Η κατάθλιψη είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ και υπάρχει ευθεία αντιστοιχία μεταξύ βαρύτητας της κατάθλιψης και κινδύνου για ΑΕΕ. Είναι ενδιαφέρον ότι ο αντίκτυπος της κατάθλιψης στον κίνδυνο για ΑΕΕ είναι μεγαλύτερος στους άνδρες, ωστόσο οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό. (43) Η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και ΙΑΕΕ εξηγείται μερικώς λόγω παραμέλησης θεμάτων υγείας από πλευράς των καταθλιπτικών ασθενών. Οι καταθλιπτικές γυναίκες είναι πιο πιθανό να διαβιούν μόνες, να έχουν αυξημένο BMI, να καπνίζουν και να μην έχουν φυσική δραστηριότητα. (44) Η απομόνωση και η μοναξιά αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επίσης η κατάθλιψη συνδέεται με χειρότερο προσδόκιμο έκβασης μετά από νόσηση και με μεγαλύτερο τελικό βαθμό αναπηρίας. (45)

2.1.1.2.3 Αρτηριακή υπέρταση:

Η προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, η οποία με τη σειρά της αυξάνει επιπλέον τον κίνδυνο πρόκλησης ΙΑΕΕ, τόσο κατά την παρούσα κύηση όσο και στην μελλοντική ζωή της γυναίκας. (40)

2.1.1.2.4 Ημικρανία με/χωρίς αύρα:

Η ημικρανία αποτελεί συχνή μορφή κεφαλαλγίας η οποία υπερισχύει σαφώς στο γυναικείο φύλο. Η ημικρανία με αύρα είναι ένας αδιαμφισβήτητος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (40,57) και εμφανίζει σημαντικό συσχετισμό με Κρυπτογενή ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου και την παρουσία PFO. (58)

2.1.1.2.5 Σπάνιες μορφές ΑΕΕ με κληρονομικό υπόστρωμα:

Τα σύνδρομα CADASIL και CARASIL αποτελούν κληρονομικής μορφής αγγειοπάθειες, αυτοσωματικού επικρατητικού και αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα αντίστοιχα. Το σύνδρομο CADASIL αποτελεί την συχνότερη μορφή κληρονομικής εγκεφαλικής αγγειοπάθειας και σχετίζεται με ημικρανία με αύρα και υποφλοιώδη άνοια. Η παρουσία ισχαιμικών ΑΕΕ σχετίζεται περισσότερο με τον ανδρικό πληθυσμό, ενώ οι γυναίκες το εκδηλώνουν συνήθως με επεισόδια ημικρανίας με αύρα. (40)

2.1.1.2.6 Παχυσαρκία:

Η παχυσαρκία, αναγνωρισμένη πρόσφατα ως νόσημα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (63) αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβάρυνσης για καρδιαγγειακά συμβάματα. Παρά το επιβεβαιωμένο όφελος της ρύθμισης του σωματικού βάρους (ΣΒ) στην βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, το όφελος της μείωσης του ΣΒ σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με Παροδικό

ΙΑΕΕ/Ισχαμικό ΙΑΕΕ δεν επιβεβαιώνεται. Σε έρευνα στην Δανία με 29.326 ασθενείς με ΙΑΕΕ, οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς φυσιολογικού ΣΒ εμφάνισαν μικρή αύξηση της θνησιμότητας (HR 0,72; 95 % ΚΙ 0,68–0,78 δηλαδή HR 0,80; 95 % ΚΙ 0,73–0,88), ενώ στους Παχύσαρκους ασθενείς εμφανίστηκε και οριακά μειωμένους κίνδυνος για ΙΑΕΕ. (HR 0,84; 95% ΚΙ 0,72–0,92)

(60). Αυτό το μη αναμενόμενο αποτέλεσμα με θετική συσχέτιση μεταξύ της Παχυσαρκίας και της καλύτερης Πρόγνωσης μετά από ΙΑΕΕ ονομάζεται Παράδοξο της Παχυσαρκίας. Ωστόσο δεν είναι σαφές αν πρόκειται για συστηματικό bias μεθόδου ή μη ορθή εκτίμηση άλλων παραγόντων (59). Στις γυναίκες το αρχικό σωματικό βάρος δείχνει να μην επηρεάζει την επίπτωση των αιμορραγικών ΑΕΕ, όπως αντίστοιχα συμβαίνει στους άνδρες. (41) Οι μελέτες δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του ΣΒ και της αύξησης του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, με τον κίνδυνο να αυξάνεται κατά από 1,46 (95% CI 1,31–1,63) για BMI 25–30 kg/m², σε 2,3 (95% CI 1,56–3,40) για BMI 30–35 kg/m². (54)

2.1.2 Πρόληψη ΑΕΕ

Στις γυναίκες τα ΑΕΕ εμφανίζονται συχνότερα κατά τις περιόδους της κύησης και της λοχείας, κατά την λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων και κατά την θεραπεία με σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης (πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια, προκλιμακτηριακή συμπτωματολογία και εμμηνόπαυση). Συχνότερα είναι τα αιμορραγικά συμβάματα, ενώ όταν αφορούν την περίοδο της εγκυμοσύνης τότε εμφανίζονται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και σχετίζονται με την εμφάνιση Προεκλαμψίας και Εκλαμψίας. Μία αναδρομική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ με στοιχεία από ασφαλιστικούς φορείς μεταξύ 2001 και 2014 δείχνει χαμηλότερο επιπολασμό ΙΑΕΕ στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες πριν την ηλικία των 44 ετών(5).

2.1.2.1 Εμμηναρχή:

Από μελέτες προκύπτει U-Shaped συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία εμμηναρχής και στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Φαίνεται ότι οι γυναίκες με εμμηναρχή στην ηλικία των 13 ετών εμφανίζουν τον χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ, ενώ ηλικία εμμηναρχής πριν τα 10/μετά τα 17 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ.

2.1.2.2 Ορμονοθεραπεία (Αντισυλληπτικά, Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, Πρώιμη ωθηκική ανεπάρκεια, Εμμηνόπαυση και Φυλομετάβαση):

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ κατά την περίοδο ορμονοθεραπείας στις γυναίκες φαίνεται να επηρεάζει όλες τις περιόδους που η γυναίκα απαιτείται να τεθεί σε θεραπεία με ορμονικά υποκατάστατα. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία, είτε ως μέθοδος αντισύλληψης είτε στα πλαίσια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατά την εμμηνόπαυση με στόχο την ανακούφιση από τα συμπτώματα και τις συνέπειες που ενέχει το νέο ορμονικό προφίλ και κατά την φυλομετάβαση όπου η ορμονοθεραπεία αποτελεί το πρώτο και βασικό κομμάτι αυτής. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία ως τώρα φαίνεται ότι η ορμονοθεραπεία αυτή καθαυτή δεν επηρεάζει σε γενικές γραμμές τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, με εξαίρεση την ορμονοθεραπεία κατά την έναρξη θεραπείας μια δεκαετία μετά την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης ή σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών. (34) Στην ομάδα γυναικών κάτω των 50 ετών, που συνήθως είναι η ηλικιακή ομάδα που είναι στην εμμηνόπαυση και λαμβάνει ορμονοθεραπεία υποκατάστασης, φαίνεται μάλιστα αυξημένη επίπτωση των αιμορραγικών ΑΕΕ, χωρίς να μπορεί να προσδιοριστεί αν συσχετίζεται με την ορμονοθεραπεία. Συνεπώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον εντοπισμό τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για SAH σε γυναίκες άνω των 50 ετών.(56) Σε γενικές γραμμές ωστόσο φαίνεται η θεραπεία υποκατάστασης, είτε πρόκειται για οιστρογόνα είτε για προγεσταγόνο, να δρα κυρίως συνεργικά με άλλους παράγοντες κινδύνου που είναι το κάπνισμα και οι προϋπάρχουσες διαταραχές πήξης επηρεάζοντας σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΑΕΕ στον αντίστοιχο πληθυσμό. Οι διαταραχές πήκτικότητας θα αναλυθούν παρακάτω στο παρόν μέρος της εργασίας και το κάπνισμα θα αναλυθεί στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας, στους κοινωνικούς παράγοντες κινδύνου.

Παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ στην μητέρα

Μη σχετιζόμενοι με την εγκυμοσύνη

- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία
- Καρδιακή νόσος (συγγενής ή επίκτητη)
- Χρόνια αρτηριακή υπέρταση
- Χρόνια νεφρική νόσος
- ΑΕΕ με γενετικό υπόβαθρο (π.χ. Σύνδρομο Moya Moya)
- Ιατρικές ανισότητες
- Λοίμωξη
- Ημικρανία
- Παχυσαρκία
- Γηριατρικοί ασθενείς
- Διαβήτη Κύησης
- Καταστάσεις πρωτοπαθούς υπερπηκτικότητας
- Δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Κάπνισμα
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Σχετιζόμενοι με την εγκυμοσύνη

- Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
- Καισαρική τομή
- Μεταστατικό χοριοκαρκίνωμα
- Περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια
- Υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης: αρτηριακή υπέρταση της κύησης, προεκλαμψία/εκλαμψία, Σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, low platelets)

Πίνακας 1 : Παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ σχετιζόμενοι ή μη με την εγκυμοσύνη
(Τροποποίηση πίνακα σύμφωνα με Miller et al, Continuum Neurology 2022) 11

2.1.2.2.1 Αντισύλληψη:

Στοιχεία από ανάλυση 25 επιδημιολογικών μελετών των τελευταίων 50 ετών με αντικείμενο την συσχέτιση την από του στόματος λήψης αντισυλληπτικής αγωγής και του κινδύνου εμφάνισης ΙΑΕΕ δείχνουν τα παρακάτω: Η υψηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα (> ή = 50 microgr) αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όλων των υποτύπων ΙΑΕΕ καθώς και θανάτου από ΙΑΕΕ. Η χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα (<50 microgr) ενέχει πολύ χαμηλό ή καθόλου κίνδυνο ΙΑΕΕ. Δεν υπάρχουν δεδομένα για σκευάσματα που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο. Ο κίνδυνος ΙΑΕΕ αυξάνεται σημαντικά εάν συνυπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και Ημικρανία με αύρα. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικής φλεβικής θρόμβωσης, ο οποίος ενισχύεται περαιτέρω εάν υπάρχει συγγενής θρομβοφιλία. Ο αποδιδόμενος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου σε νεαρές γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος αντισυλληπτικά είναι περίπου 1 ανά 200.000 γυναίκες/έτη. Συμπερασματικά, ο κίνδυνος από την ανεπαρκή αντισυλληπτική προφύλαξη σε σχέση με τον κίνδυνο για ΙΑΕΕ εκτιμάται να υπολείπεται υπό την προϋπόθεση ότι άλλοι παράγοντες

κινδύνου απουσιάζουν ή ελέγχονται καλά. (20).

2.1.2.2.2 Πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια – Πρώιμη εμμηνόπαυση:

Οι γυναίκες με απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας σε ηλικία κάτω των 40 ετών βιώνουν μια παρατεταμένη περίοδο διαταραγμένης ορμονικής λειτουργίας των ωοθηκών σε σχέση με γυναίκες που βιώνουν εμμηνόπαυση στην τυπική ηλικία. Η αιτία μπορεί να είναι γενετική, αυτοάνοση, τοξική, μεταβολική, ή ιατρογενής, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ακτινοβολίας και της χειρουργικής επέμβασης.

Ως πρόωρη εμμηνόπαυση ορίζεται η εμμηνόπαυση πριν από την ηλικία των 40 ετών και έως τα 45 έτη. Ενώ η εμμηνόπαυση συνεπάγεται την οριστική διακοπή της εμμήνου ρύσεως, στο σύνδρομο της πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας παρατηρείται μεν η απώλεια της ωοθηκικής λειτουργίας αλλά συνεχίζει με διαλείποντα χαρακτήρα η παραγωγή ορμονών φύλου και η παρουσία εμμηνορρυσιακών κύκλων.

Οι γυναίκες με πρόωρη απώλεια ωοθηκικής λειτουργίας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ που σχετίζονται με ανεπάρκεια ορμονών των ωοθηκών. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που επιβαρύνει τις γυναίκες με πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια και πρόωρη εμμηνόπαυση είναι καλά τεκμηριωμένοι. Τα ισχυρότερα στοιχεία από μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις συνδέουν την πρώιμη απώλεια της λειτουργικότητας των ωοθηκών μεταξύ άλλων με μειωμένη ποιότητα ζωής, αυξημένο κίνδυνο ΙΑΕΕ, άνοια και αορτικής στένωσης, κολπικής μαρμαρυγής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Με βάση μόνο μελέτες παρατήρησης, χαμηλότερες δόσεις είτε από του στόματος είτε διαδερμικά οιστρογόνων μπορεί να συνεπάγονται μικρότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, χωρίς να μπορεί να προσδιοριστεί σαφής συσχέτιση με την ηλικία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να συγκρίνουν την από του στόματος με τη διαδερμική ορμονοθεραπεία, ούτε και έχουν πραγματοποιηθεί Head to head μελέτες (35)

2.1.2.2.3 Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή:

Η οιστραδιόλη είναι ένα απαραίτητο στεροειδές στις γυναίκες, που εκκρίνεται κυρίως από τα ωοθυλάκια κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του εμμηνορροϊκού κύκλου. Κατά την διαδικασία προκλητής ωορρηξίας στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή χορηγούνται στην ασθενή υψηλές δόσεις οιστρογόνων σύμφωνα με συγκεκριμένο πρωτόκολλο με σκοπό την ωρίμανση όσο δυνατόν περισσότερων ωοθυλακίων. Η υπέρμετρη φόρτιση εξωγενώς με οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσει ανισορροπία μεταξύ προπηκτικών και πηκτικών παραγόντων του αίματος με αποτέλεσμα μεταξύ άλλων και συμβάματα από το ΚΝΣ. (33)

2.1.2.2.4 Εγκυμοσύνη και Λοχεία:

Η συχνότητα του μητρικού ΑΕΕ έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια λόγω των αυξανόμενων ποσοστών υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως ως άμεσο αποτέλεσμα της αύξησης της μέσης ηλικίας των εγκύων. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου της μητέρας είναι υψηλότερος κατά την περίοδο του τοκετού και το πρώτο στάδιο της λοχείας. (24).

Αίτια και Παράγοντες κινδύνου	Ισχαιμικό ΑΕΕ	Αιμορραγικό ΑΕΕ
Αφροαμερικανική φυλή	✓	✓
Εμβολή αμνιακού υγρού	✓	
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	✓	
Αρτηριοφλεβώδης Δυσπλασία		✓
Κολπική Μαρμαρυγή	✓	
Καρδιοεμβολισμός/Συγγενή καρδιακά ελλείμματα	✓	
Ανεύρυσμα εγκεφάλου		✓
Διαχωρισμός αυχενικών αγγείων	✓	
Χοριοκαρκίνωμα	✓	
Χρόνια νεφρική νόσος	✓	✓
Διαταραχή πήκτικότητας	✓	✓
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	✓	
Σακχαρώδης Διαβήτης	✓	
Σύνδρομο HELLP (Αιμόλυση, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων)	✓	✓
Υπερτασικές διαταραχές της κύησης	✓	✓
Ημικρανία	✓	✓
Αυξημένη ηλικία	✓	✓
Περιγεννητική Μυοκαρδιοπάθεια	✓	
Περιγεννητική λοίμωξη	✓	✓
Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)	✓	✓
Πρωτοπαθής θρομβοπενία	✓	✓
Σύνδρομο αναστρέψιμης αγγειοσύσπασης εγκεφαλικών αγγείων	✓	✓
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος	✓	

Πίνακας 2 : Παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ ισχαιμικό και αιμορραγικό στην μητέρα (Τροποποίηση πίνακα σύμφωνα με Swartz RH et al Miller et al, International journal of stroke 2017) 3

2.1.2.2.5 Προεκλαμψία/Εκλαμψία:

Η συχνότερη σοβαρή επιπλοκή κατά την εγκυμοσύνη που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΑΕΕ είναι η προεκλαμψία, ως οξεία υπερτασική διαταραχή. Η προεκλαμψία συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με το σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης και το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας και σχετίζεται επίσης με μακροπρόθεσμο αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και αγγειακής άνοιας. Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, η ημικρανία και οι λοιμώξεις αποτελούν τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ της μητέρας (23). Από κλινικής άποψης στο 10% όλων των κυήσεων οι γυναίκες θα εμφανίσουν αρτηριακή υπέρταση. Οι μισές από αυτές θα χαρακτηριστούν ως προεκλαμψία/εκλαμψία. (26) Πιο αναλυτικά, η εκλαμψία θεωρείται επιπλοκή της σοβαρής προεκλαμψίας, είτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε μετά τον τοκετό, όταν η γυναίκα που πριν εμφάνιζε εικόνα προεκλαμψίας πλέον εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις ή κώμα που δεν εξηγείται από την υπόλοιπη κλινική της κατάσταση. (27) Εμφανίζεται τυπικά μετά από την 20^η εβδομάδα κύησης ή στην λοχεία, με το 80% να εμφανίζεται κατά τον τοκετό ή μέσα στις επόμενες δύο ημέρες. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αρτηριακή υπέρταση και πρωτεϊνουρία, με ή χωρίς συνυπάρχουσες συστηματικές διαταραχές που αφορούν τους νεφρούς, το ήπαρ ή το αίμα. Το σύνδρομο HELLP είναι

μια σοβαρή μορφή προεκλαμψίας και περιλαμβάνει αιμολυτική αναιμία, αυξημένες SGPT/SGOT και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας είναι η παχυσαρκία, η χρόνια υπέρταση, η νεφρική νόσος, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η θρομβοφιλία, η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, ο διαβήτης κύησης, αγγειίτιδες και νοσήματα συνδετικού ιστού και ο ΣΕΛ. Κατά την διαφορική διάγνωση ο κλινικός ιατρός καλείται να αποκλείσει μια πλειάδα καταστάσεων που μιμούνται την προεκλαμψία, μεταξύ των οποίων η ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία, το ισχαιμικό ΑΕΕ, η ρήξη ανευρύσματος, η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων και η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο συστήνεται άμεσα CT εγκεφάλου προς αποκλεισμό αιμορραγίας. Στην MRI εγκεφάλου που ακολουθεί διαπιστώνονται μη φυσιολογικά ευρήματα σε έως και 90% των γυναικών. Τα παθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν αυξημένο σήμα στη συμβολή φαιάς με λευκή ουσία στις T2 ακολουθίες καθώς και οίδημα με αιμορραγία του φλοιού. Το σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), ενδεικτικό του κεντρικού αγγειογενούς οιδήματος, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως συστατικό της εκλαμψίας.(25)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας οφείλονται στην παθολογικά αυξημένη εγκεφαλική αιμάτωση εξαιτίας της απώλειας της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Φυσιολογικά ο εγκέφαλος διαθέτει μηχανισμό αυτορρύθμισης σε ένα ορισμένο εύρος (δηλαδή, 60-125 mm Hg) προκαλώντας αρτηριακή αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων, διατηρώντας έτσι μια σταθερή εγκεφαλική ροή αίματος (CBF) και έναν άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Στην χρόνια υπέρταση το αυτορρυθμιστικό εύρος του εγκεφάλου σταδιακά μετατοπίζεται σε υψηλότερες πιέσεις ως προσαρμογή στη χρόνια αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Σε μία αιφνίδια και μεγάλη αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης ο αυτορρυθμιστικός μηχανισμός καταρρέει και το πλάσμα εξαγγειώνεται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα κυρίως ινιακά σε σχέση με μετωπιαία και δίνει απεικονιστικά το κλασικό μοτίβο του οιδήματος στις T2 ακολουθίες. Αν η υπερτασική κρίση δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως τότε προκαλείται μόνιμη αγγειακή βλάβη. Η ασθενής εμφανίζει εμμένουσα αγγειοδιαστολή, επιδεινούμενο εγκεφαλικό οίδημα, οίδημα θηλών, διαταραχή επιπέδου συνείδησης και εστιακή νευρολογική σημειολογία. (28)

Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome) θεωρείται ότι είναι ένα σύνδρομο διαταραγμένης αυτορρύθμισης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που οδηγεί σε υπερδιήθηση στην κατανομή της οπίσθιας κυκλοφορίας. Η θεραπεία συνήθως επικεντρώνεται στη θεραπεία της υποκείμενης αιτίας.

Το PRES είναι ένα ειδικό κλινικοακτινολογικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με πονοκεφάλους, προβλήματα όρασης, επιληπτικές κρίσεις και αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση. Τα χαρακτηριστικά νευροαπεικόνισης συμβαδίζουν με το εγκεφαλικό οίδημα κυρίως στους βρεγματικούς και ινιακούς λοβούς. Εκτός από την προεκλαμψία/εκλαμψία, το PRES έχει συσχετιστεί με διάφορες καταστάσεις στον μη μαιευτικό πληθυσμό, δηλαδή σοβαρή υπέρταση, μεταμόσχευση ή αυτοάνοση νόσο, σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή χημειοθεραπεία υψηλής δόσης για διάφορες κακοήθειες καταστάσεις. (29)

Για τον κλινικό γιατρό είναι διαθέσιμος ο αλγόριθμος RCVS2 Score (66) για την πρώιμη διαφορική διάγνωση μεταξύ αρτηριοπαθειών RCVS και μη RCVS (Συνδρόμου αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης - Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome). Η άμεση κλινική ωφέλεια έγκειται στο γεγονός ότι η χορήγηση στεροειδών που χρησιμοποιούνται συχνά στις μη RCVS αρτηριοπάθειες, επιδεινώνουν την κλινική εικόνα των RCVS αρτηριοπαθειών. Από την εφαρμογή του αλγορίθμου όταν προκύπτει Score ≥ 5 η διάγνωση RCVS γίνεται με 90% ευαισθησία και 99% ειδικότητα, ενώ όταν το Score ≤ 2 τότε αποκλείεται το RCVS με 85% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

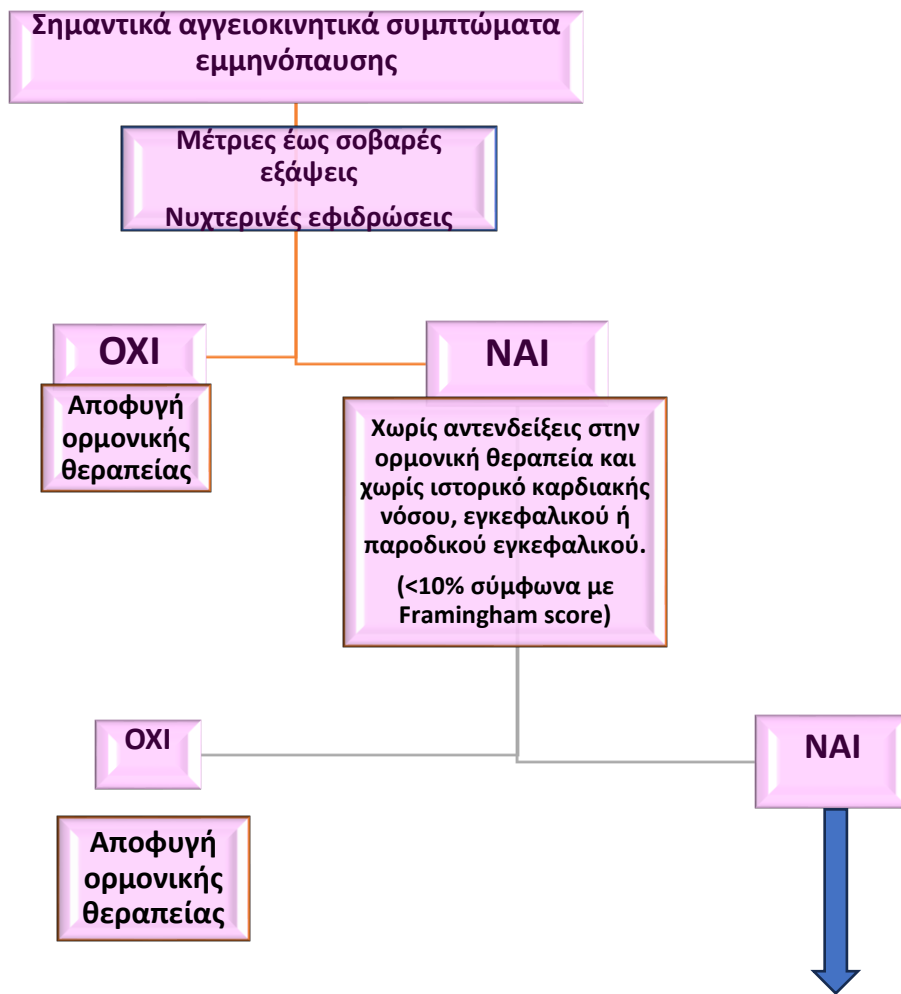
Σημαντική είναι η κλινική εφαρμογή της κλίμακας στην διαφορική διάγνωση μεταξύ της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του ΚΝΣ (Primary angiitis of the central nervous system - PACNS) και του RCVS (30).

Η πολύπλοκη παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και οι επιπτώσεις της στο εγκεφαλικό αγγείο απαιτούν περαιτέρω στοχευμένη μελέτη. Η αυξημένη εστίαση στην πρόληψη, την αναγνώριση και τη βέλτιστη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου της μητέρας θα είναι κρίσιμη για τη μείωση της μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. (23, 24)

2.1.2.2.6 Εμμηνόπαυση:

Η ορμονοθεραπεία παραμένει η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα (vasomotor symptoms -VMS) και το ουρογεννητικό σύνδρομο της εμμηνόπαυσης και έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει την απώλεια οστικής μάζας και το κάταγμα. (64) Οι κίνδυνοι της ορμονοθεραπείας διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο, τη δόση, τη διάρκεια χρήσης, την οδό χορήγησης, το χρόνο έναρξης και το εάν χρησιμοποιείται συμπληρωματικά προγεσταγόνο. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται χρησιμοποιώντας τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία για τη μεγιστοποίηση του οφέλους και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, με περιοδική επανεκτίμηση για τη συνέχιση της θεραπείας. Σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 60 ετών ή που βρίσκονται εντός 10 ετών από την έναρξη της εμμηνόπαυσης και δεν έχουν αντενδείξεις, η εκτίμηση κινδύνου-οφέλους είναι ευνοϊκή για την έναρξη θεραπείας προς αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και την πρόληψη απώλεια οστικής πυκνότητας. Για γυναίκες που ξεκινούν ορμονοθεραπεία αφού έχει παρέλθει δεκαετία από την εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης ή που είναι μεγαλύτερες από 60 ετών, η αναλογία οφέλους-κινδύνου φαίνεται λιγότερο ευνοϊκή λόγω των μεγαλύτερων απόλυτων κινδύνων στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ (RR, 1.21; 95% CI, 1.06-1.38), φλεβικής θρομβοεμβολής (RR, 1.96; 95% CI, 1.37-2.80) και άνοιας. (34). Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες μελετώντας τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ (πρωτογενής πρόληψη) συγκρίνοντας γυναίκες που έλαβαν και γυναίκες που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης διαπιστώθηκε ότι δεν συστήνεται η θεραπεία υποκατάστασης με σκοπό την μείωση του πρωτογενούς κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ. (8)

Αναφορικά με τον πρωτοπαθή κίνδυνο για αιμορραγικό ΑΕΕ, τα δεδομένα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα καταλήγουν όμως και εδώ στην σύσταση ενάντια στην χορήγηση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης για την πρωτογενή πρόληψη αιμορραγικού ισχαιμικού ΑΕΕ.(8) Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 3, η συλλογιστική του θεράποντα ιατρού ξεκινά από το κλινικό ερώτημα της παρουσίας ή όχι αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και κατά πόσο αυτά επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής της ασθενούς. Απαραίτητη είναι η εφαρμογή του Framingham Risk Score. Το FRS εκτιμά τον 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης κλινικού επεισοδίου καρδιαγγειακής νόσου (ΟΕΜ, ΑΕΕ, Περιφερική Αγγειοπάθεια, Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή). Αν και πρόκειται για κλίμακα του 2008, χρησιμοποιείται ευρέως και μάλιστα διπλασιάζεται όταν υπάρχει συγγενής 1^{ου} βαθμού με Καρδιαγγειακή νόσο (άνδρες <55 ετών, γυναίκες <65 ετών). Πρακτικά πρόκειται για ένα εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου που χρησιμοποιεί η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology) με το οποίο εκτιμά τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα σε ορίζοντα δεκαετίας. Ασθενείς με κίνδυνο δεκαετίας $\geq 5\%$ θεωρούνται υψηλού κινδύνου.



Κίνδυνος	Χρόνια από την τελευταία έμμηνο ρύση		
	<5	6 ΜΕ 10	>10
Πολύ χαμηλό (<5 %)	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Χαμηλό (5% με 10%)	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ (Επιλογή διαδερμικής εφαρμογής)	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Μέτριο (10% με 20%)	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ (Επιλογή διαδερμικής εφαρμογής)	ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΚ (Επιλογή διαδερμικής εφαρμογής)	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
Υψηλό (> 20%)	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΑΠΟΦΥΓΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
	Απόφαση σχετικά με την διάρκεια της χρήσης: Συνεχείς μέτρια προς σοβαρά συμπτώματα, προτίμηση ασθενή, σημαντικός κίνδυνος καρκίνος του μαστού ή οστεοπόρωση.		

Πίνακας 3 : Διάγραμμα ροής για τον εντοπισμό κατάλληλων μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών για ορμονοθεραπεία (HT). (1)

2.1.2.2.7 Διαταραχές πήκτικότητας - Θρομβοφιλία:

Με τον όρο διαταραχές πήκτικότητας αναφερόμαστε κατά βάση σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Με τον όρο Θρομβοφιλία εννοείται μια ετερογενής ομάδα νοσημάτων εξαιτίας μετάλλαξης συγγενούς ή επίκτητης, με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης ή/και εμφάνιση θρομβοεμβολικού επεισοδίου, πριν την ηλικία των 45 ετών,

Στην ομάδα - ομπρέλα των διαταραχών πήκτικότητας περιλαμβάνονται οι εξής καταστάσεις: Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden και η μετάλλαξη για την ανεπάρκεια προθρομβίνης στο γονίδιο PT 20210, η ανεπάρκεια της προθρομβίνης III, το αυξημένο ινωδογόνο, η αυξημένη ομοκυστεΐνη και η μετάλλαξη του γονιδίου MHTFR, καθώς και παρουσία αυτοαντισωμάτων – αντιπηκτικό του λύκου, αντικαρδιολιπίνες, anti-β2gpi Abs). Επίσης καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο ιξώδες του αίματος όπως συμβαίνει στην αληθή πολυκυτταραιμία και καταστάσεις αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Ο έλεγχος για θρομβοφιλία συστήνεται μετά από εμφάνιση επεισοδίου θρόμβωσης, OEM, ισχαιμικού ΑΕΕ, εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση, ή επαναλαμβανόμενων αποβολών.

Μια σύντομη παρουσίαση των συχνότερων διαταραχών πήξης:

➤ **Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και S:**

Η πρωτεΐνη C και η πρωτεΐνη S είναι εξαρτώμενες από τη βιταμίνη K αντιπηκτικές πρωτεΐνες. Ο βασικός τους ρόλος είναι να δουν ως συμπαράγοντας για τη διευκόλυνση της δράσης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) και S αντίστοιχα, του ενεργοποιημένου παράγοντα V (FVa) και του ενεργοποιημένου παράγοντα VIII (FVIIIa).

Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και C συνήθως εκδηλώνεται κλινικά ως φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ). (15) Η ανεπάρκεια πρωτεΐνης S μη κληρονομικής αιτιολογίας συνήθως οφείλεται σε ηπατική νόσο, νεφρωσικό σύνδρομο ή ανεπάρκεια βιταμίνης K. Τα επίπεδα πρωτεΐνης S και C είναι χαμηλότερα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία και μειώνονται περαιτέρω σημαντικά κατά τη διάρκεια της κρίσης. Επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης S έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με COVID-19 και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς. (16)

➤ **Μετάλλαξη Παράγοντα V Leiden:**

Ο παράγοντας V είναι ένα βασικό συστατικό στον καταρράκτη της πήξης του αίματος. Οι κληρονομικές ή επίκτητες ελλείψεις στον παράγοντα V είναι σπάνιες αιτίες αιμορραγικών διαταραχών. Η κληρονομική ανεπάρκεια του παράγοντα V είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που σχετίζεται με μη φυσιολογικό επίπεδο του παράγοντα V στο πλάσμα.

Πρόκειται για σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V και τα άτομα που είναι ομόζυγα για τον παράγοντα V Leiden έχουν υψηλή συχνότητα θρόμβωσης.

Σε αυτές τις περιπτώσεις καλούμαστε να κάνουμε διαφορική διάγνωση από διαταραχή συγκόλλησης αιμοπεταλίων όπως συμβαίνει στη νόσο του von Willebrand. Δεν υπάρχει εμφανής φυλετική προδιάθεση για ανεπάρκεια παράγοντα V. Η ανεπάρκεια του παράγοντα V επηρεάζει άνδρες και γυναίκες με ίση συχνότητα. (19)

➤ **Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS)**

Επίκτητη αυτοάνοση διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας που κλινικά εκδηλώνεται ως υποτροπιάζουσα φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση και/ή αποβολή. Στα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνονται θετικά Abs αντικαρδιολιπίνης - aCL καθώς και Abs έναντι της βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνης I, ή ένδειξη κυκλοφορούντος αντιπηκτικού. Επιδημιολογικά φαίνεται να υπερτερούν οι γυναίκες, ιδιαίτερα για το δευτεροπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, επιβεβαιώνοντας τα ως τώρα δεδομένα ότι τα νοσήματα συνδετικού ιστού προτιμούν τις γυναίκες. Τα aPL (αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα) είναι θετικά σε περίπου 13% των ασθενών με ΙΑΕΕ, 11% με έμφραγμα του μυοκαρδίου, 9,5% των ασθενών με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 6% των ασθενών κατά την εγκυμοσύνη. (22)

Η αναλυτική παθοφυσιολογία της θρομβοφιλίας και η αναλυτική παρουσίαση των κλινικοεργαστηριακών εξετάσεων που απαιτούνται για την διάγνωση και ταυτοποίηση συγκεκριμένης διαταραχής στην πήκτικότητα του αίματος είναι πέραν του αντικειμένου αυτής της εργασίας.

Η θεραπεία συνίσταται σε θεραπεία οξείας φάσης επί θρομβωτικού επεισοδίου με χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), ανταγωνιστή βιταμίνης K ή άμεσου από του στόματος

αντιπηκτικού (DOAC), ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή. Η προφύλαξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί φορείς χωρίς θρομβωτικό επεισόδιο.

2.1.2.2.8 Φυλομετάβαση - Ορμονική φυλομετάβαση σε trans άτομα.

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή κλινικά και βιβλιογραφικά στοιχεία ώστε να τεκμηριώνεται η προστατευτική, επιβαρυντική ή ουδέτερη δράση της ορμονικής αγωγής κατά την φυλομετάβαση. Το κλινικό ερώτημα αν ένας trans άνδρας επιβαρύνεται από την ανδρογονική θεραπεία εμφανίζοντας καρδιαγγειακούς παράγοντες (και λιπιδαιμικό προφίλ) που κυριαρχούν στο ανδρικό φύλο δεν μπορεί να απαντηθεί με ασφάλεια. Παράλληλα δεν είναι σαφές κατά πόσο η ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα σε μια trans γυναίκα της δίνει την προστασία που απολαμβάνουν οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στον γενικό πληθυσμό , οι οποίες και εμφανίζουν σαφώς χαμηλότερο επιπολασμό ΑΕΕ σε σχέση με τους άνδρες αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας.

2.1.3 Οξεία Φάση ΑΕΕ

2.1.3.1. Κλινική εικόνα:

Η κλινική συμπτωματολογία των ΙΑΕΕ στις γυναίκες συνήθως εμφανίζει και τα τυπικά χαρακτηριστικά του ΙΑΕΕ με ημιπάρεση, ημιπαισθησία και ημιανοψία αλλά και άτυπη εικόνα, όπου κυριαρχεί η ζάλη, η κεφαλαλγία, η διαταραχή βάρδισης, η αστάθεια, τα μη εστιακά ελλείμματα μυϊκής ισχύος, αποπροσανατολισμός, ναυτία, λόξυγγας, αίσθημα παλμών, προκάρδιο άλγος και δύσπνοια, δυσφασικά συμπτώματα και διαταραχή αισθητικότητας. (1) Επίσης οι γυναίκες είναι συνηθέστερο να εμφανίσουν stroke-mimic καταστάσεις, με κύριες την επιτεπλεγμένη ημικρανία, τις επιληπτικές κρίσεις, τις μεταβολικές διαταραχές και τις λειτουργικές διαταραχές (37). Τέλος ενώ η γενική κατανομή των ΑΕΕ εμφανίζεται με 85% ισχαιμικής αιτιολογίας και 15% αιμορραγικής, εντούτοις στο γυναικείο φύλο φαίνεται η συχνότητα εμφάνισης να είναι παρόμοια, με πρακτικώς αύξηση της συχνότητας των αιμορραγικών ΙΑΕΕ – καθώς και η εικόνα της θρόμβωση φλεβωδών κόλπων (1).

2.1.3.2. Αντιμετώπιση ΑΕΕ στην οξεία φάση

2.1.3.2.1 Εμμηνορρυσία

- **Συστηματική θρομβόλυση/μηχανική θρομβεκτομή κατά την έμμηνο ρύση:**

Δεν υπάρχουν RCTs (Randomized Controlled Trials) για την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης κατά την έμμηνο ρύση, ούτε και εφαρμογής μηχανικής θρομβεκτομής. Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν ειδική σύσταση για την χορήγηση συστηματικής θρομβόλυσης / εφαρμογής μηχανικής θρομβεκτομής στην έμμηνο ρύση επί οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ.

Διατυπώνεται expert consensus σύμφωνα με την οποία η ασθενής σε έμμηνο ρύση η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΑΕΕ με κλινικά σημαντική αναπηρία, που κατά τα άλλα πληροί τα κριτήρια για συστηματική θρομβόλυση, θα πρέπει να λαμβάνει συστηματική θρομβόλυση ή/και εφαρμογής μηχανικής θρομβεκτομής μετά από εκτίμηση κινδύνου/οφέλους σε μεμονωμένη βάση από τους θεράποντες ιατρούς. (8)

2.1.3.2.2. Κύηση

- **Συστηματική θρομβόλυση κατά την Κύηση:**

Δεν υπάρχουν RCTs (Randomized Controlled Trials) για την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης κατά την εγκυμοσύνη. Μόνο στο Registry των ΗΠΑ (US Get with the Guidelines – GWTG - Stroke Registry) έχει γίνει σύγκριση της τελικής λειτουργικής κατάστασης μεταξύ γυναικών σε κύηση/λοχεία και γυναικών σε μη κύηση/μη λοχεία μετά από συστηματική θρομβόλυση/μηχανική θρομβεκτομή ή/και συνδυασμό αυτών. Οι καταγραφές έδειξαν ότι η ασθενής σε κύηση/λοχεία είναι λιγότερο πιθανό να λάβει αγωγή με ενδοφλέβια θρομβόλυση ως μονοθεραπεία, κυρίως εξαιτίας την εγκυμοσύνης αυτής.

Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στην επίτευξη επαναιμάτωσης με συστηματική θρομβόλυση ή/ και μηχανική θρομβεκτομή. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι στις δύο ομάδες γυναίκες σε κύηση/λοχεία Vs γυναίκες σε μη κύηση/μη λοχεία εμφανίζεται διαφορετική διάμεση ηλικία (median age) 31 Vs 39, υψηλότερο score στο NIHSS 13 Vs 9. Επίσης παρατηρήθηκε τάση αύξησης της συμπτωματικής ICH στην ομάδα κύηση/λοχεία. Ωστόσο δεν καταγράφηκε μείζονα συστηματική αιμορραγία, θάνατος ή αλλαγή στον βαθμό ανεξαρτησίας των ασθενών κατά το εξιτήριο πέρα από μια παράταση της νοσηλείας της τάξης των 4 ημέρων.

Επιπλέον δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την τοξικότητα και την μακροπρόθεσμη δράση της Αλτεπλάσης στην μητέρα και το έμβρυο, η χορήγηση συστηματικής θρομβόλυσης αφορά και στα 3 τρίμηνα της εγκυμοσύνης και εκτιμάται ότι το όφελος υπερέρχει του κινδύνου. Τέλος η δοσολογία της rt-PA είναι 0,9mg/kg ΒΣ , με μέγιστο τα 90mg. Ο υπολογισμός ωστόσο πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το τρέχον ΒΣ, και όχι με το εκτιμώμενο αν η ασθενής δεν εγκυμονούσε. (8,13).

Συμπερασματικά τα υπάρχοντα επιστημονικά διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν ειδική σύσταση για την χορήγηση συστηματικής θρομβόλυσης στην εγκυμοσύνη επί οξέος ισχαιμικού ΙΑΕΕ. Συνεπώς διατυπώνεται μόνο ως expert consensus (12, 13) η σύσταση για ασθενή σε εγκυμοσύνη η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΙΑΕΕ με αναπηρία, που κατά τα άλλα πληροί τα κριτήρια για συστηματική θρομβόλυση, να πρέπει να λαμβάνει συστηματική θρομβόλυση μετά από εκτίμηση κινδύνου/οφέλους σε μεμονωμένη βάση από τους θεράποντες ιατρούς, μετά από διεπιστημονική συνεκτίμηση.

- **Μηχανική θρομβεκτομή κατά την Κύηση**

(MT–Mechanical Thrombectomy)/Ενδαρτηριακή Θρομβόλυση (IAT- Intraarterial Thrombolysis)

Δεν υπάρχουν RCTs (Randomized Controlled Trials) για την χορήγηση Ενδαρτηριακής Θρομβόλυσης και εφαρμογή Μηχανικής θρομβεκτομής κατά την εγκυμοσύνη. Όπως και με την Συστηματική Θρομβόλυση, ομοίως και με την Μηχανική θρομβεκτομή και την Ενδαρτηριακή Θρομβόλυση δεν υπάρχουν δεδομένα, πέρα από μεμονωμένα case reports. Από την βιβλιογραφία όλες οι ασθενείς είχαν καλό βαθμό λειτουργικότητας (Modified Rankin scale - mRS 0- 2 στους 3 μήνες).

Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν ειδική σύσταση για την χορήγηση Ενδαρτηριακής Θρομβόλυσης και εφαρμογή Μηχανικής θρομβεκτομής κατά την εγκυμοσύνη επί οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ. Συνεπώς και εδώ διατυπώνεται σύσταση ειδικών η οποία έχει ως εξής:Ασθενής σε εγκυμοσύνη η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΑΕΕ με απόφραξη μεγάλου αγγείου, που κατά τα άλλα πληροί τα κριτήρια, μπορεί να αντιμετωπίζεται με Μηχανική θρομβεκτομή, μετά από εκτίμηση κινδύνου/οφέλους σε μεμονωμένη βάση από τους θεράποντες ιατρούς. Η πλειοψηφία των ειδικών συστήνει την εφαρμογή μηχανικής θρομβεκτομής σε ασθενή σε εγκυμοσύνη η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΑΕΕ με απόφραξη μεγάλου αγγείου, αν η μηχανική θρομβεκτομή είναι διαθέσιμη, σε σύγκριση με την Συστηματική Θρομβόλυση, ή την εφαρμογή συνδυασμού Συστηματικής θρομβόλυσης και μηχανικής θρομβεκτομής (IVT+MT) (8,13). Σε κάθε περίπτωση καθίσταται σαφές ότι η τελικά απόφαση για την εφαρμογή θεραπείας διάσωσης και την επιλογή αυτής θα πρέπει να λαμβάνεται με επιστημονικά κριτήρια μεταξύ των θεραπόντων γυναικολόγων και νευρολόγων και σε κάθε ασθενής η απόφαση κρίνεται διαφορετικά.

2.1.3.2.2. Λοχεία

Με τον όρο λοχεία αναφερόμαστε στο χρονικό διάστημα 10 ημέρες έως και 3 μήνες μετά την γέννα.

- **Συστηματική θρομβόλυση κατά την Λοχεία:**

Δεν υπάρχουν RCTs (Randomized Controlled Trials) για την χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβόλυσης κατά την περίοδο της λοχείας. Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν ειδική σύσταση για την χορήγηση συστηματικής θρομβόλυσης στην λοχεία επί οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ. Οι ειδικοί συνιστούν (expert consensus): Ασθενής σε λοχεία η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΙΑΕΕ με αναπηρία, που κατά τα άλλα πληροί τα κριτήρια για συστηματική θρομβόλυση, θα πρέπει να λαμβάνει συστηματική θρομβόλυση μετά από εκτίμηση κινδύνου/οφέλους σε μεμονωμένη βάση από τους θεράποντες ιατρούς (8,13).

- **Μηχανική θρομβεκτομή (MT – Mechanical Thrombectomy) / Ενδαρτηριακή Θρομβόλυση (IAT- Intraarterial Thrombolysis) κατά την Λοχεία:**

Δεν υπάρχουν RCTs (Randomized Controlled Trials) για την εφαρμογή μηχανικής θρομβεκτομής κατά την λοχεία. Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν ειδική σύσταση για εφαρμογή μηχανικής θρομβεκτομής κατά

την λοχεία επί οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ. Συνεπώς η σύσταση των ειδικών (expert consensus) είναι η εξής: Ασθενής σε λοχεία η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΑΕΕ με απόφραξη μεγάλου αγγείου, που κατά τα άλλα πληροί τα κριτήρια, μπορεί να αντιμετωπίζεται με Μηχανική θρομβεκτομή, μετά από εκτίμηση κινδύνου/οφέλους σε μεμονωμένη βάση από τους θεράποντες ιατρούς. Η πλειοψηφία των ειδικών συστήνει την εφαρμογή μηχανικής θρομβεκτομής σε ασθενή σε λοχεία η οποία υφίσταται ισχαιμικό ΑΕΕ με απόφραξη μεγάλου αγγείου αν η Μηχανική θρομβεκτομή είναι διαθέσιμη και αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγάλος, σε σύγκριση με την συστηματική θρομβόλυση ή την εφαρμογή συνδυασμού συστηματικής θρομβόλυσης και μηχανικής θρομβεκτομής (IVT+MT). (8,13)

2.1.3.2.4 Ειδική μορφή ΑΕΕ : Θρόμβωση φλεβωδών κόλπων

Η Θρόμβωση Φλεβωδών Κόλπων (CVST - Cerebral Venous Sinus Thrombosis) είναι μία ειδική μορφή ΑΕΕ και οφείλεται σε οξεία θρόμβωση εγκεφαλικού κόλπου ή εγκεφαλικής φλέβας εν τω βάθει ή επιπολής. Αν και λιγότερο συχνή από τα κλασικά ΑΕΕ, η CVST αποτελεί μια σημαντική κλινική οντότητα που πρέπει να αναγνωρισθεί άμεσα, καθώς το 3-8% των ασθενών μπορεί να πεθάνουν στην οξεία φάση ενώ η έγκαιρη διάγνωση προσφέρει καλύτερη πρόσβαση στην θεραπεία, και άρα καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Η συχνότητα εμφάνισης CVST στους ενήλικες ποικίλλει στη βιβλιογραφία, με εκτιμήσεις που κυμαίνονται από 3 έως 4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο. Η διεθνής μελέτη για την CVST ανέφερε ότι από τους 624 ενήλικες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 75% ήταν γυναίκες, με το 20% σε εγκυμοσύνη ή σε λοχεία. Παράγοντες κινδύνου για CVT περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, κληρονομική θρομβοφιλία, προηγούμενο φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο, κακοήθεια, πρόσφατη λοίμωξη και νευροχειρουργική επέμβαση. Η CVT μπορεί να παρουσιαστεί με διάφορα συμπτώματα, αλλά το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η κεφαλαλγία, ακολουθούμενη από εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και ψυχιατρική συμπτωματολογία. (65)

Περίπου το 2% των εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη αποδίδονται σε CVST, με οι περισσότερες εμφανίζονται στο τρίτο τρίμηνο ή την λοχεία (περίοδος 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό). Η αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν CVST μπορεί να είναι δύσκολη, επειδή τα συμπτώματα μπορεί να είναι μεταβλητά και μη ειδικά. (32) Παθοφυσιολογικά οφείλεται σε υποκείμενη διαταραχή της πήκτικότητας του αίματος που οδηγεί σε δημιουργία θρόμβου. Η εγκεφαλική ισχαιμία δεν προκαλείται άμεσα, όπως στο κλασικό ισχαιμικό ΑΕΕ αλλά έμμεσα, εξαιτίας της φλεβικής στάσης και της προς τα πίσω αναστολής της αιμάτωσης του παρεγχύματος.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συνυπάρχει πρωτοπαθής ή κληρονομική θρομβοφιλία. Στην CVST δεν έχει θέση η συστηματική θρομβόλυση και η μηχανική θρομβεκτομή, καθώς πρόκειται για παθολογία του φλεβικού δικτύου. Είναι όμως ζωτικής σημασίας η έγκαιρη διάγνωση και η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, παρά ακόμα και την πιθανή συνύπαρξη αιμορραγίας, που στόχο έχει την μείωση κινδύνου εμφάνισης δευτερογενούς εγκεφαλικού ισχαιμικού εμφράκτου. (31)

2.1.3.3 Αντιμετώπιση ΑΕΕ στην χρόνια φάση – Δευτερογενής Πρόληψη

2.1.3.3.1 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ κατά την εμμηνορρυσία:

Έως και το 70% των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και σε αντιπηκτική αγωγή εμφανίζουν μη φυσιολογική ή βαριά εμμηνορρυσιακή αιμορραγία (heavy menstrual bleeding -HMB), η οποία συνήθως οδηγεί σε ανεπάρκεια σιδήρου με ή χωρίς αναιμία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά HMB σε σύγκριση με αυτές που λαμβάνουν apixaban, dabigatran ή βαρφαρίνη. Η βαριά εμμηνορρυσιακή αιμορραγία μπορεί εύκολα να διαγνωσθεί μέσω λήψης ιστορικού αξιολογώντας παράγοντες με γνωστή συσχέτιση με αυξημένη ή βαριά αιμορραγία, όπως αλλαγή σερβιετών ή ταμπόν συχνότερα από κάθε 2 ώρες, θρόμβοι μεγαλύτεροι από το ένα τέταρτο της παλάμης και ανεπάρκεια σιδήρου με φερριτίνη <50 ng/mL. Δεν υπάρχει σαφής οδηγία σχετικά με την τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και την αλλαγή σε ΗΧΜΒ, αν και εμπειρικά συγχορηγείται p.o. σίδηρος και παρακολουθείται στενά η αιματολογική

κατάσταση της ασθενούς. (39)

2.1.3.3.2 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ κατά την κύηση και την λοχεία:

Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικού ΑΕΕ κατά την κύηση και την λοχεία, είτε αφορά αντιαιμοπεταλιακά, είτε αντιπηκτικά απαιτεί διεπιστημονική αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους για τη μητέρα και το έμβρυο.

Αποφασιστικοί παράγοντες είναι η αιτιοπαθογένεια του επεισοδίου και ο κίνδυνος υποτροπής στο μέλλον (κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας αλλά και αργότερα. Π.χ. θα εκτιμηθεί διαφορετικά ο κίνδυνος υποτροπής άρα και η ανάγκη για άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής αν πρόκειται για ένα κρυπτογενές ΑΕΕ σε σχέση με ένα καρδιοεμβολικό, με συνεκτίμηση της έκτασης του εμφράκτου και το στάδιο της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος ΑΕΕ κατά τον τοκετό και αμέσως μετά είναι υψηλότερος σε σχέση με το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο. (12)

Γυναίκες με προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ, των οποίων ο υποκείμενος μηχανισμός του εγκεφαλικού επεισοδίου έχει υποχωρήσει και ο υπολειπόμενος κίνδυνος θεωρείται συγκρίσιμος με τον γενικό πληθυσμό και οι οποίες δεν λαμβάνουν ήδη αντιαιμοπεταλιακή /αντιπηκτική αγωγή, δεν απαιτείται να μπου σε αγωγή εξαιτίας της εγκυμοσύνης.

Εάν η ασθενής βρισκόταν πριν από την εγκυμοσύνη σε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με κλοπιδογρέλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή συνδυασμό ακετυλοσαλικυλικό οξύ και διπυριδαμόλης ή τικαγρελόρης για προηγηθέν ΙΑΕΕ/ΤΙΑ, ενδείκνυται ως δευτερογενή πρόληψη η αλλαγή σε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA) (81 mg ημερησίως) κατά τον προγραμματισμό της εγκυμοσύνης ή μόλις αυτή επιβεβαιωθεί. Επισημαίνεται ο κίνδυνος της νεφρικής λειτουργίας του εμβρύου όταν χορηγείται ASA πριν την 11^η εβδομάδα κύησης.

Η βαρφαρίνη είναι δυνητικά τερατογόνος και θα πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα μεταξύ 6ης και 12^{ης} εβδομάδας κύησης. Όταν απαιτείται βαρφαρίνη θα πρέπει να αντικαθίσταται από ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) για όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις με πολύ ισχυρές ενδείξεις για βαρφαρίνη (μηχανική καρδιακή βαλβίδα) δεν υπάρχει σαφής οδηγία και θα πρέπει να υπάρξει διεπιστημονική εκτίμηση. Ωστόσο κρίνεται σχετικά ασφαλές να ξεκινά η βαρφαρίνη μετά την 12^η εβδομάδα κύησης και όχι νωρίτερα.

Κατά τη λοχεία, μία χαμηλή δόση ASA μπορεί να γίνει καλά ανεκτή κατά τον θηλασμό, καθώς το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81mg) δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μεγαλύτερες δόσης ASA ωστόσο φαίνεται να επιβαρύνουν το έμβρυο αυξάνοντας τον κίνδυνο για μεταβολική οξέωση και εμφάνιση συνδρόμου Reye. (38)

Σχετικά με την χορήγηση για την χορήγηση NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ασφάλεια και αποτελεσματικότητα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν απαιτείται, συστήνεται να γίνει αλλαγή σε ΗΧΜΒ είτε πριν την επίτευξη εγκυμοσύνης είτε με την επιβεβαίωση αυτής.

Η χορήγηση ΗΧΜΒ ή η κλασική ηπαρίνη μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 4 έως 6 ώρες μετά την αφαίρεση του καθετήρα για την χορήγηση επισκληρίδιου αναισθησίας, εάν η γενική αιμορραγική κατάσταση της επιτόκου ελέγχεται ικανοποιητικά. Η ηπαρίνη μπορεί να συνεχιστεί έως και 3 μήνες. Στη συνέχεια θα πρέπει να επαναξιολογηθεί η αντιπηκτική αγωγή της ασθενούς με εκτίμηση κινδύνου-οφέλους τόσο για την ίδια όσο και για το βρέφος.

Εάν απαιτείται αντιπηκτική αγωγή κατά τον θηλασμό, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η βαρφαρίνη θεωρούνται και οι δύο ασφαλείς επιλογές. Η ασφάλεια των από τους στόματος αντιπηκτικών (NOACs) κατά το θηλασμό δεν έχει τεκμηριωθεί. (12)

2.1.3.3.3 Δευτερογενής πρόληψη μετά από ισχαιμικό ΙΑΕΕ κατά την εμμηνόπαυση:

Στην ερώτηση αν επηρεάζεται η λειτουργική έκβαση και η θνησιμότητα μιας ασθενούς μετά από ΑΕΕ, είτε αιμορραγικό είτε ισχαιμικό, σε σχέση με το αν λάμβανε ή όχι προηγουμένως ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, δεν υπάρχει επαρκώς τεκμηριωμένη απάντηση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τον βαθμό λειτουργικότητας (Modified Rankin scale - mRS στους 3 μήνες) μετά από ΑΕΕ (

ισχαιμικό/ αιμορραγικό) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (σύγκριση ανάμεσα σε εκείνες που έλαβαν και σε εκείνες που δεν έλαβαν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης).(8) Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, και αφορά στα περισσότερα σκευάσματα που διατίθενται. Αποτέλεσμα αυτού είναι να συστήνεται η αποφυγή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης σε ασθενείς οι οποίες έχουν υποστεί ισχαιμικό ΙΑΕΕ. Η αλλαγή στον τρόπο ζωής μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει μειώνοντας έως και 70% τον κίνδυνο για ΙΑΕΕ (9).

2.2 Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

2.2.1 Κοινωνικές συνήθειες και έξεις:

2.2.1.1 Κάπνισμα

Το ΑΕΕ είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας για ενήλικες άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως και μια πλειάδα μελετών σειρά έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις του καπνίσματος στο ΙΑΕΕ. Ωστόσο, ελάχιστες μελέτες έχουν αναλύσει επαρκώς την συσχέτιση μεταξύ ΑΕΕ και καπνίσματος λαμβάνοντας υπόψη τους ακόλουθους παράγοντες: το φύλο, τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα, τον υπότυπο του εγκεφαλικού και τη διάρκεια παρακολούθησης.

Από όλες τις ως τώρα διαθέσιμες μελέτες φαίνεται ότι το κάπνισμα επιβαρύνει το γυναικείο φύλο κυρίως όταν συνδυάζεται με ορμονική θεραπεία, είτε αφορά αντισυλληπτική αγωγή είτε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Όλοι οι διεθνείς φορείς που σχετίζονται με την μελέτη του ΑΕΕ συστήνουν την διακοπή του καπνίσματος, είτε ως πρωτογενή είτε ως δευτερογενή τρόπο μείωσης του κινδύνου για ΙΑΕΕ. Η μείωση της κατανάλωσης καπνού φαίνεται ότι είναι συνδεδεμένη με πολύ μικρή μείωση του κινδύνου που σχετίζεται με ισχαιμικό ΙΑΕΕ, οπότε η ασθενής πρέπει να διακόπτει το κάπνισμα και όχι να μειώνει την κατανάλωση καπνού.

Η χρήση Ηλεκτρονικού τσιγάρου, μασώμενου καπνού, καπνού που χορηγείται από την μύτη και ο κίνδυνος για ισχαιμικό ΙΑΕΕ δεν μπορούν να προσδιοριστούν με ακρίβεια, ωστόσο οποιαδήποτε μέθοδος κατανάλωσης Καπνού θεωρείται εξίσου επικίνδυνη και πρέπει να διακόπτεται.

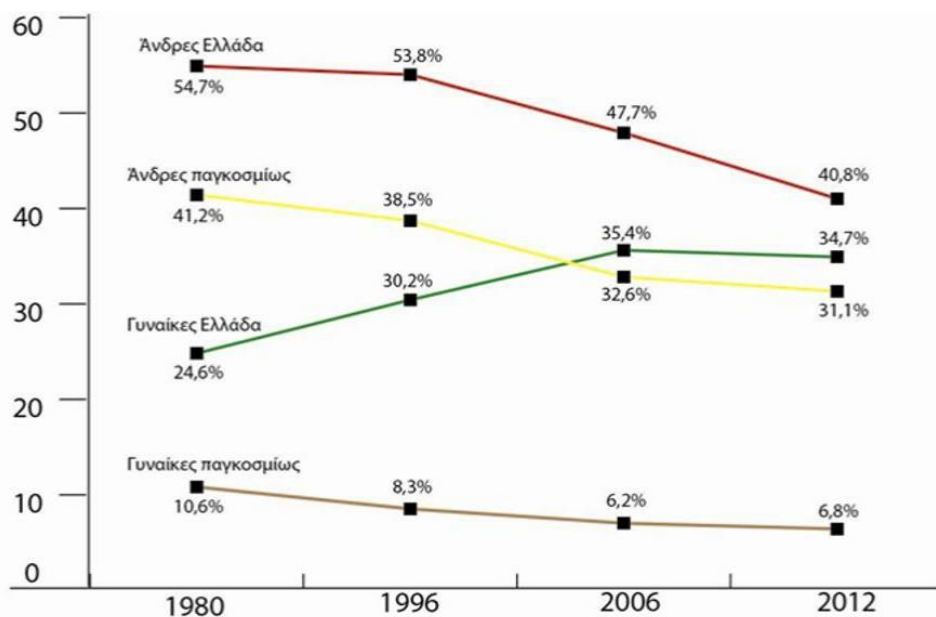
Οι ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ θα πρέπει να μην εκτίθενται στο Παθητικό κάπνισμα.(14,20) Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον συνολικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 45% (OR: 1,45, 95% CI: 1,0-2,11, P < ,05). Με βάση τη μετα-ανάλυση δόσης-απόκρισης, ο κίνδυνος εγκεφαλικού αυξήθηκε κατά 12% για κάθε αύξηση 5 τσιγάρων την ημέρα. (21)

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΙΑΕΕ κατά 1,9 φορές (95 % ΚΙ 1,72– 2,10). Ο καπνιστής σε σχέση με τον μη καπνιστή ή τον πρώην καπνιστή (που έχει σταματήσει το κάπνισμα για τουλάχιστον 10 χρόνια) εμφανίζει 1-3 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΙΑΕΕ και διπλάσιο κίνδυνο και υποτροπή ΙΑΕΕ. (14,18).

Ως “βαρύνει κάπνιστής” σύμφωνα με τον ΠΟΥ ορίζεται εκείνος που καπνίζει περισσότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα. Σε επίπεδο κοινωνικοοικονομικής ανάλυσης τα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα καπνίζουν περισσότερο.

Το έτος 2016 στις ΗΠΑ ο FDA έθεσε το Ηλεκτρονικό Τσιγάρο στις ίδιες ρυθμίσεις και περιορισμούς με το συμβατικό. Το κάπνισμα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για την εμφάνιση πρώτου ισχαιμικού ΑΕΕ όσο και για πρόκληση “βουβών” ισχαιμικών ΑΕΕ.(6).

Στην Ελλάδα, παρά τη μείωση των καπνιστών, ο μέσος ετήσιος αριθμός τσιγάρων κατ’ άτομο παρουσιάζει αύξηση. Η Ελλάδα έχει τον υψηλότερο αριθμό καταναλισκόμενων τσιγάρων κατ’ άτομο στη Δυτική Ευρώπη και σύμφωνα με στοιχεία του 2019, έχει το τρίτο υψηλότερο ποσοστό ενήλικων καθημερινών καπνιστών (24,9%) μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ.(46) Μετά το 2000, ο μέσος ετήσιος κατά κεφαλή αριθμός τσιγάρων στην Ελλάδα είναι διπλάσιος από ότι στη Γερμανία, Γαλλία και Μ. Βρετανία και πενταπλάσιος από ότι στη Νορβηγία.(7)



Γράφημα 3: Τάση κατανάλωσης καπνού ανά φύλο (Ελλάδα και παγκοσμίως 1980-2012) (47)

2.2.1.2 Φυσική δραστηριότητα - Άσκηση:

Μετα-ανάλυση του 2018 σε σύνολο 29 μελετών εκτίμησε την αποτελεσματικότητα της φυσικής δραστηριότητας μεταξύ γυναικών και πως αυτή επηρεάζει τον Καρδιαγγειακό κίνδυνο για ΑΕΕ. Τα στοιχεία κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συστηματική χαμηλής έντασης φυσική δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα) επιφέρει μείωση του Καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 26% (95% CI 20–33%) και του κινδύνου για ΑΕΕ κατά 23% (95% CI 15–30%). Οι συμμετέχουσες που ασκούνται περπατώντας σε υψηλή ένταση εμφανίζουν 19% (95% CI 6–31%) μείωση του κινδύνου για ΙΑΕΕ. Η μελέτη δεν ανέδειξε συσχέτιση ανάμεσα στην ένταση της βάρδιας και στην θνησιμότητα από ΑΕΕ. (54)

2.2.1.3 Αλκοόλ:

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες οι οποίες επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση του αλκοόλ στην πρόληψη του ισχαιμικού ΑΕΕ, ωστόσο τα δεδομένα φαίνονται να μην είναι τόσο ισχυρά. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ αυξάνεται με την μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ (> 60 g/ημέρα), ειδικά για τα αιμορραγικά ΑΕΕ (ενδοπαρεγχυματική και υπαραχνοειδής αιμορραγία).

Η παλαιότερη μελέτη The Copenhagen City Heart Study (1998) διαπίστωσε ότι η κατανάλωση κρασιού, και όχι μπίρας ή άλλων οινοπνευματωδών ποτών, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για ΙΑΕΕ, χωρίς ωστόσο να διαχωρίζει τον κίνδυνο μεταξύ των δύο φύλων.

Στην Ελλάδα, παρατηρείται διαφοροποίηση ως προς το φύλο στην καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ. Συγκεκριμένα, καθημερινή κατανάλωση κάνει το 11,7% των ανδρών ηλικίας 15 ετών και άνω και το 2,5% των γυναικών.(7)

2.2.1.4 Καφεΐνη:

Η καφεΐνη έχει πολλαπλά προστατευτικά οφέλη για τον εγκέφαλο. Μεταξύ αυτών βελτιώνει την συγκέντρωση και την διάθεση και περιορίζει τις καταθλιπτικές διακυμάνσεις. Συνεπικουρεί τα αναλγητικά φάρμακα και σχετίζεται με την μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης και ισχαιμικού ΑΕΕ. Ημερήσια κατανάλωση σε ποσότητα 50-200mg εφάπαξ προσφέρει τις ευεργετικές δράσεις ενώ η συνολική ημερήσια κατανάλωση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 300-400mg/ 4-5 φλιτζάνια(52). Ειδική μνεία γίνεται για τις γυναίκες κατά τον θηλασμό, όπου η ημερήσια κατανάλωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200-300mg Σε μετα- ανάλυση του 2014 φαίνεται ότι η κατανάλωση 3,5 φλιτζανιών καφέ ημερησίως μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ κατά 15% και 5 φλιτζάνια ημερησίως μειώνει τον κίνδυνο κατά μόνο 5% σε σχέση με την μηδενική κατανάλωση. Δεν φαίνεται ωστόσο στατιστικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο μεταξύ των δύο φύλων. (53)

2.2.2 Κοινωνικοί παράγοντες

2.2.2.1 Μονοπρόσωπα νοικοκυριά:

Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Αρχή η πλειοψηφία των μονοπρόσωπων νοικοκυριών στην Ελλάδα αφορούν γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, μεταξύ αυτών και των γυναικών άνω των 65 χρονών. (7) Πρόκειται για γυναίκες λειτουργικά πλήρως ανεξάρτητες ως την εγκατάσταση του ΑΕΕ, οι οποίες κατά βάση αυτοφροντίζονται. Αν υπάρχει κοινωνικό περιβάλλον, σπάνια εμπλέκεται σε συστηματική βάση στην καθημερινή διαβίωση και αφορά κυρίως την κοινωνική συναναστροφή των γυναικών αυτών. Συνεπώς μια αιφνίδια εγκατάσταση ισχαιμικής εγκεφαλικής ισχαιμίας είτε θα έχει άτυπη συμπτωματολογία και δεν θα θορυβήσει την ασθενή να αναζητήσει άμεσα ιατρική φροντίδα, είτε το νευρολογικό έλλειμμα θα είναι τόσο σοβαρό που κατά πάσα πιθανότητα θα βρει την ασθενή ανήμπορη να φροντίσει τον εαυτό της και να καλέσει σε βοήθεια. Η καθυστερημένη εντόπιση της ασθενούς έχει ως αποτέλεσμα την παρέλευση του χρονικού παραθύρου για θεραπεία διάσωσης με περαιτέρω συνέπεια την εγκατάσταση μεγαλύτερου νευρολογικού ελλείμματος. Όταν τελικά η ασθενής μεταφερθεί σε μονάδα υγείας τίθεται εκ νέου προβληματισμός ελλείψει κοινωνικών δομών για την μέριμνα της μεταφοράς της σε κέντρο νευρολογικής αποκατάστασης. Εξαιτίας του μεγαλύτερου νευρολογικού ελλείμματος η ασθενής θα ξεκινήσει την αποκατάσταση από δυσμενή θέση (αυξημένη ηλικία και μεγάλο νευρολογικό έλλειμμα) με πτωχή πρόγνωση. Συνεπώς καθίσταται σαφές ότι οι γυναίκες εμφανίζουν φτωχότερο outcome τόσο κλινικά όσο και σε επίπεδο ανεξαρτησίας στις Καθημερινές δραστηριότητες και στην εργασία λόγω βαρύτερης εγκατεστημένης βλάβης.

Door to needle time: Οι γυναίκες εμφανίζουν μειωμένη συμμετοχή σε παρεμβάσεις διάσωσης λόγω καθυστερημένης άφιξης στην Μονάδα Υγείας και έχοντας παρέλθει το χρονικό παράθυρο. (1) Σε όλα τα Registries ο γυναικείος πληθυσμός εμφανίζει μεγαλύτερους χρόνους από την στιγμή που οι ασθενείς θα φτάσουν σε μονάδα υγείας έως τον απεικονιστικό έλεγχο (49). Δεν υπάρχουν προς το παρόν δημοσιευμένες μελέτες που να αναζητούν διαφορές φύλου στα ΤΕΠ. Έχουν αναφερθεί μεγαλύτεροι χρόνοι door to needle στις ΗΠΑ, παρατήρηση που δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται από τα ευρωπαϊκά στατιστικά στοιχεία.(50) Οι συγγραφείς εικάζουν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στην μεγαλύτερη ηλικία και στην άτυπη συμπτωματολογία που εμφανίζουν οι γυναίκες, με αποτέλεσμα να μην αξιολογούνται επαρκώς από το υγειονομικό προσωπικό των Διασωστικών Πληρωμάτων και των Τμημάτων Επειγόντων.

2.2.2.2 Κοινωνική απομόνωση και η μοναξιά:

Είτε στο πλαίσιο γνωστής καταθλιπτικής διαταραχής είτε ως ιδιοσυγκρασιακό χαρακτηριστικό η έλλειψη κοινωνικής ζωής και η απομόνωση δρα με πολλαπλούς μηχανισμούς στην αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΙΑΕΕ. (51)

2.2.2.3 Job strain – εργασιακό stress:

Γυναίκες που κατέχουν θέσεις εργασίας υψηλής πίεσης που χαρακτηρίζονται από υψηλό ψυχολογικό στρες και χαμηλά επίπεδα ελέγχου φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ σε σχέση με τις γυναίκες σε εργασίες χαμηλής καταπόνησης, μια διαφορά δεν παρατηρείται στους άνδρες. Αυτή η πτυχή του κινδύνου για ΑΕΕ δεν έχει ακόμη μελετηθεί. (48)

2.2.2.4. Επιστημονική αντιπροσώπευση - σχεδιασμός επιστημονικών μελετών – πληθυσμός μελέτης και επιστημονικό προσωπικό

Οι γυναίκες φαίνεται ότι εκπροσωπούνται πλημμελώς στις μελέτες που αφορούν το ΑΕΕ. Ενώ ήδη έχει αποδειχτεί από την ως τώρα βιβλιογραφία ότι υπάρχουν σαφείς και διακριτοί παράγοντες οι οποίοι διαφοροποιούνται μεταξύ των δύο φύλων, ωστόσο κατά κανόνα το δείγμα του πληθυσμού που επιλέγεται σε μια μελέτη δεν είναι αντιπροσωπεύει ευκρινώς και δύο φύλα. Κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας συχνά βρέθηκα μπροστά σε μελέτες από Διεθνείς Φορείς και Πανεπιστήμια, πολυκεντρικές, με καίρια πρωτεύοντα και δευτερεύοντα ερωτήματα, που όμως δεν ήταν διακριτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του γυναικείου πληθυσμού στα συμπεράσματά τους.

Από την επιστημονική βιβλιογραφία προκύπτει επίσης, ότι και την αναζήτηση της δραστηριότητας των γυναικών νευροεπιστημόνων είναι φανερή η μειωμένη συμμετοχή των γυναικών σε κλινικές μελέτες ως μέλη ερευνητικών ομάδων καθώς και σε επιστημονικά fora (ESO, AHA, DGN) (4). Παρά την σταδιακή αύξηση του ποσοστού των γυναικών που σπουδάζουν Ιατρική σε σημείο όπου πλέον αναφέρεται ο όρος “feminization of the medicine”, η συμμετοχή των γυναικών σε επιστημονικές εταιρείες και σε θέσεις λήψης αποφάσεων σχετικά με ιατρικά ζητήματα δημόσιας υγείας, αν και αυξανόμενη, παραμένει χαμηλά. Ο ESO διοργανώνει τα καλοκαιρινά και χειμερινά σχολεία με το European Stroke Science Workshop να πραγματοποιείται 2 φορές τον χρόνο και να συμμετέχουν καινοτόμοι ερευνητές και κλινικοί επιστήμονες και των δύο φύλων. Σταδιακά, από το 2014 έως το 2017 παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση στη συμμετοχή των γυναικών, κυρίως στα Θερινά Σχολεία του ESO. Μία από τις φωτεινές εξαιρέσεις στην ευρωπαϊκή νευρολογική οικογένεια, με αίσθημα ευθύνης και παραγωγικό φεμινισμό, σε εποχές δύσκολες και σκοτεινές όπου μέσα στον άκρατο δικαιωτισμό είναι η Prof. Valeria Caso. Η Prof. Caso έχει διατελέσει Πρόεδρος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού ΙΑΕΕ (ESO) και πρώην Πρόεδρος του Ευρωπαϊκού Σχεδίου Δράσης για το ΙΑΕΕ (2016-2018) και είναι μέλος στην Επιτροπή ESO-EAST (Enhancing and Accelerating Stroke Treatment in Stroke) Επιτροπή από το 2015. Από κάθε θέση που υπηρετεί η Prof Caso φροντίζει να ωθεί την επιστημονική μελέτη σε νέους δρόμους με τρόπο που να αναδεικνύει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των γυναικών νευρολογικών ασθενών με τρόπο μεθοδικό και έγκυρο, πηγαίνοντας πάντα ένα βήμα πιο μπροστά.

Συμπεράσματα:

- Οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΕΕ στο σύνολο της ζωής τους.
- Οι αλλαγές του ορμονικού προφίλ στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας επηρεάζουν άμεσα τους κινδύνους για εμφάνιση ΑΕΕ καθώς και τις επιπτώσεις.
- Η συμπτωματολογία των γυναικών είναι συνήθως άτυπη.
- Η πρόσβαση των γυναικών σε θεραπείες διάσωσης και αποκατάστασης είναι ελλιπής.
- Η αντιπροσώπευση των γυναικών στις μελέτες που αφορούν τα ΑΕΕ υστερεί αριθμητικά και ποιοτικά.
- Απαιτούνται περαιτέρω παρεμβάσεις στο σύστημα υγείας και κοινωνικής μέριμνας αναφορικά με την φροντίδα που λαμβάνουν οι γυναίκες που πάσχουν από ΑΕΕ σε όλα τα στάδια της νόσου.

Βιβλιογραφία:

1. Christensen H et al. Stroke in Women. *Continuum*. 2020;26(2):363-85.
2. Arnao V et al, Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2016;11(3):287-301.
3. Swartz RH et al. The incidence of pregnancy-related stroke: A systematic review and meta-analysis. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2017;12(7):687-97.
4. Sandset et al, Women in the European Stroke Organisation: One, two, many... - A Top Down and Bottom Up approach, *Eur Stroke J*. 2019 Sep;4(3):247-253
5. Leppert MH et al, Young women had more strokes than young men in a large, United States claims sample. *Stroke*. 2020;51:3352–3355.
6. Kernan et al, Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2015 Feb;46(2):e54]. *Stroke*. 2014;45(7):2160-2236.
7. Ελληνική Στατιστική Αρχή
8. Kremmer et al, European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: Management of menopause, pregnancy and postpartum, *European Stroke Journal* 2022, Vol.I–XIX
9. Niewada et al, Lifestyle Modification for Stroke Prevention: Facts and Fiction. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 9-13.
10. Christine Kremer et al. European Stroke Organisation guidelines on stroke in women: Management of menopause, pregnancy and postpartum, *European Stroke Journal* 2022, Vol.7 (2) I–XIX
11. Miller et al, Maternal Stroke Associated With Pregnancy , *CONTINUUM NEUROLOGY* 2022;28(1, NEUROLOGY OF PREGNANCY) : 93–121.
12. Swartz RH et al. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *International Journal of Stroke*. 2018;13(4):406-419.
13. Ryman et al. Alteplase therapy for acute Ischemic stroke in pregnancy: two case reports and a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2019; 39(7): 767–774.
14. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, DGN 2022
15. Gupta A et al. Protein S Deficiency. [Updated 2022 Dec 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
16. Sim MMS, Wood JP. Dysregulation of Protein S in COVID-19. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2022 Sep. 35 (3):101376.
17. Riley et al. Cocaine use and white matter hyperintensities in homeless and unstably housed women, *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 May ; 30(5): 105675
18. The latest national clinical guideline for stroke, Rudd et al, *Clinical Medicine* 2017 Vol 17, No 2: 154–5
19. Paraboschi EM et al. Profiling the mutational landscape of coagulation factor V deficiency. *Haematologica*. 2020 Apr. 105 (4):e180-e185.
20. Bousser MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia*. 2000 Apr;20(3):183-9.

21. Pan B et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(12):e14872.
22. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017 Mar. 151 Suppl 1:S43-S47.
23. Zambrano MD et al, Maternal Stroke: an Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Jun 22;21(9):33.
24. Poon LC et al, The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391.
25. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun. 208(6):468.e1-6.
26. Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test?. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008 Aug. 2(4):249-59.
27. Warrington JP. Placental ischemia increases seizure susceptibility and cerebrospinal fluid cytokines. *Physiol Rep*. 2015 Nov. 3 (11)
28. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. Astarita A et al., *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1203-1210.
29. Postma IR et al, Long-term consequences of the posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia and preeclampsia: a review of the obstetric and nonobstetric literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 May;69(5):287-300.
30. Rocha EA et al, RCVS₂ score and diagnostic approach for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):e639-e647.
31. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide *Practical Neurology* 2020;20:356-367
32. Bushnell C et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:1545–1588.
33. Farooqui AB et al, Cerebral Venous Thrombosis and Hypercoagulability Associated With In Vitro Fertilization. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):e554-e557
34. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794.
35. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–937.
36. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383(9921):955–962.
37. Jones AT, O’Connell NK, David AS. Epidemiology of functional stroke mimic patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2020;27:18–26.
38. Chan WS et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014
39. DeLoughery E et al; Anticoagulant therapy for women: implications for menstruation, pregnancy, and lactation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):467-473. doi: 10.1182/hematology.2022000401.
40. Gunda B et al. Effects of Gender on the Phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012 Jan. 43(1):137-41.

41. Shiozawa, M.; Kaneko, H.; Itoh, H.; Morita, K.; Okada, A.; Matsuoka, S.; Kiriya, H.; Kamon, T.; Fujiu, K.; Michihata, N.; et al. Association of Body Mass Index with Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Nutrients* 2021, 13, 2343.
42. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* 2018
43. Zahodne LB, Gilsanz P, Glymour MM, et al. Comparing variability, severity, and persistence of depressive symptoms as predictors of future stroke risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25(2): 120–128
44. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;
45. Booth J, Connelly L, Lawrence M, et al. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis. *BMC Neurol* 2015;15:233.
46. ΕΟΔΥΥ www.eodyy.gov.gr
47. 14ο ενημερωτικό σημείωμα του Παρατηρητηρίου της Γενικής Γραμματείας Ισότητας των Φύλων, 2018
48. Huang Y, Xu S, Hua J, et al. Association between job strain and risk of incident stroke: a metaanalysis. *Neurology* 2015;85(19):1648–1654.
49. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2018;17
50. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in stroke — International Stroke Thrombolysis Register. *Stroke* 2013
51. Golaszewski NM et al, Evaluation of Social Isolation, Loneliness, and Cardiovascular Disease Among Older Women in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2146461.
52. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract Neurol*. 2016 Apr;16(2):89-95. doi: 10.1136/practneurol-2015-001162. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26677204.
53. Larsson SC. Coffee, tea, and cocoa and risk of stroke. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):309-14. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003131. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24326448.
54. Colpani, V., Baena, C.P., Jaspers, L. et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 33, 831–845 (2018).
55. <https://www.world-stroke.org/valeria-caso> (accessed 25/09/2023)
56. Algra AM et al. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2012 Sep 18;79(12):1230-6
57. Chiang MC et al. Migraine with Visual aura and the Risk of Stroke- a Narrative Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Nov;30(11):106067
58. Martinez-Majander N et al. Association between Migraine and Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):242-253.
59. Hennekens CH, Andreotti F. Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *Am J Med*. 2013 Feb;126(2):97-8.
60. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. The impact of body weight on mortality after stroke--reply. *JAMA Neurol*. 2015 Jan;72(1):127-8.
61. Madsen TE, Khoury J, Alwell K, Moomaw CJ, Rademacher E, Flaherty ML, Woo D, Mackey J, De Los Rios La Rosa F, Martini S, Ferioli S, Adeoye O, Khatri P, Broderick JP, Kissela BM, Kleindorfer D. Sex-specific stroke incidence over time in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):990-996Yong CM, Tremmel JA, Lansberg MG, Fan J, Askari M, Turakhia MP.

62. Sex Differences in Oral Anticoagulation and Outcomes of Stroke and Intracranial Bleeding in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020 May 18;9(10):e015689. doi: 10.1161/JAHA.120.015689. Epub 2020 May 12. PMID: 32394763; PMCID: PMC7660841.
63. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Sep;45(3):511-20. doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.004. PMID: 27519127; PMCID: PMC4988332.
64. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause.* 2017 Apr;24(4):371-378. doi: 10.1097/GME.0000000000000775. PMID: 27801706; PMCID: PMC5365363.
65. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. Cerebral venous thrombosis: Diagnosis and management in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2021 Sep;47:24-29. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.040. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33765589.
66. <https://www.mdcalc.com/calc/10347/rcvs2-score-reversible-cerebral-vasoconstriction-syndrome>
67. <https://reference.medscape.com/calculator/252/framingham-risk-score-2008>