

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ MARFAN

Σκαπέτης Η. Χρήστος

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς

Αύγουστος 2015

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ



**ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ MARFAN**

Σκαπέτης Η. Χρήστος

Διπλωματική Εργασία

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου
Πειραιώς ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος
Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς

Αύγουστος 2015

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη Γ.Σ.Ε.Σ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμό.... συνεδρίαση του σύμφωνα με τον Εσωτερικό κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Αναπληρωτής Καθηγητής Ηλιόπουλος Γιώργος (Επιβλέπων)
- Επίκουρο Καθηγητή Ευαγγελάρας Χαράλαμπος
- Επίκουρη Καθηγήτρια, Φρυσίρα Έλενα

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα

UNIVERCITY OF PIRAEUS



**DEPARTMENT OF STATISTICS AND INSURANCE SCIENCE
POSTGRADUATE PROGRAM IN APPLIED STATISTICS**

**MONITORING AND SUPPORT OF PATIENTS OF RARE DISEASES
IN EUROPE: ANALYSIS OF THE SYNDROME'S MARFAN CASE**

Skapetis I. Xristos

MSc Dissertation

Submitted to the Department of Statistics and Insurance Science of the University of Piraeus
in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Applied
Statistics

Piraeus Greece

August 2015

This thesis was approved unanimously by the three-member committee appointed by the Department of Statistics and Insurance Science, University of Piraeus, in accordance with the rules of M.Science program in Applied Statistics.

Committee members were:

- Professor, Iliopoulos Georgios (Supervisor)
- Assistant Professor, Euaggelaras Haralampos
- Assistant Professor, Fryssira Helen

Approval of this Thesis from the Department of Statistics and Insurance Science, University of Piraeus, does not imply any endorsement of the opinions of the author.

Στον αδικοχαμένο αδερφό μου

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου πρωτίστως που μου στάθηκε σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου. Έπειτα ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές μου για τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν καθόλη τη διάρκεια του προγράμματος σπουδών. Ακόμη ένα μεγάλο ευχαριστώ στο καθηγητή και δάσκαλο, για μένα, κ.Ηλιόπουλο για όλη την υπομονή και κατανόηση που έδειξε στο πρόσωπο μου, καθώς επίσης και για την γνώση που πρόσφερε απλόχερα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη κα.Κατέρη για τη συμβολή της στην επιλογή του θέματος, και τον συμφοιτητή μου Μιχάλη Μποζούδη για την βοήθειά του και τη συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η περιγραφή του τρόπου παρακολούθησης και υποστήριξης ασθενών για το σπάνιο γενετικό σύνδρομο Marfan (MF) σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, και η ανάλυση δεδομένων που σχετίζονται με τους ασθενείς. Τα δεδομένα προέκυψαν από ευρωπαϊκή έρευνα της μη κυβερνητικής οργάνωσης EURORDIS (Rare Diseases Europe) με έδρα το Παρίσι, που εκπροσωπεί σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης, συλλόγους-εκπροσώπους ασθενών και ατόμων με σπάνιες παθήσεις. Σπάνιες παθήσεις χαρακτηρίζονται αυτές που έχουν επιπολασμό (prevalence) $< 5/10.000$ κατοίκους σύμφωνα με την Οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης αρ. 141/2000 για τα «Ορφανά Φάρμακα». Η EURORDIS εκπροσωπεί συλλόγους ατόμων με σπάνιες παθήσεις από 44 διαφορετικές χώρες. Επίσης περισσότερες από 1000 σπάνιες παθήσεις αντιπροσωπεύονται με σκοπό να προαχθούν ως δημόσια προτεραιότητα υγείας σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Το 2009 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της έρευνας EurordiCare3. Η έρευνα αυτή είχε στόχο να καταγράψει την εμπειρία των ασθενών από διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας θα παρουσιαστούν περιγραφικά στατιστικά των διαθέσιμων μεταβλητών και θα γίνουν έλεγχοι σχετικά με την εξάρτηση κατηγορικών μεταβλητών. Επίσης, θα χρησιμοποιηθούν λογαριθμογραμμικά μοντέλα ώστε να διερευνηθούν πιθανοί παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάζουν σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας, καθώς και την πρόσβαση των ασθενών σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης.

Abstract

The main objective of this dissertation is the description of treatment and support for the patients and data analysis for the rare disease, Marfan (MF) in some European countries. The data emerged from European research non-governmental organization EURORDIS (Rare Diseases Europe) located in Paris, representing at European Union level, associations-representatives of patients and people with rare diseases. Rare diseases are characterized those having prevalence less than 5/10.000 inhabitants, according to the European Union Directive no. 141/2000 on Orphan Drugs. The EURORDIS association represents people with rare diseases from 44 different countries. Also more than 1.000 rare diseases represented in order to be promoted as a public health priority at European level. In 2009 they published the results of research EurordiCare3. This study aimed to document the experiences of patients from different European countries. Within this thesis we will present descriptive statistics for the available variables and checks made on the dependence of categorical variables. Also, loglinear models will be used to investigate possible factors that significantly affect the early diagnosis of the disease and the access to supporting social services.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	1
Εισαγωγή στις σπάνιες παθήσεις, την Eurodis και τα ορφανά φάρμακα.....	1
Ορφανά φάρμακα (Orphan Drugs)	1
Eurodis η Ευρωπαϊκή Οργάνωση για τις Σπάνιες Παθήσεις.....	3
1.1 Ερευνητικό έργο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για τις Σπάνιες Ασθένειες	4
1.2 Η έρευνα EurodisCare3 με μια σύντομη περιγραφή	4
1.3 Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (Π.Ε.Σ.Π)	5
1.4 Σύνοψη.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	7
Το Σύνδρομο Marfan (MFS)	7
2.1 Γενικά- Ορισμός του MFS.....	7
2.2 Διάγνωση/δοκιμές και Διαχείριση	9
2.3 Πρόληψη.....	10
2.4 Γενετική και Διαγνωστικά κριτήρια	11
2.5 Μοριακός γενετικός έλεγχος	13
2.6 Κλινικές δοκιμές.....	13
2.6.1 Στρατηγική δοκιμών	13
2.6.2 Γενετικά Σχετικές (Αλληλόμορφες) Διαταραχές.....	14
2.6.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	15
2.6.4 Συσχέτιση γενότυπου – φαινότυπου.....	17
2.7 Ονοματολογία/Nomenclature	17
2.8 Άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού.....	18
2.9 Έρευνα και Θεραπείες	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	23

Δημογραφικά και Κοινωνικοοικονομικά δεδομένα για το MFS.....	23
3.1 Εισαγωγή.....	23
3.2 Ανάλυση ανά χώρα.....	24
3.2.1 Βέλγιο.....	24
3.2.2 Γαλλία.....	24
3.2.3 Ιταλία.....	25
3.2.4 Ισπανία.....	25
3.2.5 Σουηδία.....	25
3.2.6 Ελβετία.....	25
3.2.7 Άλλες Χώρες.....	25
3.3 Ανάλυση ανά Ηλικία.....	26
3.4 Ανάλυση ανά Φύλο.....	30
3.5 Ανάλυση ανά τόπο κατοικίας.....	31
3.6 Ανάλυση ανά επίπεδο εκπαίδευσης.....	34
3.7 Ανάλυση ανά κατηγορία εισοδήματος.....	36
3.8 Ανάλυση επιπτώσεων στην οικογένεια.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	41
Διερεύνηση των αναγκών για κοινωνικές και ιατρικές υπηρεσίες.....	41
4.1 Πρόσβαση σε Ιατρικές υπηρεσίες.....	41
4.2 Σύνολο αναγκών για περίθαλψη ή ιατρικές υπηρεσίες.....	43
4.3 Απόρριψη από τους Επαγγελματίες Υγείας.....	46
4.4 Κοινωνικές Υπηρεσίας.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	51
Τα ειδικά κέντρα και οι προσδοκίες των ασθενών σχετικά με αυτά.....	51
5.1 Εισαγωγή.....	51
5.2 Αξιολόγηση Λειτουργιών που μπορούν να παρασχεθούν.....	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	57
Διερεύνηση Παραγόντων που Επηρεάζουν την Έγκαιρη Διάγνωση και την Ανάγκη Πρόσβασης στις Κοινωνικές Υπηρεσίες Υποστήριξης	57
6.1 Διερεύνηση παραγόντων που επηρεάζουν την έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας	58
6.1.1 Οι μεταβλητές και οι κατηγορίες τους.....	58
6.1.2 Αναζήτηση των σημαντικότερων επεξηγηματικών μεταβλητών	59
6.1.3 Αξιολόγηση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης.....	60
6.1.4 Ερμηνεία συντελεστών	62
6.2 Διερεύνηση παραγόντων που επηρεάζουν την ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης	63
6.2.1 Οι μεταβλητές και οι κατηγορίες τους.....	63
6.2.2 Αναζήτηση των σημαντικότερων επεξηγηματικών μεταβλητών	64
6.2.3 Αξιολόγηση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης.....	66
6.2.4 Ερμηνεία συντελεστών	72
6.2.5 Έλεγχος καταλοίπων.....	72
6.3 Σύνοψη αποτελεσμάτων	74
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	77
Βιβλιογραφία	86

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή στις σπάνιες παθήσεις, την Eurordis και τα ορφανά φάρμακα

Μια πάθηση ή μια δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται ως σπάνια όταν εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από 1 στους 2000 πολίτες (Κανονισμός Ορφανών Φαρμάκων 141/2000).

Οι σπάνιες παθήσεις χαρακτηρίζονται από χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και υψηλή ετερογένεια και στην πλειονότητά τους είναι γενετικής φύσης (αυτοάνοσα νοσήματα, συγγενείς δυσπλασίες, κ.λπ.). Απειλούν τη ζωή ή επιφέρουν χρόνια αναπηρία. Το 80% είναι γενετικής αιτιολογίας. Οι υπόλοιπες είναι αποτέλεσμα λοιμώξεων -βακτηριακών ή ιογενών, αλλεργιών και περιβαλλοντικών αιτιών. Είναι εκφυλιστικές και πολλαπλασιαστικές, το δε 50% αυτών εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Παρά τη σπανιότητά τους, ο αριθμός των ασθενών που νοσούν είναι συνολικά υψηλός γιατί υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι σπάνιων παθήσεων και υπολογίζεται ότι περίπου 37.000.000 Ευρωπαίοι έχουν προσβληθεί από μία σπάνια ασθένεια. Συνολικά έχουν καταγραφεί παγκοσμίως 6.000 – 8.000 σπάνια νοσήματα εκ των οποίων το 75% επηρεάζουν παιδιά. Το 30% των ασθενών με σπάνια πάθηση πεθαίνουν πριν την ηλικία των 5.

Μια σπάνια ασθένεια μπορεί να είναι προοδευτική (progressive), εκφυλιστική (degenerative), χρόνια (lasting) και απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Η ποιότητα ζωής των ασθενών τίθεται σε κίνδυνο από την έλλειψη ή την απώλεια της αυτονομίας. Το επίπεδο του πόνου είναι υψηλό και η ασθένεια ταλαιπωρεί τόσο τους ίδιους τους ασθενείς όσο και τις οικογένειές τους.

Οι σπάνιες ασθένειες χαρακτηρίζονται από μια ευρεία ποικιλία διαταραχών και συμπτωμάτων που ποικίλουν όχι μόνο από ασθένεια σε ασθένεια, αλλά κι από ασθενή σε ασθενή που πάσχει από την ίδια πάθηση. Σχετικά κοινά συμπτώματα μπορεί να κρύβουν υφέρπουσες σπάνιες παθήσεις, με αποτέλεσμα τη λανθασμένη διάγνωση. Ασθενείς με σπάνια πάθηση αντιμετωπίζουν κοινά προβλήματα όπως αδυναμία πρόσβασης σε σωστή διάγνωση ή καθυστέρηση αυτής, έλλειψη ποιοτικών πληροφοριών και επιστημονικής γνώσης για την πάθηση, έλλειψη κατάλληλης ποιότητας υγειονομικής περίθαλψης, ανισότητες και δυσκολίες όσον αφορά στην πρόσβαση σε θεραπεία και περίθαλψη.

Τα πράγματα όμως μπορούν να αλλάξουν. Πώς; Εφαρμόζοντας μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για τις σπάνιες ασθένειες με την ανάπτυξη κατάλληλων πολιτικών για τη δημόσια υγεία, με την αύξηση της διεθνούς συνεργασίας στον τομέα της επιστημονικής έρευνας, με την απόκτηση και τη διάδοση της επιστημονικής γνώσης για όλες τις σπάνιες ασθένειες κι όχι μόνο για τις πιο «συχνές» από αυτές. Βελτίωση μπορεί ακόμη να επιτευχθεί με την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών, την αύξηση της ευαισθητοποίησης του κοινού, τη διευκόλυνση της δικτύωσης των ομάδων ασθενών με σκοπό να μοιραστούν την εμπειρία τους και τις βέλτιστες πρακτικές. Τέλος, καθοριστικός είναι ο ρόλος της υποστήριξης των πλέον απομονωμένων ασθενών και των γονέων τους προκειμένου να δημιουργηθούν νέες κοινότητες ή ομάδες ασθενών όπου θα παρέχονται ολοκληρωμένες και ποιοτικές πληροφορίες. Συνέπεια όλων των προηγούμενων ήταν η θέσπιση Ευρωπαϊκών Κανονισμών και οι πολιτικές υπέρ των ασθενών με σπάνια πάθηση.

Ορφανά φάρμακα (Orphan Drugs)

Τα ορφανά φάρμακα είναι φάρμακα που προορίζονται για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία σπάνιων ασθενειών, οι οποίες επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 2.000 άτομα ή κατ'

ανώτατο όριο 250.000 πολίτες στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι απρόθυμες να αναπτύξουν τέτοια φάρμακα υπό τους συνήθεις όρους της αγοράς, καθώς το κόστος της μεταφοράς τους στην αγορά δεν θα μπορεί να καλυφθεί από τις αναμενόμενες πωλήσεις των φαρμάκων χωρίς την παροχή κινήτρων.

Η νομοθεσία των ορφανών φαρμάκων εξελίχθηκε ως εξής:

1983-Γίνεται η πρώτη πράξη για τα ορφανά φάρμακα στις Ηνωμένες Πολιτείες

1990-Έγκριση της νομοθεσίας για τα ορφανά φάρμακα από τη Σιγκαπούρη

1991-Japan (1993) και την Αυστραλία (1997)

1999-Έγκριση από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο του κανονισμού για τα ορφανά φάρμακα

2000-Δημιουργία της επιτροπής για τα ορφανά φάρμακα (COMP) του EMEA (Ε.Ο.Φ)

Η ονομασία «ορφανά» μπορεί να δοθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης του φαρμάκου, υπό την κατάλληλη προϋπόθεση ότι υποβάλλεται η επιστημονική αιτιολόγηση για την προβλεπόμενη χρήση. Η ονομασία «ορφανά» δίνεται από την επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα (COMP) του EMEA (Ε.Ο.Φ).

Επί της ουσίας δεν αποτελεί έγκριση για τη χρήση του φαρμάκου από τη συγκεκριμένη πάθηση η ονομασία «ορφανά». Η αίτηση για την άδεια εμπορίας πρέπει πρώτα να υποβληθεί από την φαρμακευτική εταιρεία. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και τα ποιοτικά κριτήρια πρέπει να πληρούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Έτσι για να λυθεί το πρόβλημα της ανάπτυξης και μεταφοράς των «ορφανών» φαρμάκων στην αγορά η Ευρωπαϊκή Ένωση παρέχει κίνητρα στις φαρμακοβιομηχανίες που απορρέουν από τον κανονισμό της Ε.Ε όπως:

- Εμπορική αποκλειστικότητα στα παρόμοια ανταγωνιστικά προϊόντα της ΕΕ τα οποία δεν μπορούν να διατεθούν στην αγορά για 10 έτη μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας και 12 χρόνια, εάν έχουν διεξαχθεί παιδιατρικές μελέτες.
- Συνδρομή στην κατάρτιση επιστημονικού πρωτοκόλλου παρέχοντας συμβουλές στις φαρμακευτικές εταιρείες, από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων με έδρα το Λονδίνο, για τη βελτιστοποίηση των κλινικών δοκιμών και την ανάπτυξη των φαρμάκων βάση των ευρωπαϊκών ρυθμιστικών απαιτήσεων.
- Τα «ορφανά» φάρμακα έχουν απευθείας πρόσβαση στην κεντρική διαδικασία του EMEA για την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.
- Μειώσεις τελών. Απαλλαγή από τα τέλη για την ονομασία «ορφανά» φάρμακα και μειωμένα τέλη για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, επιθεωρήσεις, παραλλαγές και συνδρομή στην κατάρτιση πρωτοκόλλου.
- Χρηματοδοτούμενη έρευνα από την ΕΕ. Οι φαρμακευτικές εταιρείες που αναπτύσσουν «ορφανά» φάρμακα ίσως είναι επιλέξιμες για επιχορηγήσεις από προγράμματα των κρατών της ΕΕ και από κράτη μέλη που υποστηρίζουν την έρευνα και την ανάπτυξη με πρωτοβουλίες, συμπεριλαμβανομένων των κοινοτικών προγραμμάτων-πλαισίων.

Η διαδικασία χαρακτηρισμού των ορφανών φαρμάκων

1. Κοινοποίηση στον EMA της πρόθεσης του χορηγού για την υποβολή αιτήσεως.
2. Παροχή συνδρομής από τον EMA πριν την υποβολή αιτήσεως.
3. Υποβολή αιτήσεως. Επικύρωση από τον EMA (1η ημέρα).
4. Αξιολόγηση από την COMP/EMA.
5. Έγκριση της γνώμης της COMP (έως την 90η ημέρα).
6. Διαβίβαση της γνώμης στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή.
7. Λήψη απόφασης από την Επιτροπή (εντός 30 ημερών).
8. Δημοσίευση στο κοινοτικό μητρώο και δημοσίευση της περίληψης της γνώμης.

Eurordis η Ευρωπαϊκή Οργάνωση για τις Σπάνιες Παθήσεις

Η Eurordis είναι ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός με έδρα το Παρίσι και εκπροσωπεί όλες τις σπάνιες παθήσεις, γνωστές και μη, καθώς η σπανιότητά τους δεν τους επιτρέπει την ισχυρή εκπροσώπησή τους σε ευρωπαϊκό επίπεδο για την προώθηση κατάλληλης πολιτικής σε θέματα υγείας. Δραστηριοποιείται κυρίως στη βελτίωση της ποιότητας πληροφόρησης και την πρόσβαση σε θεραπείες για τις σπάνιες παθήσεις. Η Eurordis έχει συμβάλει στη δημιουργία των παρακάτω:

- Συμβολή στην έκδοση του κανονισμού της ΕΕ για τα ορφανά φάρμακα το 1999.
- Έχει προάγει σημεία κλειδιά, μέτρα για τους ασθενείς στην Αναμόρφωση της νομοθεσίας Φαρμάκων (2003).
- Συμβολή στην έκδοση του κανονισμού της ΕΕ για τα φάρμακα στην Παιδιατρική 2006.
- Συμβολή στην έκδοση του κανονισμού της ΕΕ για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών για το 2007.
- Συμβολή στην έκδοση της ανακοίνωσης της Επιτροπής της ΕΕ με τις σπάνιες νόσους: οι ευρωπαϊκές προκλήσεις το 2008.
- Συμβολή στην έγκριση της σύστασης του Συμβουλίου της ΕΕ σχετικά με μια ευρωπαϊκή δράση στον τομέα των σπάνιων νόσων το 2009.
- Συμβολή στην έκδοση της οδηγίας της ΕΕ σχετικά με το δικαίωμα των ασθενών στη διασυνοριακή υγειονομική περίθαλψη το 2011.
- Συμβολή στην προώθηση και τη διατήρηση των σπάνιων νόσων όπως:
- Προτεραιότητα για την ΕΕ Πολιτική Δημόσιας Υγείας(2007-2013).
- Προτεραιότητα του προγράμματος πλαισίου για την έρευνα της ΕΕ(2007-2013).
- Προώθηση των εθνικών σχεδίων και στρατηγικών για τις σπάνιες νόσους σε όλα τα 28 κράτη μέλη της ΕΕ και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες.
- Οργάνωση των ευρωπαϊκών συνεδρίων για τις Σπάνιες Ασθένειες (ECRD).
- Οργάνωση της Διεθνούς Ημέρας Σπανίων Παθήσεων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τις Σπάνιες Ασθένειες (EURORDIS) είναι η φωνή των 37 εκατομμυρίων ανθρώπων που πάσχουν από σπάνιες ασθένειες σε όλη την Ευρώπη. Ο οργανισμός είναι μια μη κυβερνητική συμμαχία από οργανισμούς και ιδιώτες με γνώμονα τον ασθενή, που δραστηριοποιείται στον τομέα των σπάνιων νόσων στην Ευρώπη. Εκπροσωπεί 687 οργανώσεις ασθενών με σπάνια νόσο σε 63 χώρες, καλύπτοντας περισσότερες από 4000 σπάνιες ασθένειες. Η EURORDIS υποστηρίζει τη δημιουργία και την ανάπτυξη εθνικών συμμαχιών για τις σπάνιες ασθένειες και ευρωπαϊκές ομοσπονδίες και δίκτυα συγκεκριμένων ασθενειών. Υποστηρίζεται από τα μέλη της και από την AFM - Telethon, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, από εταιρικά ιδρύματα και τη βιομηχανία της υγείας. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τις Σπάνιες Ασθένειες ιδρύθηκε το 1997.

1.1 Ερευνητικό έργο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για τις Σπάνιες Ασθένειες

Η Eurordis έχει να επιδείξει ένα πολύ σημαντικό έργο με μια σειρά από έρευνες που έχει εκπονήσει σχετικά με τη ποιότητα και το επίπεδο σε χώρες της Ευρώπης σε σχέση με τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας. Οι σημαντικότερες αυτών είναι οι: EurordisCare1, EurordisCare2, EurordisCare3. Η πραγματοποίηση αυτών των ερευνών έγινε με τη συνεργασία οργανώσεων, εκπροσώπων ασθενών σπανίων παθήσεων σε χώρες της Ευρώπης, καθώς επίσης και με τη συμμετοχή ασθενών ή οικογενειών στις οποίες υπάρχουν άτομα που έχουν διαγνωστεί με σπάνια πάθηση. Το επιστέγασμα των τριών αυτών ερευνών το EurordisCare3, αποτέλεσε μέρος ενός πολύ μεγαλύτερου έργου στα πλαίσια του προγράμματος RAPSODY που έλαβε χώρα στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο σχεδιασμός των ερωτηματολογίων έγινε σε συνεργασία της Eurordis με τις οργανώσεις ασθενών. Στενή συνεργασία υπήρξε και κατά τη διάρκεια της συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων. Με τον τρόπο αυτό διαφοροποιείται ο ρόλος των ασθενών, για το λόγο ότι η Eurordis τους αναβαθμίζει σε ενεργητικούς ερευνητές και θεωρεί δεδομένη την εξειδίκευσή τους στην σπάνια ασθένειά τους.

Οι χώρες και οι παθήσεις που πήραν μέρος στην έρευνα επιλέχθηκαν, μετά από πρόσκληση που έγινε σε όλες τις οργανώσεις ασθενών που είναι μέλη της Eurordis με την συμμετοχή να είναι εθελοντική. Επιπλέον, ένα ακόμη κριτήριο εφαρμόστηκε κατά την επιλογή των ασθενών ώστε να είναι αντιπροσωπευτικές για την ευρύτητα των χαρακτηριστικών ως προς την ηλικία, τα κλινικά συμπτώματα, τον επιπολασμό, την αιτία και τη φυσική ή διανοητική αναπηρία.

1.2 Η έρευνα EurordisCare3 με μια σύντομη περιγραφή

(<http://www.eurordis.org/publication/voice-12000-patients>)

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας EurordisCare3 χωρίστηκε σε τρία βασικά μέρη: Στην περιγραφική ανάλυση των δεδομένων στο σύνολο των ερωτώμενων ανά πάθηση, στην ανάλυση δεδομένων ανά πάθηση και στην περιγραφική ανάλυση των δεδομένων ανά χώρα.

Το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα του EurordisCare3 ανήλθε περίπου στους 6000 ασθενείς (5995), από 22 χώρες και 16 σπάνιες παθήσεις. Ακόμη, είχαν ενεργή συμμετοχή 130 οργανώσεις ασθενών.

Η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων γίνεται σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο στην έκδοση των αποτελεσμάτων του 2009. Η ανάλυση χωρίστηκε σε δυο τμήματα. Το πρώτο τμήμα ήταν αφιερωμένο στη διερεύνηση των εμπειριών των ασθενών για οκτώ υπηρεσίες που ορίζονται από εκπροσώπους της νόσου. Στο δεύτερο τμήμα περιλαμβάνονται πρόσθετες ερωτήσεις κοινές για όλες τις ασθένειες. Σε αυτή την ενότητα, τα κατώτατα όρια που χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τις εισοδηματικές ομάδες προσαρμόστηκαν στην οικονομική κατάσταση κάθε χώρας. Σε αντίθεση με την EurordisCare2, συλλέχθηκαν κοινωνικοοικονομικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένου του επιπέδου εισοδήματος και του επιπέδου εκπαίδευσης.

Αναλυτικότερα, στο μέρος 1-9 του ερωτηματολογίου γίνεται ανάλυση στην έλλειψη πρόσβασης ή σοβαρή δυσκολία πρόσβασης και το επίπεδο της ικανοποίησης από τις ιατρικές

υπηρεσίες. Στο μέρος 10 του ερωτηματολογίου γίνεται παρουσίαση της απόρριψης που πρόκειται για ένα πολύ ευαίσθητο θέμα που ανέκυψε από την εμπειρία ατόμων με σπάνια διάγνωση, και είναι το μοναδικό ερώτημα που αναλύεται ανά χώρα σε επιμέρους αναλύσεις για κάθε μια πάθηση ξεχωριστά. Στο μέρος 11 του ερωτηματολογίου γίνεται παρουσίαση του επιπέδου ικανοποίησης από τις κοινωνικές υπηρεσίες. Στο μέρος 12 και 13 μέρος του ερωτηματολογίου αναλύονται οι προσδοκίες σχετικά με τα ειδικά κέντρα. Στο 14 μέρος του ερωτηματολογίου δίνονται σε ποσοστά οι επιπτώσεις από την ασθένεια.

1.3 Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (Π.Ε.Σ.Π)

Άξια λόγου είναι η αναφορά στην προσπάθεια της Π.Ε.Σ.Π (<http://pespa.gr>), με μότο **Σπάνιος ναί Μόνος όχι!!**, που έχει στόχο και όραμα για το έργο της. Για την πραγματοποίηση των στόχων της η Ένωση θα προβαίνει:

- Στην οργάνωση επιστημονικών εκδηλώσεων, συμποσίων, σεμιναρίων, ημερίδων, συνεδρίων κλπ. για την ενημέρωση του ιατρικού κόσμου αλλά και του ευρύτερου κοινού σχετικά με τις έρευνες, τις εξελίξεις, τις νέες ανακαλύψεις ως και την πρόληψη και αντιμετώπιση των σπανίων παθήσεων.
- Στη δημιουργία Τράπεζας Πληροφοριών ανασκοπούσας στην ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τις σπάνιες παθήσεις που θα χρησιμοποιηθούν στην κατανόηση των γενεσιουργών τους αιτιών, στην πρόληψή τους και στην προώθηση της έρευνας για την αντιμετώπισή τους.
- Στη διασύνδεση και συνεργασία με ομοειδή ή άλλα επιστημονικά σωματεία, ιδρύματα ή φορείς, με σκοπό το συντονισμό του έργου και την προαγωγή των θεμάτων που σχετίζονται με τις σπάνιες παθήσεις και την έρευνά τους.
- Στην καταγραφή των Σπανίων Παθήσεων και των ασθενών με σπάνιες παθήσεις στη χώρα μας, την οποία ήδη πραγματοποιούμε και μέχρι στιγμής είναι η πληρέστερη καταγραφή, ώστε να είμαστε έτοιμοι για τη συμμετοχή στο Ευρωπαϊκό δίκτυο καταγραφών της Eurordis

Το κάλεσμα αυτό της Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων απευθύνεται:

- Σε ήδη υπάρχοντες συλλόγους ασθενών
- Σε ασθενείς των οποίων οι παθήσεις είναι τόσο σπάνιες που δεν έχουν τη δυνατότητα να συγκεντρώσουν τον απαιτούμενο αριθμό μελών για να μπορέσουν να συστήσουν το δικό τους σύλλογο.
- Σε ασθενείς που δεν γνωρίζουν πού να απευθυνθούν, έστω και αν υπάρχει σύλλογος που εκπροσωπεί τη νόσο τους.
- Γενικά σε γιατρούς, ερευνητές, επιστήμονες που έχουν σχέση με το αντικείμενο και σε συγγενείς ασθενών.
- Σε κάθε ευαισθητοποιημένο άτομο που θα ήθελε να βοηθήσει στην προσπάθεια αυτή.

Κάθε σπάνια νόσος, είτε είναι οργανωμένη σε κάποιο σύλλογο – εταιρεία είτε όχι, έχει ακριβώς τους ίδιους στόχους-ανάγκες. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό και απολύτως απαραίτητο τα άτομα που πάσχουν τα ίδια ή κάποιο μέλος της οικογένειάς τους από μια σπάνια ανίατη πάθηση να ενωθούν κάτω από την ομπρέλα της «Πανελλήνιας Ένωσης Σπανίων Παθήσεων».

1.4 Σύνοψη

Εν κατακλείδι, για να υπάρξει βελτίωση της ποιότητας και τις πρόσβασης, των ασθενών με σπάνιες παθήσεις, σε σωστή διάγνωση και φροντίδα στην Ευρώπη και προκειμένου να στεφθεί με επιτυχία η ευρωπαϊκή τακτική σχετικά με τα «ορφανά» φάρμακα, η Eurordis έχει αναγνωρίσει και προωθήσει Εθνικές στρατηγικές ή Σχέδια Δράσης και Ευρωπαϊκά Δίκτυα αναφοράς Εξιδανικευμένων Κέντρων για τις σπάνιες παθήσεις. Οι δύο πολιτικές αυτές είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, διαμορφώνοντας μαζί το πλαίσιο όπου θα συγκροτηθούν μακροπρόθεσμοι στόχοι όπως κοινά πρωτόκολλα για διάγνωση και φροντίδα, η ανάπτυξη της καταγραφής των ασθενών, οι κοινές κοινωνικές κατευθυντήριες γραμμές, μια κοινή προσέγγιση εξέτασης και οι πολυκεντρικές κλινικές έρευνες.

Η εργασία αυτή έχει στόχο να αναδείξει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με το σύνδρομο Marfan (MFS) που προέρχεται από διαφορετικούς γενετικούς τύπους και παράλληλα χαρακτηρίζεται από διαφορετικά κλινικά συμπτώματα με ποικίλα χαρακτηριστικά. Στο επόμενο κεφάλαιο εμπεριέχεται η ιατρική περιγραφή του MFS που σκοπό έχει να γίνουν περισσότερο κατανοητές οι ανάγκες των 418 ασθενών του δείγματος της έρευνας. Στα κεφάλαια 3,4 και 5 εμπεριέχεται η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας που ως βάση αυτής της ανάλυσης ήταν τα πρωτογενή δεδομένα της έρευνας που δόθηκαν από την Eurordis. Εξετάστηκαν και αναλύθηκαν οι κοινωνικές και ιατρικές ανάγκες των ασθενών, καθώς και οι κοινωνικοοικονομικές τους συνθήκες. Επίσης αναλύθηκαν και οι προσδοκίες των ασθενών ως προς τη λειτουργία των ειδικών κέντρων. Το κεφάλαιο 6 συμπεριλαμβάνει λογαριθμογραμμικά μοντέλα που αναπτύχθηκαν στην R, προκειμένου να διερευνηθούν κάποιοι παράγοντες που ενδεχομένως να επηρεάζουν σημαντικά την πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης της ασθένειας, καθώς και τη δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών στις κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Το Σύνδρομο Marfan (MFS)

2.1 Γενικά- Ορισμός του MFS

Το σύνδρομο Marfan (MFS) είναι κληρονομικό νόσημα οφειλόμενο σε ανωμαλία του συνδετικού ιστού και κληρονομούμενο σύμφωνα με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας. Η γενετική διαταραχή που επηρεάζει τον συνδετικό ιστό του σώματος προκαλείται από μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που επηρεάζει το σχηματισμό του συνδετικού ιστού (ένα υλικό που δίνει τη μορφή των οργανικών συστημάτων και της αντοχής). Ο συνδετικός ιστός είναι ένα ιδιαίτερο είδος ερειστικού ιστού. Ο ερειστικός (στηρικτικός) ιστός βρίσκεται παντού μέσα στο σώμα και συμβάλλει τα μέγιστα στο σχηματισμό των διαφόρων οργάνων και στη διατήρηση της μορφολογίας τους. Επίσης, παίζει σημαντικό ρόλο στη σωστή ανάπτυξη του σώματος.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι η ονομασία «Marfan» οφείλεται στον Antoine Marfan [Bernard-Jean Antonin Marfan, Γάλλος ιατρός, 1858-1942] που περιέγραψε για πρώτη φορά το συγκεκριμένο Σύνδρομο ως «Μια κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού, των οστών, των μυών, των συνδέσμων και των σκελετικών δομών». Προσβάλλει περίπου ένα άτομο στα 7500. Πολλές υποθέσεις έχουν γίνει για την ύπαρξη του Συνδρόμου σε γνωστούς ανθρώπους του παρελθόντος. Οι τελευταίες έρευνες αναφέρουν τον Αχενατών, Φαραώ της Αιγύπτου, γνωστό για τις μεγάλες αλλαγές που επέφερε στη αιγυπτιακή θρησκεία και τέχνη, τον Niccolò Paganini, ιταλό συνθέτη και μεγάλο βιολιστή, τον Abraham Lincoln, Πρόεδρο των Ηνωμένων Πολιτειών, ο οποίος κατάργησε τη δουλεία στη χώρα του, και τον Σέργκεϊ Ραχμανινόφ, Ρώσο συνθέτη και πιανίστα.

Ο συνδετικός ιστός αποτελείται από πρωτεΐνες. Η πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στο σύνδρομο Marfan ονομάζεται fibrillin-1. Το MFS προκαλείται από ένα ελάττωμα (ή μετάλλαξη) στο γονίδιο που καθορίζει την παραγωγή fibrillin-1 στον οργανισμό. Αυτή η μετάλλαξη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα, ή TGF-β. Η αύξηση του TGF-β προκαλεί προβλήματα σε συνδετικούς ιστούς σε όλο το σώμα, το οποίο με τη σειρά του δημιουργεί τα χαρακτηριστικά και τα ιατρικά προβλήματα που συνδέονται με το σύνδρομο Marfan και ορισμένες συναφείς διαταραχές.

Οι λειτουργίες που επιτελεί ο συνδετικός ιστός είναι: α) στηρικτική β) μεταφορική (ανταλλαγή της ύλης μεταξύ των κυττάρων και τριχοειδών αγγείων) γ) αποταμιευτική δ) προστατευτική (αμυντική) ε) αναγεννητική (ανάπλαση-επούλωση).

Επειδή ο συνδετικός ιστός βρίσκεται σε όλο το σώμα, το σύνδρομο Marfan μπορεί να επηρεάσει πολλά διαφορετικά μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του σκελετού, των ματιών, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, του νευρικού συστήματος, του δέρματος και των πνευμόνων. Κλινικά χαρακτηρίζεται από αραχνοδακτυλία, δολιχοστενομελία, τροπιδοειδή και κωνοειδή παραμόρφωση του θώρακα, θωρακο-οσφυϊκή σκολίωση, διάταση, παλινδρόμηση και ανευρύσματα της αορτής, πρόπτωση της μιτροειδούς και οφθαλμικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αυξημένο μήκος των χεριών, των ποδιών και των δακτύλων, σκολίωση, οδόντωση ή προεξοχή του στέρνου, εξάρθρωση των φακών στα μάτια, μυωπία και ανωμαλίες των καρδιακών βαλβίδων και την κύρια αρτηρία. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της MFS είναι τρεις ανά 10 000 άτομα. Αν και δεν υπάρχει καμία

θεραπεία για την MFS, υπάρχει μια σειρά από επιλογές σε θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των ετήσιων αξιολογήσεων της σπονδυλικής στήλης, του στέρνου και της καρδιάς. Τα προβλήματα όρασης μπορούν να διορθωθούν με γυαλιά, φακούς επαφής ή χειρουργική επέμβαση, και τα της καρδιακής βαλβίδας μπορούν να αντιμετωπισθούν ορισμένα είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε με χειρουργική επέμβαση

Τα χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής εντοπίζονται πιο συχνά στην καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία, τα οστά, τις αρθρώσεις και τα μάτια. Μερικά χαρακτηριστικά του MFS, για παράδειγμα, η διεύρυνση της αορτής (επέκταση του κύριου αιμοφόρου αγγείου που μεταφέρει αίμα μακριά από την καρδιά στο υπόλοιπο σώμα), μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Οι πνεύμονες, το δέρμα και το νευρικό σύστημα μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Το σύνδρομο Marfan δεν επηρεάζει την ευφυΐα.

Το MFS το έχει περίπου 1 στα 5.000 άτομα, συμπεριλαμβανομένων των ανδρών και των γυναικών όλων των φυλών και εθνοτήτων. Περίπου 3 στους 4 με σύνδρομο Marfan το κληρονομούν, που σημαίνει ότι την γενετική μετάλλαξη την κληροδοτεί ένας από τους δυο γονείς. Αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μερικοί άνθρωποι με σύνδρομο Marfan είναι η πρώτη στην οικογένειά που το εμφανίζουν, και όταν συμβαίνει αυτό ονομάζεται αυθόρμητη μετάλλαξη. Υπάρχει μια πιθανότητα περίπου 50% όταν ένα άτομο έχει σύνδρομο Marfan να περάσει τη γενετική μετάλλαξη, κάθε φορά που αποκτά παιδί.

Τα άτομα με σύνδρομο Marfan γεννιούνται με αυτό, αλλά τα χαρακτηριστικά της διαταραχής δεν κάνουν την εμφάνισή τους αμέσως. Μερικοί άνθρωποι έχουν πολλά συμπτώματα του MFS είτε κατά τη γέννηση ή σαν μικρά παιδιά – συμπεριλαμβανομένων σοβαρών παθήσεων, όπως η διεύρυνση της αορτής. Κάποιοι άλλοι έχουν λιγότερες ενδείξεις του συνδρόμου όταν είναι σε νεαρή ηλικία και δεν εμφανίζουν διεύρυνση της αορτής ή άλλα συμπτώματα του συνδρόμου Marfan μέχρι να ενηλικιωθούν. Μερικά χαρακτηριστικά του MFS, όπως εκείνα που επηρεάζουν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, τα οστά ή τις αρθρώσεις, μπορεί να γίνουν ακόμα χειρότερα με την πάροδο του χρόνου.

Γι' αυτό το λόγο καθίσταται σημαντική η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο Marfan. Χωρίς αυτό, μπορούν να υπάρξουν απειλητικές επιπλοκές θέτοντας τη ζωή του ασθενή σε κίνδυνο. Όσο νωρίτερα ξεκινήσουν κάποιες θεραπείες, τόσο καλύτερα, πιθανόν, να είναι τα αποτελέσματα.

Η γνώση των συμπτωμάτων του συνδρόμου Marfan μπορεί να σώσει ζωές. Η κοινότητα που έχει δημιουργηθεί από εμπειρογνώμονες για το MFS εκτιμά ότι σχεδόν οι μισοί από τους ανθρώπους που έχουν το σύνδρομο Marfan δεν το γνωρίζουν. Αυτό είναι κάτι που οι άνθρωποι που ασχολούνται με το σύνδρομο δουλεύουν σκληρά για να αλλάξει. (<http://www.marfan.org>).

Η ζωή για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με MFS, συνεπάγεται αντιμετώπιση μιας δια βίου χρόνιας ασθένειας, με σταθερές επισκέψεις σε γιατρούς, επαναλαμβανόμενες αναλύσεις και εξειδικευμένες αξιολογήσεις, οι οποίες συνοδεύουν μια ανίατη, αλλά διαχειρίσιμη ασθένεια. Παρ' όλα αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς που ζουν με MFS μπορούν να απολαύσουν μια καλή ποιότητα ζωής. Το εύρος των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ασθένεια αυτή ποικίλλει σημαντικά από τον ένα ασθενή στον άλλο, όπως και η ποικιλομορφία και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων που επηρεάζουν τον κάθε ασθενή. Επιπλέον, τα συμπτώματα μπορούν να αλλάξουν κατά τη διάρκεια της ζωής. Η σύγχρονη ιατρική περίθαλψη και η τακτική αξιολόγηση της αορτής έχουν σχεδόν εξαλείψει τον κίνδυνο μιας ξαφνικής αορτικής ρήξης και πιθανού θανάτου λόγω απρόβλεπτης διαστολής. Η σχολική ζωή και η μάθηση μπορούν να παραμείνουν σε αρκετά φυσιολογικά επίπεδα μόλις διευθετηθούν όλα τα προβλήματα που σχετίζονται με την όραση και σταματήσουν οι όποιες σωματικές δραστηριότητες που σχετίζονται με τον αθλητισμό.

Ωστόσο, τα θέματα που σχετίζονται με την αυτοεκτίμηση και την εικόνα του σώματος μπορούν να παίξουν το ρόλο τους στη δημιουργία διαπροσωπικών σχέσεων. Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορεί να είναι πολύ ψηλοί, τόσο πολύ που καθιστά δύσκολη την εξεύρεση ρούχων που να τους ταιριάζουν. Επίσης ποτέ δεν έχουν αρκετό χώρο στα καθίσματα των αυτοκινήτων, τρένων ή αεροπλάνων. Στην επιλογή μιας σταδιοδρομίας, οι ασθενείς με MFS θα πρέπει να συνυπολογίζουν τη δυνατότητά τους για πολύ μικρή ανύψωση βαρέων αντικειμένων για πολύ λίγο και τη δυνατότητα για συχνές περιόδους ανάπαυσης, καθώς και ένα περιβάλλον χαμηλού στρες. Κατά τη λήψη απόφασης για τη δημιουργία οικογένειας, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για πιθανότητα περίπου 50%, ότι το παιδί τους μπορεί να γεννηθεί με MFS. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να επιδιώξουν τη γενετική συμβουλευτική για να διερευνήσει τη δυνατότητα της προεμφυτευτικής διάγνωσης.

2.2 Διάγνωση/δοκιμές και Διαχείριση

Η διάγνωση είναι συχνά αυτονόητη όταν ο ασθενής έχει οικογενειακά προηγούμενα, ένα συναφή γενικό μορφότυπο (εμφάνιση) και οφθαλμικές, καρδιακές και δερματικές ανωμαλίες. Είναι όμως πολύ πιο δύσκολη όταν τα συμπτώματα είναι λιγότερο ξεκάθαρα. Η διάγνωση γίνεται τότε με τη σύγκριση των δεδομένων από ειδικούς γιατρούς της κάθε ειδικότητας. Η κλινική διάγνωση του Σύνδρομου Marfan είναι δυνατή με βάση το οικογενειακό ιστορικό και την παρατήρηση των χαρακτηριστικών ευρημάτων σε πολλαπλά οργανικά συστήματα. Η εκτοπία και το αορτικό ανεύρυσμα είναι μείζονος σημασίας στη διάγνωση του συνδρόμου Marfan λόγω της σχετικής εξειδίκευσής του. Το MFS όπως αναφέραμε και νωρίτερα προκαλείται από μετάλλαξη του FBN1. Η ευαισθησία του μοριακού γενετικού ελέγχου του FBN1 είναι επί της ουσίας ακόμα ελλιπής για άγνωστους λόγους. Ίσως να μπορεί να εξηγηθεί από την άτυπη θέση ή χαρακτήρα, του FBN1, των παθογόνων παραλλαγών σε ορισμένα άτομα (π.χ., μεγάλες διαγραφές ή υποκινητές μεταλλάξεις) ή λόγω τις ετερογένειας των γενετικών τύπων. Η διάγνωση έχει πολλή σημασία : με τις προόδους της ιατρικής θεραπείας, της παρακολούθησης (ηχοκαρδιογραφήματα) και των χειρουργικών επεμβάσεων (αντικατάσταση της ανιούσης αορτής, κτλ), ο προσδοκώμενος χρόνος ζωής των ασθενών κέρδισε πάνω από 30 χρόνια και προσεγγίζει το μέσο όρο του κανονικού πληθυσμού.

Αφού γίνει η διάγνωση της αρρώστιας, απαιτείται μια τακτική προληπτική παρακολούθηση από ειδικούς γιατρούς. Συνιστάται ανεπιφύλακτα μια ολοκληρωμένη διαχείριση από μια διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει γενετιστή, καρδιολόγο, οφθαλμίατρο, ορθοπεδικό, και καρδιοχειρουργό.

Το Σύνδρομο Marfan προκαλεί όμως προβλήματα διάγνωσης επειδή τα ενδεχόμενα συμπτώματα εκδηλώνονται με πολλαπλούς τρόπους και συνδυάζονται διαφορετικά σε κάθε άτομο. Γι' αυτό, η διάγνωση παραμένει συχνά δύσκολη, έως ότου να συμπληρωθεί η κλινική εικόνα. Μια οικογενειακή γενετική έρευνα ενδέχεται να βοηθά στη διάγνωση σε περιπτώσεις έλλειψης δεδομένων.

Η διάγνωση έχει όμως πολλή σημασία : με τις προόδους της ιατρικής θεραπείας, της παρακολούθησης (ηχοκαρδιογραφήματα) και των χειρουργικών επεμβάσεων (αντικατάσταση της ανιούσης αορτής, κτλ), ο προσδοκώμενος χρόνος ζωής των ασθενών κέρδισε πάνω από 30 χρόνια και προσεγγίζει το μέσο όρο του κανονικού πληθυσμού.

Η ιατρική περίθαλψη αφορά κυρίως τα μάτια, το σκελετό, τα δόντια, την καρδιά καθώς και ψυχοκινητικά θέματα.

Τα περισσότερα προβλήματα στα μάτια αντιμετωπίζονται με τη χρήση γυαλιών. Σπάνια είναι η ανάγκη για χειρουργική αφαίρεση ενός μετατοπισμένου φακού με εμφύτευση ενός τεχνητού φακού (κατά προτίμηση μετά τη πλήρη ανάπτυξη του).

Η ορθοπαιδική θεραπεία (με κορσέ, π.χ.) επιτρέπει τον περιορισμό της εξέλιξης της σκολίωσης και μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται μια χειρουργική επέμβαση στο τέλος της ήβης για τη σταθεροποίηση της σκολίωσης της σπονδυλικής στήλης και την αναμόρφωση της παραμόρφωσης της θωρακικής κοιλότητας ως επί το πλείστον για καλαισθησία.

Για την μείωση της κούρασης των ποδιών και τις μυϊκές κράμπες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ορθωτικά στηρίγματα και πάτοι που σχετίζονται με την πλατυποδία.

Μια από τις πιο σοβαρές συνέπειες του συνδρόμου Marfan είναι η πολύ σημαντική διαστολή της αορτής με το πέρασμα των χρόνων. Η θεραπεία με βήτα-αναστολείς εκπροσωπεί τη μοναδική θεραπεία που απέδειξε ότι μπορεί να περιορίσει την αορτική διαστολή στα πλαίσια του Συνδρόμου Marfan.

Προληπτική ενδοφλέβια αντιβίωση πριν από καρδιακές και μη επεμβάσεις για την πρόληψη της βακτηριδιακής ενδοκαρδίτιδας, δεδομένου ότι οι ασθενείς με σύνδρομο *Marfan* συχνά έχουν ανώμαλες ή προσθετικές βαλβίδες. Η χειρουργική αποκατάσταση της αορτής συνίσταται, όταν η μέτρηση πλησιάζει τη μέγιστη τιμή που είναι στα 5 εκατοστά σε ενήλικες. Ο ρυθμός αύξησης της διαμέτρου της αορτής προσεγγίζει το 1 εκατοστό ανά έτος, ή εμφανίζεται προοδευτική και σοβαρή αορτική ανεπάρκεια. Για παιδιά μικρότερης ηλικίας, κατά τη χειρουργική επέμβαση στην ανιούσα αορτική θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη: (1) ο ρυθμός αύξησης της διαμέτρου της ανιούσας αορτής προσεγγιστικά 1 εκατοστό ανά έτος, ή (2) αν υπάρχει προοδευτική και σοβαρή αορτική ανεπάρκεια. Η κορυφαία ένδειξη για καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση σε παιδιά με σύνδρομο Marfan είναι η προοδευτική παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας (mitral valve) με επακόλουθο την κοιλιακή δυσλειτουργία..

2.3 Πρόληψη

Η πρόληψη των πρωτογενών εκδηλώσεων του MFS γίνεται με φάρμακα, όπως οι β-αναστολείς, που μειώνουν την αιμοδυναμική καταπόνηση του αορτικού τοιχώματος. Γενικά η χρήση τους γίνεται κατά τη διάγνωση ή για την προοδευτική διαστολή της αορτής. Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν οι β-αποκλειστές δεν είναι ανεκτικοί. Ωστόσο, τα στοιχεία ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους για το σύνδρομο Marfan είναι υπό έρευνα.

Τακτική παρακολούθηση του συνδρόμου με ετήσια οφθαλμολογική εξέταση, ετήσια ηχοκαρδιογραφία για την παρακολούθηση της κατάστασης της ανιούσας αορτής (ascending aorta), όταν οι διαστάσεις της αορτής είναι μικρές ή/και ο ρυθμός διαστολής της αορτής είναι αργός. Οι Συχνότερες εξετάσεις ενδείκνυνται όταν η διάμετρος της αορτικής ρίζας υπερβαίνει περίπου τα 4,5 cm σε ενήλικες, τα ποσοστά της αορτικής διαστολής υπερβαίνουν περίπου τα 0,5 cm ανά έτος, και όταν παρουσιάζεται σημαντική αορτική ανεπάρκεια. Από την αρχή της ενηλικίωσης επιβάλλεται η αδιάλειπτη επιτήρηση του συνόλου της αορτής είτε, με αξονική τομογραφία είτε, με αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRA).

Η πρόληψη των καρδιαγγειακών ανωμαλιών προϋποθέτει, την αποφυγή όλων των βίαιων αθλημάτων και των αθλημάτων επαφής, την εκκίνηση μιας θεραπείας με βήτα-αναστολείς και την αντικατάσταση της αορτής, εάν η διαστολή της θεωρείται επικίνδυνη για τον ασθενή.

Ακόμη θα πρέπει να αποφεύγονται η ισομετρική άσκηση, οι δραστηριότητες που προκαλούν κοινούς τραυματισμούς ή πόνο, παράγοντες που διεγείρουν το

καρδιαγγειακό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων αποσυμφορητικά και καφεΐνη, παράγοντες που προκαλούν αγγειοσυστολή, συμπεριλαμβανομένου τριπτάνων και διόρθωση των διαθλαστικών σφαλμάτων με λέιζερ(LASIK).

Οι εγκυμονούσες με σύνδρομο Marfan θα πρέπει να παρακολουθούνται από έναν μαιευτήρα υψηλού κινδύνου, τόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και από την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό. Οι μεταλλάξεις που υφίσταται ο οργανισμός κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο της διαστολής ή της ρήξης της αορτής στη μητέρα. Γι' αυτό σε κάθε εγκυμοσύνη πρέπει η μητέρα να αρχίζει, όσο είναι δυνατόν, μια θεραπεία με β-αναστολείς και να γίνεται υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση.

Η ιατρική παρακολούθηση είναι σχετικά έντονη. Αναφέρονται περισσότερες αυτόματες αποβολές εμβρύου στις γυναίκες με Σύνδρομο Marfan. Αλλά η εγκυμοσύνη μπορεί να γίνεται εντελώς φυσιολογικά. Οι μαιευτικές εξετάσεις γίνονται κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Πρέπει να παρακολουθείται βεβαίως και η ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά με την ίδια συχνότητα που συμβαίνει με κάθε έγκυο, με υπερηχογραφήματα και εμβρυακά υπερηχογραφήματα. Η εν λόγω επίβλεψη πρέπει να είναι από γιατρούς διαφορετικών κλάδων : από μαιευτήρα, καρδιολόγο και αναισθησιολόγο.

Τέλος, έχει σημασία να συνεχίζεται η ιατρική παρακολούθηση μετά τη γέννηση, γιατί οι αορτικοί κίνδυνοι παραμένουν 2 μήνες μετά.

2.4 Γενετική και Διαγνωστικά κριτήρια

Το Σύνδρομο Marfan πλήττει τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες και χωρίς διάκριση φυλής. Είναι κληρονομική ασθένεια : το παιδί ενός φορέα κινδυνεύει να την έχει κι αυτό στις 50 % των περιπτώσεων. Αλλά στο ένα τρίτο ή ένα τέταρτο των περιπτώσεων, το Σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί και λόγω νέας μετάλλαξης, χωρίς οικογενειακό προηγούμενο.

Το Σύνδρομο Marfan είναι μια γενετική ασθένεια που οφείλεται στην ανωμαλία ενός γονιδίου του χρωμοσώματος 15. Ο καθένας από μας έχει δυο «αντίτυπα» αυτού του χρωμοσώματος, το ένα από τον πατέρα, το άλλο από την μητέρα. Αρκεί το ένα από τα δύο να είναι ανώμαλο για να εμφανιστεί η ασθένεια (κυριαρχούσα ασθένεια).

Ο γονέας δεν δίνει σε κάθε παιδί του παρά ένα μόνο χρωμόσωμα 15. Μπορεί να πρόκειται για το υγιές χρωμόσωμα ή για το αλλοιωμένο. Άρα υπάρχει μια πιθανότητα στις δυο το παιδί να κληρονομήσει το προβληματικό χρωμόσωμα και να έχει επομένως την ασθένεια Marfan. Με άλλα λόγια, ισχύει ένας κίνδυνος μετάδοσης κατά το 50 % για κάθε παιδί, όποιο και αν είναι το φύλο του και ανεξάρτητα από την κατάσταση των άλλων παιδιών (εάν είναι φορείς ή όχι).

Τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο Marfan (Loeys et al 2010) ενσωματώνουν πληροφορίες από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, του ατομικού ιατρικού ιστορικού, της κλινικής εξέτασης, και του ηχοκαρδιογραφήματος ή άλλες μορφές καρδιαγγειακής απεικόνισης. Τα χαρακτηριστικά, πλην της διεύρυνσης της αορτικής βαλβίδας ή της εκτοπίας, σταθμίζονται και ομαδο-ποιούνται για να παραχθεί μια **συστημική βαθμολογία** η οποία μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση. Σημειώνεται δε, δεδομένου της αυτοσωματικής διαταραχής ότι κυρίαρχη είναι η κληρονομικότητα.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό με σύνδρομο Marfan, η διάγνωση για ένα άτομο που μελετάται για πρώτη φορά γενετικά (propositus or proband) μπορεί να καθοριστεί με τέσσερα σενάρια:

- Διεύρυνση Αορτικής βαλβίδας (Z-score ≥ 2.0) και ένα από τα παρακάτω:
 - ο Εκτοπία

- Μια παραλλαγή παθογόνων *FBNI*
 - Ένα συστημικό σκορ ≥ 7
- Εκτοπία και η παθογόνα παραλλαγή ενός *FBNI* ήδη συνδέονται με την αορτική διεύρυνση

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το μέγεθος της αορτής πρέπει να τυποποιηθεί για την ηλικία και το μέγεθος του σώματος για την ακριβή ερμηνεία. Ένα Z-score ≥ 2.0 συνάγει μια τιμή ίση ή μεγαλύτερη από το 95ο εκατοστημόριο, ενώ ένα Z-score ≥ 3.0 συνάγει μια τιμή ίση ή μεγαλύτερη από το 99ο εκατοστημόριο. Παραπομπές και αριθμομηχανές για τον προσδιορισμό αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Ιδρύματος Μάρφαν (<http://www.marfan.org/dx/home>).

Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ευρήματα στο μοριακό γενετικό έλεγχο του *FBNI* συνάγει στην αιτιότητα της διάγνωσης του συνδρόμου Marfan.

- De novo μετάλλαξη (με αποδεδειγμένη την απουσία της νόσου σε γονείς) σε μία από τις ακόλουθες πέντε κατηγορίες:
 - Ανούσια μετάλλαξη.
 - Σε πλαίσιο ή εκτός πλαισίου διαγραφής / εισαγωγής.
 - Μετάλλαξη ματίσματος (*splice site mutation*) που αλλάζει την συναινετική αλληλουχία ματίσματος ή φαίνεται να μεταβάλλει το μάτισμα.
 - Παρανοηματική (μετάλλαξη με λάθος νόημα) μετάλλαξη που δημιουργεί ή καταστρέφει ένα κατάλοιπο κυστεΐνης.
 - Παρανοηματική μετάλλαξη (*missense mutation*) του γονιδίου που προσβάλλει συντηρημένα κατάλοιπα στον τομέα συναινετικής αλληλουχίας τύπου EGF (D / N) X (D / N) (E / Q) Xm (D / N) Xn (Y / F) (m και n αντιπροσωπεύουν μεταβλητούς αριθμούς καταλοίπων, D = ασπαρτικό οξύ, N = ασπαραγίνη, E = γλουταμικό οξύ, Q = γλουταμίνη, Y = τυροσίνη, F = φαινυλαλανίνη).
- Άλλες μεταλλάξεις:
 - Διαχωρισμός στην οικογένεια ή/και έλλειψη σε κάποιο από τα 400 εθνοτικά (*ethnically*) συμφωνημένα χρωμοσώματα ελέγχου.
 - Εάν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, η απουσία των 400 εθνοτικών συμφωνημένων χρωμοσώματων ελέγχου.
- Η ανάλυση σύνδεσης (*linkage analysis*) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συμπεράνουμε κληρονομικότητα μιας ασθένειας σχετιζόμενης με το αλληλόμορφο *FBNI*, εάν ο διαχωρισμός με την ασθένεια παρατηρείται για $n \geq 6$. Με δεδομένη της ευρείας διαθεσιμότητας και της υψηλής ευαισθησίας της αλληλουχίας του *FBNI*, αναμένεται ότι η χρήση αυτής της προσέγγισης θα είναι σπάνια.

Σε περίπτωση απουσίας χαρακτηριστικών γνωρισμάτων που διακρίνουν τα σύνδρομα Shprintzen-Goldberg και Loeys-Dietz, ή το αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos, μπορεί να υποδειχθεί βιοχημική εξέταση κολλαγόνου και / ή μοριακός γενετικός έλεγχος των *TGFBR1*, *TGFBR2*, *Smad3*, *TGFB2*, ή *COL3A*.

Δεδομένου του ότι πολλές εκφάνσεις του συνδρόμου Marfan μπορεί να προκύψουν με την ηλικία, δεν ενδείκνυται καθορισμός οριστικών εναλλακτικών διαγνώσεων σε άτομα ηλικίας κάτω των 20 που έχουν συμβατή, αλλά ανεπαρκή σωματική εκδήλωση του συνδρόμου Marfan. Σε αυτή την περίπτωση οι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση διαγνωστικών ενδεικτικών ονομασιών:

- Αν η συστημική βαθμολογία είναι < 7 ή/και υπάρχουν οριακές μετρήσεις στην αορτική βαλβίδα (Z-score < 3 και χωρίς την *FBNI* παθογόνα παραλλαγή), η χρήση του όρου

«μη ειδική διαταραχή του συνδετικού ιστού» προτείνεται μέχρι την παρακολούθηση και αξιολόγηση της διαστολής της αορτικής βαλβίδας με ηχοκαρδιογράφημα. (Z-score ≥ 3).

- Ο όρος «δυναμικό σύνδρομο Marfan» πρέπει να χρησιμοποιείται εάν οι παθογόνες παραλλαγές του *FBN1* προσδιορίζονται ως απλές ή οικογενείς (*familial*) υποθέσεις (όταν ένας φαινότυπος που εμφανίζεται σε περισσότερα από ένα μέλη της οικογένειας) αλλά το Z-score της αορτικής βαλβίδας είναι κάτω από 3, έως ότου η αορτή φτάσει αυτό το όριο.

2.5 Μοριακός γενετικός έλεγχος

Υπάρχουν μέθοδοι οι οποίες βασίζονται στον έλεγχο των πρωτεϊνών. Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος και οι παλμών-εκδίωξης (*pulse-chase*) ανάλυση της πρωτεΐνης fibrillin-1 εκφράζεται από καλλιεργημένους δερματικούς ινοβλάστες που μπορούν να ανιχνεύσουν ανωμαλίες στα περισσότερα δείγματα άτομων με σύνδρομο Marfan. Και οι δύο μέθοδοι απαιτούν εξειδικευμένα εργαστήρια με εμπειρία στην εκτέλεση των δοκιμών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός της αλληλουχίας του *FBN1* έχει προκύψει ως η προτιμώμενη μέθοδος για την μοριακή διάγνωση του συνδρόμου Marfan.

Το *FBN1* είναι το μόνο γονίδιο για το οποίο είναι γνωστό ότι οι παθογόνες παραλλαγές του προκαλούν το σύνδρομο Marfan. Ενώ ο Mizuguchi (2004) ανέφερε ταυτοποίηση των παραλλαγών στην *TGFBR2* σε άτομα με σύνδρομο Marfan (που ορίζεται ως σύνδρομο Marfan τύπου II), δεν παρατηρήθηκαν μια σειρά από διαπιστώσεις χαρακτηριστικό του συνδρόμου Marfan, συμπεριλαμβανομένων της εκτοπίας και της εμφανούς δολιχοστενομελίας (*dolichostenomelia* είναι μια ανθρώπινη κατάσταση στην οποία τα άκρα είναι ασυνήθιστα μακρά). Ο Loeys (2005) ανέφερε ετερόζυγα παραλλάγματα είτε *TGFBR1* ή *TGFBR2* σε ένα νέο σύνδρομο αορτικού ανευρύσματος (συνδρόμου Loeys-Dietz). Το σύνδρομο αυτό περιελάμβανε μερικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan (αραχνοδακτυλία, αορτικό ανεύρυσμα βαλβίδας, παραμόρφωση θωρακικής κοιλότητας, σκολίωση), αλλά και πολλά χαρακτηριστικά γνωρίσματα.

Σε γονοτυπικές αναλύσεις 93 ατόμων που παρουσιάζουν το κλασικό σύνδρομο Marfan εντοπίστηκαν 86 παθογόνες παραλλαγές *FBN1* (93%), ενώ καθένας από τους υπόλοιπους είχε παθογόνες παραλλαγές είτε *TGFBR1* ή *TGFBR2* (Loeys 2004, Loeys 2005). Για ορισμένα από αυτά τα άτομα έχει διαπιστωθεί μεταγενέστερα ότι έχουν διαγραφές *FBN1* (Bart Loeys). Ο Stheneur (2008) ανέφερε επιπλέον άτομα με μια παραλλαγή *TGFBR2* και κλινική διάγνωση του συνδρόμου Marfan. Τα δύο άτομα με μια παραλλαγή *TGFBR2* φέρεται να παρουσίασαν στοιχεία εκτοπίας, ένα εύρημα που δεν αναφέρθηκε σε άλλες ομάδες.

2.6 Κλινικές δοκιμές

2.6.1 Στρατηγική δοκιμών

Η επιβεβαίωση/ τεκμηρίωση της διάγνωσης σε έναν εξεταζόμενο του συνδρόμου Marfan βασίζεται σε κλινικά διαγνωστικά κριτήρια. Σημειώνεται δε ότι, η παρουσία παθογενούς παραλλαγής *FBN1* σχετίζεται με το σύνδρομο Marfan.

Μονόγονιδιακός έλεγχος: Η πιο κοινή στρατηγική για τη μοριακή διάγνωση ενός ατόμου που είναι ύποπτο ότι έχει σύνδρομο Marfan είναι η ανάλυση αλληλουχίας των εξωνίων και εσωνίων πλευρικών περιοχών που ακολουθείται από ανάλυση διαγραφής / αλληλοεπικάλυψη αν δεν προσδιορίζεται μια παθογόνος παραλλαγή.

Πολλαπλός γονιδιακός έλεγχος. Κλινικά εργαστήρια μπορούν να προσφέρουν ένα πολυγονιδιακό έλεγχο του συνδρόμου Marfan / συνδρόμου Loeys-Dietz / οικογενή ανευρύσματα θωρακικής αορτής και πίνακες διαχωρισμών (*dissections panel*) που περιλαμβάνουν FBN1, καθώς και μια σειρά άλλων γονιδίων που σχετίζονται με διαταραχές που περιλαμβάνουν ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής και διαχωριστικά ανευρύσματα (*dissections*). Αυτά τα πλαίσια διαφέρουν ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται και τα γονίδια που περιλαμβάνονται, έτσι, η ικανότητα ενός πίνακα για την ανίχνευση μιας παθογόνου παραλλαγής ή παθογόνων παραλλαγών ποικίλλει από άτομο σε άτομο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις μια ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση και μελέτες απεικόνισης θα οδηγούν σε μια συγκεκριμένη διάγνωση (ή υποσύνολο των διαγνώσεων) που παρουσιάζει την υψηλότερη πιθανότητα, και ως εκ τούτου θα πρέπει να επιδιωχθεί πρώτα μια μοριακή επιβεβαίωση. Λόγω της απουσίας τέτοιων υποθέσεων με γνώμονα τις δοκιμές, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εσφαλμένης ερμηνείας των παραλλαγών αμφιβόλου σημασίας, όταν εφαρμόζονται πίνακες πολλαπλών γονιδίων.

2.6.2 Γενετικά Σχετικές (Αλληλόμορφες) Διαταραχές

Άλλοι φαινότυποι που σχετίζονται με παθογόνες παραλλαγές του FBN1:

- Το σύνδρομο πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας (με ή χωρίς σκελετικές λειτουργίες).
- Ο φαινότυπος MAZA: μυωπία, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, οριακή και μη-προοδευτική διεύρυνση της αορτής, και μη ειδικά χαρακτηριστικά του δέρματος και σκελετού.
- Το κυρίαρχο αορτικό ανεύρυσμα με άλλα υπο-διαγνωστικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan.
- Οι επικρατούσες ή απομονωμένες σκελετικές λειτουργίες του συνδρόμου Marfan.
- Η οικογενής (*familial*) εκτοπία φακού, συνδέει την περιοχή των ματιών και των σκελετικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου.
- Το σύνδρομο Shprintzen-Goldberg, συσχετίζει πολλά σκελετικά ευρήματα του συνδρόμου Marfan με τον οφθαλμικό υπερτελορισμό (*ocular hypertelorism*), κρανιοσυνοστέωση, άλλες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και νοητική εξασθένηση. Αν και μπορεί να φανεί διεύρυνση της αορτικής βαλβίδας, είναι σπανιότερη και ηπιότερη από ό,τι στο σύνδρομο Marfan και το σύνδρομο Loeys-Dietz. Δύο άτομα με ευρήματα συμβατά με αυτή τη διάγνωση έχει αποδειχθεί ότι έχουν παθογόνες παραλλαγές της FBN1 (Sood et al 1996, Kosaki et al 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι, οι δύο παθογόνες παραλλαγές βρίσκονται σε στενή φυσική εγγύτητα (p.Cys1223Tyr και p.Cys1221Tyr), υποδηλώνουν μια πιθανή συσχέτιση φαινοτύπου-γονοτύπου. Υπάρχει τεκμηριωμένη ετερογένεια γενετικού τύπου, με πολλά προσβεβλημένα άτομα να φαίνεται να μην έχουν παθογόνο παραλλαγή της FBN1 (Robinson et al 2005).
- Το αυτοσωματικό κυρίαρχο σύνδρομο Weill-Marchesani, περιλαμβάνει εκτοπία στο πλαίσιο της μικροσφαιροφακίας (*microspherophakia*), κοντό ανάστημα, βραχυδακτυλία, και η απουσία των αγγειακών εκδηλώσεων του συνδρόμου Marfan (Faivre 2003)

- Το σύνδρομο άκαμπτου δέρματος. Σε τέσσερις οικογένειες οι οποίες δείχνουν αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα της συγγενούς σκληροδερμίας διαπιστώθηκε ότι φιλοξενούν ετερόζυγες εσφαλμένες νοηματικές μεταλλάξεις στο τέταρτο τομέα της 8-κυστεΐνης της fibrillin-1 που κωδικοποιείται από το εξόνιο 38 του FBN1 (Loeys et al 2010β). Αυτός είναι ο μοναδικός τομέας της fibrillin-1 που κωδικοποιεί RGD ακολουθία που προκαλεί προσκόλληση κυττάρου μέσω ιντεγκρίνης δέσμευσης. Τα άτομα με σύνδρομο άκαμπτου δέρματος είναι σχετικά βραχύσωμοι και δεν παρουσιάζουν φαινοτυπικά εκδηλώσεις του συνδρόμου Marfan.

Η Geleophysic δυσπλασία-2 και η ακρομικρική (αργή ανάπτυξη με την πάροδο του χρόνου που οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα) δυσπλασία, σχετίζονται με σκελετική δυσπλασία που προκλήθηκαν από ετερόζυγες παθογόνες παραλλαγές της πέμπτης 8-κυστεΐνης περιοχής της fibrillin-1 (Le Goff et al 2011).

2.6.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Όπως αναφέρθηκε χαρακτηριστικά και πιο πάνω το σύνδρομο Marfan είναι μια συστημική διαταραχή του συνδετικού ιστού με έναν υψηλό βαθμό κλινικής μεταβλητότητας όπως έχει επανεξεταστεί από τους Judge & Dietz (2005). Οι κύριες εκδηλώσεις αφορούν το οφθαλμικό, σκελετικό, και καρδιαγγειακό σύστημα. Η FBN1 παθογόνων παραλλαγών συνδέεται με μια ευρεία φαινοτυπική συνέχεια, που κυμαίνεται από μεμονωμένα χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan σε νεογνική παρουσίαση από σοβαρή και ταχέως εξελισσόμενη νόσο σε πολλαπλά οργανικά συστήματα. Η διάγνωση του συνδρόμου Marfan ορίζεται κλινικά και δεν περιέχει όλα αυτό το φάσμα, ιδιαίτερα των ελαφρύτερων φαινοτύπων επικάλυψης. Κατά γενικό κανόνα, οι συνθήκες τρέχουν εντός των οικογενειών, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο γονότυπος FBN1 είναι ο κυρίαρχος καθοριστικός παράγοντας του φαινοτύπου.

- I. **Μάτι.** Η μυωπία είναι το πιο κοινό οφθαλμικό χαρακτηριστικό και συχνά εξελίσσεται γρήγορα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Μετατόπιση του φακού από το κέντρο της κόρης (εκτοπία) είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου Marfan, αλλά παρατηρείται μόνο σε περίπου 60% των προσβεβλημένων ατόμων. Αυτή η διαπίστωση είναι πλέον αξιόπιστη διάγνωση με εξέταση με σχισμοειδή λυχνία (*slit-lamp*) μετά από μέγιστη διαστολή της κόρης. Η σφαίρα συνήθως επιμηκύνεται και ο κερατοειδής χιτώνας μπορεί να είναι επίπεδος. Τα άτομα με σύνδρομο Marfan βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, γλαύκωμα, και πρόωρο σχηματισμό καταρράκτη. Τις περισσότερες φορές μπορούν να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα όρασης του συνδρόμου Marfan με τη χρήση γυαλιών. Άλλα προβλήματα μπορούν να μετριασθούν με τη χρήση χειρουργικών τεχνικών, συμπεριλαμβανομένης της εμφύτευσης τεχνητών φακών.
- II. **Σκελετός.** Το σκελετικό σύστημα χαρακτηρίζεται από υπερβολική γραμμική ανάπτυξη των μακριών οστών και χαλάρωση των συνδέσμων. Τα άκρα είναι δυσανάλογα μακρά για το μέγεθος του κορμού (*dolichostenomelia*). Η υπερανάπτυξη των πλευρών μπορεί να ωθήσει το στέρνο εντός (*pectus excavatum*) ή εκτός (*pectus carinatum*). Η σκολίωση είναι επίσης συχνή και μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή και προοδευτική. Ο συνδυασμός της υπερανάπτυξης των οστών και των χαλαρών αρθρώσεων οδηγεί στον χαρακτηριστικό αντίχειρα και στα σημάδια στον καρπό. Ακόμη η προς τα μέσα περιστροφή της έσω πλευράς του αστραγάλου μπορεί να οδηγήσει σε πλατυποδία. Κατά παράδοξο τρόπο, ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη κινητικότητα των αρθρώσεων, ιδιαίτερα του αγκώνα και μπορούν να έχουν μια υπερβολική καμάρα στο πόδι (*ιπποποδία*). Η κοτύλη (*acetabulum*) μπορεί να είναι ασυνήθιστα βαθιά και να εμφανίσει ταχύτερη διάβρωση

(κοτυλιαία προώθησης). Όλα τα σκελετικά ευρήματα μπορούν να αναπτυχθούν σε μικρά παιδιά και τείνουν να προχωρήσουν κατά τη διάρκεια περιόδων ραγδαίας ανάπτυξης. Τα χαρακτηριστικά του προσώπου περιλαμβάνουν ένα μακρύ και λεπτό πρόσωπο με βαθύ σύνολο ματιών (ενόφθαλμο), καθοδική κλίση των μεσοβλεφάρων σχισμών, επίπεδα οστά στα μάγουλα (υποπλασία ζυγωματικών), και ένα μικρό και μειούμενο σαγόι (μικρογναθία, βραχυγενία). Ο ουρανίσκος μπορεί να είναι εξαιρετικά τοξωτός και στενός, και συχνά συνδέεται με συνωστισμό των δοντιών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα άτομα με σύνδρομο MFS δεν είναι απαραίτητως ψηλά κατά τα πρότυπα του πληθυσμού, αλλά είναι ψηλότεροι από ό, τι προβλέπεται από το γενετικό τους ιστορικό (με εξαίρεση την παθολογία παραλλαγή FBN1) (Erkula 2002)

- III. **Καρδιαγγειακό.** Οι κύριες πηγές νοσηρότητας και πρόωρης θνησιμότητας αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν, διαστολή της αορτής στο επίπεδο των ιγμορείων της διαδικασίας Valsalva, μια προδιάθεση για αορτική ρήξη και θραύση, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (MVP) με ή χωρίς παλινδρόμηση, πρόπτωση της τριγλώχινας βαλβίδας, και τη διεύρυνση της πνευμονικής αρτηρίας. Η αορτική διαστολή στο σύνδρομο Marfan τείνει να εξελιχθεί με τον καιρό. Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει κατακερματισμό των ελαστικών ινών, απώλεια περιεκτικότητας σε ελαστίνη, και τη συσσώρευση άμορφων συστατικών της μήτρας στα μέσα της αορτής. Αυτή η εικόνα από «κυστική έσω νέκρωση» δεν κάνει διαχωρισμό του συνδρόμου Marfan από άλλες αιτίες του αορτικού ανευρύσματος. Στους ενήλικες, ένας σημαντικός κίνδυνος αορτικού διαχωρισμού ή θραύσης συμβαίνει όταν η μέγιστη διάσταση της φτάνει περίπου τα 5 εκατοστά. Η έναρξη και ο ρυθμός εξέλιξης της αορτικής διαστολής είναι ιδιαίτερα μεταβλητός. Ο διαχωρισμός της αορτής είναι εξαιρετικά σπάνιος στην πρώιμη παιδική ηλικία. Όσο ένα ανεύρυσμα διευρύνεται, ο αορτικός δακτύλιος μπορεί να τεντωθεί, οδηγώντας σε δευτερογενή ανεπάρκεια αορτής. Η βαλβιδική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε υπερογκαιμία με δευτερογενή διαστολή της αριστερής κοιλίας και ανεπάρκεια. Πράγματι, η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (MVP) με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι η κύρια αιτία της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, και είναι η κορυφαία ένδειξη για καρδιαγγειακή χειρουργική σε μικρά παιδιά με σοβαρό σύνδρομο Marfan. Η πλειοψηφία των ατόμων με σύνδρομο Marfan και MVP έχουν ένα ανεκτό βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας που δείχνει αργή, ενδεχομένως, εξέλιξη με την ηλικία. Από πρόσφατη μελέτη 50 ατόμων με σύνδρομο Marfan εντοπίστηκε διευρυμένη πνευμονική αρτηριακή βαλβίδα στο 74% των ατόμων (Nollen & Mulder 2004). Με την κατάλληλη διαχείριση των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων, το προσδόκιμο ζωής ενός ατόμου με σύνδρομο Marfan προσεγγίζει αυτό του γενικού πληθυσμού.
- IV. **Σκληρά μήνιγγα.** Τέντωμα του νωτιαίου σάκου στην περιοχή οσφυοϊεράς (εκτασία σκληράς μήνιγγας) μπορεί να οδηγήσει σε διάβρωση των οστών και εγκλωβισμό νεύρων. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οσφυαλγία, εγγύτερο άλγος του κάτω άκρου, αδυναμία και μούδιασμα πάνω και κάτω από τα γόνατα, και των γεννητικών οργάνων/ορθικός πόνος.
- V. **Δέρμα.** Εκδηλώσεις στο δέρμα και του καλυπτήριου οργάνου περιλαμβάνει κοίλες και ραγάδες δέρματος (ραβδώσεις του δέρματος). που αποδεικνύουν ότι έχουν σπανιότητα μυϊκότητας και τα αποθέματα λίπους παρά την προσήκουσα πρόσληψη θερμίδων.

- VI. **Πομφόλυγες** του πνεύμονα μπορούν να αναπτυχθούν, ιδιαίτερα των άνω λοβών, και μπορεί να προδιαθέσει εμφάνιση αυτόματου πνευμοθώρακα. (Giske 2003)
- VII. **Η εγκυμοσύνη** μπορεί να είναι επικίνδυνη για τις γυναίκες με σύνδρομο Marfan, ειδικά αν η αορτική βαλβίδα υπερβαίνει τα 4 cm. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν την ταχεία εξέλιξη της διεύρυνσης της αορτικής βαλβίδας και ο διαχωρισμός της αορτής ή ρήξη αυτής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και της λοχείας.
- VIII. **Εικόνα του εαυτού τους.** Η συντριπτική πλειοψηφία των προσβεβλημένων ατόμων ηλικίας άνω των 13 χρόνων αναφέρουν μια θετική γενική εικόνα του εαυτού τους(De Bie 2004).
- IX. **Οι μαθησιακές δυσκολίες** και/ή υπερδραστηριότητα έχουν προταθεί ως μια σπάνια εκδήλωση του συνδρόμου Marfan, αλλά μπορεί απλώς να συμβεί σε αυτό το πλαίσιο σε μία συχνότητα που παρατηρήθηκε στο σύνολο του πληθυσμού.

2.6.4 Συσχέτιση γενότυπου - φαινότυπου

Υπάρχουν λίγες συσχετίσεις γονοτύπου-φαινοτύπου στο σύνδρομο Marfan, κανένας δεν είναι οριστικός (Dietz & Pyeritz,2001). Η ταυτοποίηση μιας παθογόνου παραλλαγής σε έναν ανιχνευόμενο δεν έχει επομένως ιδιαίτερη προγνωστική αξία και δεν έχει αποδεδειγμένο ότι χρήζει μεμονωμένης διαχείρισης.

Ακολουθούν κάποιες γενικεύσεις:

- Τα περισσότερα άτομα με την πιο σοβαρή και ταχέως εξελισσόμενη μορφή του συνδρόμου Marfan, έχουν μεταβολές στο κεντρικό τμήμα του γονιδίου μεταξύ εξονίων 24 και 32. Πρέπει να τονιστεί ότι κάποια άτομα με αυτήν την σοβαρή εμφάνιση δεν είχαν αναγνωρίσιμες παθογόνες παραλλαγές σε αυτή την περιοχή, και ότι πολλά άλλα άτομα με παθογόνες παραλλαγές σε αυτή την περιοχή έχουν κλασική ή ακόμη και ήπια παρουσίαση του συνδρόμου Marfan.
- Κατά γενικό κανόνα, οι μεταλλάξεις που προκαλούν την απώλεια ή το κέρδος της κεντρικής αλληλουχίας της κωδικοποίησης σε πλαίσιο με διαγραφές, προσθήκες, ή σφάλματα ματίσματος σχετίζονται με πιο σοβαρή μορφή της νόσου.
- Οι παθογόνες παραλλαγές που δημιουργούν ένα πρόωρο κωδικόνιο τερματισμού και οδηγούν σε ταχεία αποδόμηση των μεταλλαγμένων μεταγραφών που μπορεί να συσχετιστούν με ήπιες συνθήκες που μπορεί να αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο Marfan. Το κλασσικό σύνδρομο Marfan μπορεί επίσης να προκύψει από παραλλαγές που δημιουργεί ένα πρόωρο κωδικόνιο τερματισμού.
- Η υποκατάσταση αμινοξέων με διαισθητική λειτουργική σημασία, όπως των κυστεϊνών που συμμετέχουν σε ενδομοριακούς δεσμούς και των καταλοιπίων που καθορίζουν τη συγγένεια του παράγοντα επιδερμικής ανάπτυξης, τείνει να προκαλεί σύνδρομο Marfan κυμαινόμενης σοβαρότητας.
- Η υποκατάσταση υπολειμμάτων χωρίς προφανή λειτουργική σημασία μπορεί να είναι φαινοτυπικά ουδέτερη ή μπορεί να προκαλέσει ήπιες παρουσιάσεις ασθενειών όπως το σύνδρομο πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας.

2.7 Ονοματολογία/Nomenclature

«Νεογνικό σύνδρομο Marfan». Αν και πολλοί έχουν υιοθετήσει τη χρήση του όρου «νεογνικό σύνδρομο Marfan» για να περιγράψει την παλαιότερη και πιο σοβαρή παρουσίαση

του συνδρόμου Marfan, στην πραγματικότητα, ο όρος αυτός δεν αντιπροσωπεύει επαρκώς ένα διακεκριμένο υποσύνολο των ατόμων με πραγματικά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η χρησιμοποίησή του θα πρέπει να εγκαταλειφθεί. Οι όροι «πρώιμη έναρξη» και «ταχέως προοδευτική» είναι επαρκής για να περιγράψουν την πορεία της ασθένειας σε αυτά τα παιδιά.

Το σύνδρομο Loeys-Dietz. Παρά το γεγονός ότι Mizuguchi (2004) ανέφερε ταυτοποίηση των παθογόνων παραλλαγών σε TGFBR2 σε άτομα με «σύνδρομο Marfan τύπου 2», όμως μια σειρά από χαρακτηριστικά ευρήματα, συμπεριλαμβανομένου εκτοπίας του κρυσταλλοειδούς φακού και εμφανή δολιχοστενομελία, δεν παρατηρήθηκαν. Ο Loeys (2005) στη συνέχεια ανέφερε ετερόζυγες παθογόνες παραλλαγές είτε TGFBR1 ή TGFBR2 σε ένα νέο σύνδρομο αορτικού ανευρύσματος (σύνδρομο Loeys-Dietz), που περιελάμβανε μερικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan (αραχνοδακτυλία, ανευρύσματα της κοιλιακής αορτικής βαλβίδας, θωρακική δυσμορφία, σκολίωση, εκτασία της σκληράς μήνιγγας, και αλλά πολλά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

Σε μεταγενέστερη αναφορά του, ο Loeys (2006) περιγράφει άτομα με μεταλλάξεις TGFBR1 ή TGFBR2 που δεν είχαν τις τυπικές κρανιοπροσωπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Loeys-Dietz, αλλά είχαν πολλά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan (π.χ εύκολο μελάνιασμα, δυστροφικές ουλές, αστάθεια αυχενικής μοίρας, δυσμορφία του κάτω άκρου, και / ή αρτηριακή συστροφή).

Σύμφωνα με την εμπειρία των συγγραφέων όσο και των άλλων, άτομα με παθογόνους παραλλαγές TGFBR1 ή TGFBR2 δείχνουν συνήθως μια τάση διάχυτης και επιθετικής αγγειακής νόσου, με ρήξη αγγείων στις νεαρές ηλικίες και μικρές διαστάσεις αγγείων. Λαμβάνοντας υπόψη τις σημαντικές διαφορές στην απόδοση των αγγείων και τον κίνδυνο για άλλες εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή, η ονομασία «σύνδρομο Loeys-Dietz παρέχει καλύτερη ενημέρωση των ασθενών και των ιατρών για την αναγκαιότητα εξατομικευμένης συμβουλευτικής και διαχείρισης του συνδρόμου αντί της χρήσης του όρου «σύνδρομο Marfan τύπου 2».

2.8 Άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού

Το σύνδρομο Marfan παρουσιάζει περιορισμένη επικάλυψη με άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

- **Συγγενής Συμβατική Αραχνοδακτυλία (CCA)** είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από Marfan, όπως η εμφάνιση μακριών, λεπτών δαχτύλων χεριών και ποδιών. Η κατάσταση αυτή προκαλείται από ετερόζυγες παθογόνες παραλλαγές σε FBN2 (που κωδικοποιεί fibrillin-2). Τα περισσότερα άτομα που έχουν επηρεαστεί έχουν «τσαλακωμένα» αυτιά, με διπλωμένο τον άνω έλικα, και έχουν συσπάσεις των γονάτων και των αστραγάλων κατά τη γέννηση, που συνήθως βελτιώνονται με το χρόνο. Οι εγγύς (*proximal*) μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις έχουν επίσης συσπάσεις κάμψης (δηλαδή, *camptodactyly*), όπως κάνουν τα δάχτυλα των ποδιών. Η κύφωση/σκολίωση, που εμφανίζεται στο ήμισυ περίπου των επηρεαζομένων ατόμων, αρχίζει ήδη από την νηπιακή ηλικία και είναι προοδευτική. Η πλειονότητα των προσβεβλημένων ατόμων παρουσιάζουν μυϊκή υποπλασία. Η ήπια διαστολή της αορτής είναι σπάνια προς το παρόν. Έχουν παρατηρηθεί νήπια με σπάνια σοβαρή/θανατηφόρα μορφή που χαρακτηρίζεται από πολλαπλές καρδιαγγειακές και γαστρεντερικές ανωμαλίες, πέραν των τυπικών σκελετικών ευρημάτων.

- **Η οικογενής θωρακική αορτή και αορτικού διαχωρισμού (TAAD)** είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη καρδιαγγειακή διαταραχή χωρίς άλλες φαινοτυπικές εκφάνσεις. Η αορτική νόσος που παρατηρείται είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στο σύνδρομο Marfan και περιλαμβάνει διαστολή της αορτής και ανατομές είτε στο επίπεδο των κόλπων του Valsalva είτε της αύξουσας θωρακικής αορτής.
 - Με την οικογενή TAAD σχετίζονται TGFBR2, TGFBR1, MYH11, ACTA2, MYLK, Smad3 και δύο γενετικοί τόποι σε άλλα χρωμοσώματα, AAT1 (FAA1) και AAT2 (TAAD1).
 - Φαίνεται ότι σε ορισμένες οικογένειες ένα μικρό υποσύνολο των παθογόνων παραλλαγών TGFBR2 ενδέχεται να συσχετίζονται με κυρίαρχη αγγειακή νόσο εν απουσία εμφανών στοιχείων του συνδρόμου Loeys-Dietz. Ωστόσο, ορισμένα άτομα με μια παθογόνο παραλλαγή TGFBR2 έχουν τα χαρακτηριστικά μιας συστημικής διαταραχής του συνδετικού ιστού, και ορισμένες παθογόνες παραλλαγές TGFBR2 που σχετίζονται με TAAD έχουν παρατηρηθεί στο κλασικό σύνδρομο Loeys-Dietz.
- **Το σύνδρομο Ehlers-Danlos (EDS)** είναι μια ομάδα διαταραχών που έχει υπερκινητικότητα των αρθρώσεων ως κοινό χαρακτηριστικό.
 - Το **EDS, κλασσικού τύπου** είναι αυτοσωματική κυρίαρχη και χαρακτηρίζεται από υπερέκταση (hyperextensibility) του δέρματος, μη φυσιολογική επούλωση τραυμάτων, λεία, βελούδινη επιδερμίδα, και υπερκινητικότητα των αρθρώσεων. Περίπου το 50% των ατόμων με κλασικό EDS έχουν μια αναγνωρίσιμη παθογόνο παραλλαγή *COL5A1* ή *COL5A2*.
 - Το **EDS, κυφωσκολιοτικής μορφής** (παλαιότερα γνωστή ως EDS VI) είναι μια αυτοσωματική εκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εύθρυπτα, υπερεκτασιμότητα δέρματος, λεπτά σημάδια και εύκολους μώλωπες και από γενικευμένη χαλαρότητα των αρθρώσεων, Επίσης χαρακτηρίζεται, από σοβαρή μυϊκή υποτονία. κατά τη γέννηση, προοδευτική σκολίωση, παρουσιάζοντας στη γέννηση ή εντός του πρώτου έτους της ζωής, και ευπάθεια του σκληρού χιτώνα με αυξημένο κίνδυνο ρήξης της σφαίρας. Τα επηρεασμένα άτομα έχουν φυσιολογική νοημοσύνη, και ο κύκλος ζωής πιθανόν να είναι φυσιολογικός, αλλά διατρέχουν κίνδυνο ρήξης των μεσαίων αρτηριών και αναπνευστικής δυσλειτουργίας αν η κυφωσκολίωση είναι σοβαρή. Η κυφωσκολιοτική (kyphoscoliotic) μορφή προκαλείται από ανεπαρκή δραστηριότητα των ενζύμων προκολλαγόνου-λυσίνη, 2-οξογλουταρικό 5-διοξυγενάσης 1 (PLOD1: λυσυλ υδροξυλάσης 1).
 - Το **EDS, αγγειακού τύπου** (παλαιότερα γνωστό ως EDS IV) είναι μία αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χαλαρότητα των αρθρώσεων (συχνά περιορίζεται σε μικρές αρθρώσεις), διαφανές δέρμα με ευδιάκριτες τις υποκείμενες φλέβες, εύκολο μελάνιασμα, πλατιές και δυστροφικές ουλές, χαρακτηριστικό προσωπίο (προεξέχοντα μάτια και μια σφιχτή ή "πιεσμένη" εμφάνιση), ρήξη οργάνων (σπλήνας, εντέρου, κυοφορούσας μήτρας), τάση για ανεύρυσμα και/ή διαχωρισμό οποιασδήποτε μεσαίας έως μεγάλης μυϊκής αρτηρίας σε όλο το σώμα. Σε αντίθεση με το σύνδρομο Marfan, δεν υπάρχει ιδιαίτερη τάση για εμπλοκή της αορτικής βαλβίδας, αν και δεν απαλλάσσεται από τον κίνδυνο. Οι ιστοί

μπορεί να είναι εξαιρετικά εύθραπτη, που συμβάλλει πολλές φορές σε χειρουργική καταστροφή. Η διάγνωση του EDS, αγγειακού τύπου βασίζεται σε κλινικά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με προσδιορισμό μιας παθογόνου παραλλαγής COL3A1, το μόνο γονίδιο στο οποίο η μετάλλαξη είναι γνωστή ότι προκαλεί EDS, αγγειακού τύπου. Ανάλυση των κολλαγόνων που παράγονται από καλλιεργημένους ινοβλάστες από πάσχοντα άτομα μπορεί να καταδείξει ανωμαλίες στην παραγωγή προκολλαγόνου τύπου III, ενδοκυτταρική παρακράτηση, μειωμένη έκκριση, και/ή αλλοιωμένη κινητικότητα σε κύτταρα από μερικούς ανθρώπους στους οποίους δεν ανιχνεύτηκε μετάλλαξη με γονιδιωματική αλληλούχιση.

- **Η ομοκυστινουρία** είναι μια αυτοσωμική εκφυλιστική διαταραχή που προκαλείται από έλλειψη β-συνθάση (β-synthase) κυσταθειονίνης που προκύπτει από παθογόνες παραλλαγές CBS. Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από διανοητική αναπηρία, εκτοπία, σοβαρή μυωπία, σκελετικές ανωμαλίες (όπως υπερβολικό ύψος και το μήκος των άκρων) και μια τάση για ενδαγγειακή θρόμβωση και θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η αλληλοκάλυψη (*overlap*) με το σύνδρομο Marfan μπορεί να είναι εκτεταμένη και περιλαμβάνει ασθενικό σώμα (μακρύ και αδύνατο), θωρακική παραμόρφωση, σκολίωση, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, ιδιαίτερα τοξωτό ουρανίσκο, κήλη, και εκτοπία. Θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή του ασθενούς. Περίπου το ήμισυ των προσβεβλημένων ατόμων ανταποκρίνονται στις φαρμακολογικές δόσεις της βιταμίνης B6, τονίζοντας την ανάγκη να λαμβάνεται υπόψη η διάγνωση.
- **Το σύνδρομο Stickler** μπορεί να περιλαμβάνει οφθαλμικές διαπιστώσεις μυωπίας, καταρράκτη και αποκολλήσεως του αμφιβληστροειδούς, απώλεια ακοής, που είναι αμφοτερά αγώγιμα (*conductive*) και νευροαισθητήρια, (*sensorineural*), μεσοπροσωπική υποπλασία και λυκόστομα (είτε μόνο του είτε ως μέρος της αλληλουχίας Robin), και ήπια σπονδυλοεπιφυσική δυσπλασία ή/και πρόιμη αρθρίτιδα. Η διάγνωση του συνδρόμου Stickler είναι κυρίως κλινική. Το σύνδρομο Stickler προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια COL2A1, COL11A1, ή COL11A2 κληροδοτείται κατά τρόπο αυτοσωμικής επικράτησης και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο από μεταλλάξεις στο γονίδιο COL9A1 ή COL9A2
- **Το σύνδρομο Fragile X** είναι μια διαταραχή φυλοσύνδετης κληρονομικότητας (X-linked) που χαρακτηρίζεται από μέτρια νοητική υστέρηση σε προσβεβλημένους άνδρες και ήπια νοητική αναπηρία στις προσβεβλημένες γυναίκες. Οι άνδρες ενδέχεται να έχουν μια χαρακτηριστική εμφάνιση (μεγάλο κεφάλι, μακρύ πρόσωπο, εξέχων μέτωπο και πηγούνι, πεταχτά αυτιά) και κλινικά ευρήματα του συνδετικού ιστού (χαλαρότητα των αρθρώσεων), που υποδηλώνουν το φαινότυπο του συνδρόμου Marfan. Έχουν επίσης μεγάλους όρχεις (postpubertally) και εμφανίζουν διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού. Περισσότερο από το 99% των ατόμων με το σύνδρομο **Fragile X** έχουν μια πλήρη μετάλλαξη του FMR1 που προκαλείται από την αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων του τρινουκλεοτιδίου CGG (> 200 τυπικά) συνοδευόμενη από ανώμαλη μεθυλίωση του FMR1.

2.9 Έρευνα και Θεραπείες

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα του συνδρόμου Marfan κατέδειξαν υπερβολική ενεργοποίηση και σηματοδότηση του αυξητικού παράγοντα TGF-β. Η συστηματική χορήγηση των ανταγωνιστών TGF-β μπορεί να μετριάσει ή να αποτρέψει πολλές εκδηλώσεις της νόσου fibrillin-1. Τα ποντίκια με ανεπάρκεια παρουσιάζουν εκτός των άλλων, σκελετική μυοπάθεια, ασθένεια μυξοιδηματικής (myxomatous) βαλβίδας και ανεύρυσμα αορτής. Η λοσαρτάνη, είναι ένας αναστολέας τύπου 1 των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, που μπορεί επίσης να μειώσει την σηματοδότηση της πρωτεΐνης TGF-β. Αυτό το αποτέλεσμα συνεργεί τόσο με μείωση της αιμοδυναμικής καταπόνησης, όσο και του ανταγωνισμού των TGFβ σημάτων στο αγγειακό τοίχωμα. Μια μικρή μελέτη έδειξε ότι, η χρήση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, όπως η λοσαρτάνη, είναι κάτω από εντατική έρευνα, λόγω της δραματικής προστασίας έναντι αορτικών αυξήσεων που παρατηρήθηκε σε δοκιμές σε ποντίκια. Πολλαπλές κλινικές μελέτες ,με προοπτική, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός των β-αποκλειστών και της λοσαρτάνης παρέχει την καλύτερη προστασία κατά της αύξησης της αορτικής βαλβίδας σε σχέση με τη χρήση β-αναστολέων μόνη της, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με MFS (Chiu 2013, Groenink 2013, Pees 2013). Κλείνοντας αξίζει να αναφερθεί ότι μια μεγάλη πολυκεντρική κλινική δοκιμή για τη χρήση λοσαρτάνης έναντι ατενολόλης στο σύνδρομο Marfan, βρίσκεται σε εξέλιξη στις Ηνωμένες Πολιτείες (Lacro 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Δημογραφικά και Κοινωνικοοικονομικά δεδομένα για το MFS

3.1 Εισαγωγή

Η Eurordis στην έρευνα της για το Eurordiscare3 απεύθυνε πρόσκληση για συμμετοχή προς όλους τους συλλόγους ασθενών και ενώσεων, που έχουν την έδρα τους σε ευρωπαϊκές χώρες και είναι μέλη της. Οι προσκλήσεις ως κύριο στόχο είχαν τις χώρες εκείνες που εκπροσωπούν τις παθήσεις για το Eurordiscare3. Θα πρέπει να τονιστεί δε ότι όσοι έλαβαν μέρος σε αυτή την έρευνα, μέλη ενώσεων και σύλλογοι, η συμμετοχή τους ήταν εθελοντική. Έτσι είναι φυσικό επόμενο να υπάρχουν διαφορές, τόσο στη συμμετοχή των χωρών όσο και στο μέγεθος των κοινωνιών από κάθε πάθηση. Πιο συγκεκριμένα για το MFS που εξετάζεται, συμμετείχαν οκτώ χώρες με συνολικό δείγμα 418 ατόμων

ΧΩΡΑ	N	%
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	2	0,48%
ΔΑΝΙΑ	4	0,72%
ΙΤΑΛΙΑ	38	9,11%
ΕΛΒΕΤΙΑ	39	9,35%
ΙΣΠΑΝΙΑ	44	10,55%
ΒΕΛΓΙΟ	54	12,95%
ΣΟΥΗΔΙΑ	89	21,34%
ΓΑΛΛΙΑ	148	35,49%
Σύνολο	418	100,00%

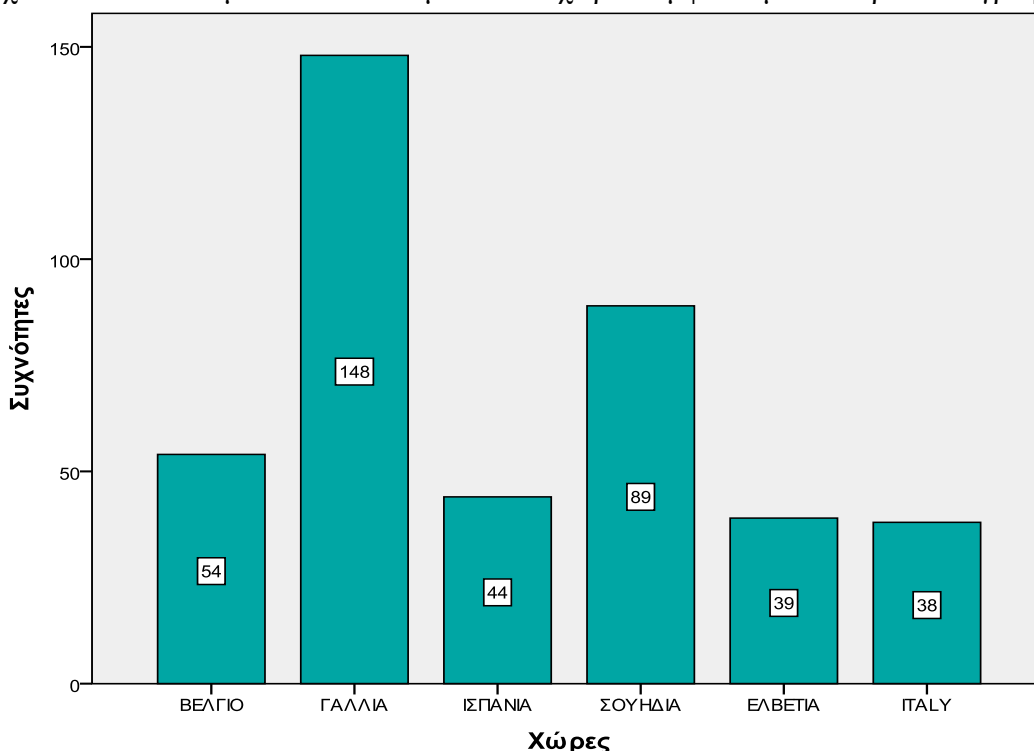
Πίνακας 3.1: Ασθενείς με MFS ανά χώρα που συμμετείχε στην έρευνα

Σε περιπτώσεις όπου δεν συμμετείχαν στην έρευνα οργανώσεις αντίστοιχες γιατί δεν υπήρχαν, η εκπροσώπηση των χωρών έγινε από επαγγελματίες υγείας και οργανώσεις μέλη της Eurordis για το MFS. Ειδικότερα οι επαγγελματίες υγείας και οργανώσεις που έλαβαν μέρος σε ολόκληρη την έρευνα, της Eurordis, EurordisCare3 ήταν:

- ❖ Βέλγιο: Association Belge du Syndrome de Marfan
- ❖ Δανία: Landsforeningen for Marfan Syndrom
- ❖ Γαλλία: Association Française du Syndrome de Marfan
- ❖ Ιταλία: Associazione Italiana per la lotta alla sindrome di Marfan e patologie correlate
- ❖ Λουξεμβούργο: ALAN asbl. & Groupe de travail maladies rares
- ❖ Ισπανία: Asociación de Afectados Síndrome de Marfan (SIMA).(συμπεριλαμβάνεται και η Καταλωνία.)
- ❖ Σουηδία : Svenska Marfan föreningen
- ❖ Ελβετία: Marfan Foundation SWI (Marfan Stiftung Schweiz).

3.2 Ανάλυση ανά χώρα

Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά οκτώ χώρες με 418 συμμετοχές οικογενειών που έχουν έναν νοσούντα με σύνδρομο Marfan.. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό συμμετοχής είναι η Γαλλία με 35,49%, ενώ η μικρότερη συμμετοχή προέρχεται από τις χώρες του Λουξεμβούργου και της Δανίας με 0,48% και 0,72% αντίστοιχα. Οπότε κρίνεται λογικό, λόγω των μικρών συχνοτήτων της Δανίας και του Λουξεμβούργου, να μην χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα αυτά στην ανάλυση περαιτέρω. Ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών με MFS κατανέμεται ανά χώρα σύμφωνα με το παρακάτω γράφημα:



Γράφημα 3.1: Κατανομή των συμμετεχόντων ασθενών με MFS, ανά χώρα

Ένα θέμα πολύ σημαντικό για την πορεία της ασθένειας είναι τις έγκαιρης διάγνωσης. Καθώς η παρούσα έρευνα θίγει ξανά τη ζήτηση αυτό, που είχε ευρέως εξετασθεί στην προηγούμενη έρευνα *eyrordicare2* «Έγκαιρη διάγνωση των Σπάνιων Ασθενειών»

3.2.1 Βέλγιο

Το Βέλγιο συμμετέχει με 54 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό σχεδόν το 13% (12,95%) επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή στις χώρες αυτή υποστηρίχθηκε από τη Βελγική ένωση του συνδρόμου Marfan (Association Belge du Syndrome de Marfan). Ιδρύθηκε το 1999 από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Η ABSM είναι το αποκορύφωμα μιας μακράς διαδικασίας που άρχισε το 1983 από την Πρόεδρό της Yvonne Jousten μετά την διάγνωση της νόσου στο σύζυγο και τον γιο της, ηλικίας μόλις 3 ετών.

3.2.2 Γαλλία

Η Γαλλία συμμετέχει με 148 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό σχεδόν το 35,5(35,49) επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή της χώρας αυτή υποστηρίχθηκε από

τη Γαλλική ένωση του συνδρόμου Marfan (Association Française du Syndrome de Marfan). Ιδρύθηκε το Μάιο του 1995 και ένα χρόνο αργότερα πραγματοποιεί το πρώτο συνέδριο Στις 30 Νοεμβρίου 1996, η πρώτη ετήσια συνάντηση είναι μια επιτυχία. Μια πρώτη περιφερειακή συνάντηση θα πραγματοποιηθεί στο Ρον-Αλπ το 1998 και ο Σύλλογος θα συνδεθεί με τους ομολόγους τους σε άλλες χώρες, μέσω των ευρωπαϊκών και διεθνών ομοσπονδιών (SMEI) και (IFMSO) αντίστοιχα.

3.2.3 Ιταλία

Η Ιταλία συμμετέχει με 38 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό 9,11% επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή της χώρας αυτή υποστηρίχθηκε από την Ιταλική ένωση του συνδρόμου Marfan (Associazione Italiana per la lotta alla sindrome di Marfan e patologie correlate).

3.2.4 Ισπανία

Η Ισπανία συμμετέχει με 44 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό 10,55% επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή της χώρας αυτή υποστηρίχθηκε από την Ισπανική ένωση του συνδρόμου Marfan (Asociación de Afectados Síndrome de Marfan (SIMA). Το 1999, γεννήθηκε η ιδέα της ανάπτυξης της εν λόγω εταιρικής σχέσης. Η Sima γεννήθηκε με σκοπό την παροχή πληροφοριών και συμβουλών. Περίπου 450 οικογένειες συνεργάζονται για ένα σύνολο περίπου 2.000 ατόμων που πλήττονται. Η SIMA ενεγράφη στο Εθνικό Μητρώο Ενώσεων, με εμβέλεια σε όλη την επικράτεια του κράτους στις 31 Ιουλίου 2000, και με τον εθνικό αριθμό 166 810 τμήμα 1^ο. Από τις 17 Μαρτίου του 2008 αναγνωρίζεται πλέον ως μη κερδοσκοπικός οργανισμός

3.2.5 Σουηδία

Η Σουηδία συμμετέχει με 44 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό 21,34% επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή της χώρας αυτή υποστηρίχθηκε από την Σουηδική ένωση του συνδρόμου Marfan Svenska Marfan föreningen. Είναι μια οργάνωση για τα άτομα με σύνδρομο Marfan και παρόμοιες καταστάσεις, και τις οικογένειές τους. Η σουηδική Marfan föreningen ιδρύθηκε το 1993 από κοινού από τους ιατρούς και τους ασθενείς. Ο σύλλογος αποτελείται από 227 μέλη εκ των οποίων τα 155 είναι κύρια και 112 τα μέλη οικογενειών.

3.2.6 Ελβετία

Η Ελβετία συμμετέχει με 39 οικογένειες ασθενών και αποτελεί σε ποσοστό 9,35% επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή της χώρας αυτή υποστηρίχθηκε από Ελβετική ένωση του συνδρόμου Marfan Foundation SWI (Marfan Stiftung Schweiz).

3.2.7 Άλλες Χώρες

Οι χώρες Δανία και Λουξεμβούργο συμμετέχουν στην έρευνα της Eurordis με συνολικό αριθμό 6 οικογενειών και αποτελούν σε ποσοστό το 1,2% επί του συνόλου των χωρών. Η συμμετοχή των χωρών αυτών υποστηρίχθηκε από την ένωση Landsforeningen for Marfan Syndrom για τη Δανία και από τον οργανισμό ALAN asbl. & Groupe de travail maladies rares για το Λουξεμβούργο. Η Εθνική Ένωση στη Δανία για το σύνδρομο Marfan ιδρύθηκε στις 2 Ιουνίου του 1991, με ο σκοπός να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για την σπάνια αυτή, τόσο σε κοινωνικές όσο και σε υγειονομικές υπηρεσίες για το γενικό πληθυσμό. Η προσπάθεια της να ενημερώνει σχετικά με το σύνδρομο είναι αδιάκοπη, συνεχής χαρακτήρα, με εκκολαπτόμενους νέους επαγγελματίες στις κοινωνικές και υγειονομικές υπηρεσίες, λόγω

των συνεχόμενων και αυξανόμενων γεννήσεων παιδιών με MFS. Η εθνική ένωση αυτή είναι μέρος ενός ευρύτερου δικτύου από σκανδιναβικές και ενός ευρωπαϊκού δικτύου οργανώσεων για το Σύνδρομο Marfan.

3.3 Ανάλυση ανά Ηλικία

Από τα στοιχεία της έρευνας ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών του δείγματος είναι τα 37 έτη περίπου (απάντησαν 394 στους 412), ενώ η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν το 21 έτος περίπου (απάντησαν 376 στους 412). Το εύρος των τιμών, από τη γέννηση έως τα 82 έτη, οι κλάσεις που μπορούμε να διαμορφώσουμε είναι 10 ανά 7 έτη και μια ξεχωριστή κλάση για τις ηλικίες άνω των 63 ετών. Η κατηγοριοποίηση αυτή γίνεται σύμφωνα με τη διαισθητική εφαρμογή του θεωρητικού τύπου του Strurges (Τσίμπος 2010) για τη δημιουργία κλάσεων.

Πίνακας 3.1: Περιγραφικά μέτρα για της μεταβλητές Ηλικία σήμερα και Ηλικία κατά τη διάγνωση των ατόμων με MFS που συμμετείχαν στην έρευνα

Περιγραφικά Μέτρα	Ηλικία σήμερα	Ηλικία κατά τη διάγνωση
Μέσος	36,8	20,7
Διάμεσος	38	16,0
Τυπική απόκλιση	16,9	16,6
Ελάχιστη τιμή	3	0
Μέγιστη τιμή	82	71

Σύμφωνα με αυτή τη κατηγοριοποίηση προκύπτουν οι παρακάτω συχνότητες για κάθε ηλικιακή ομάδα.

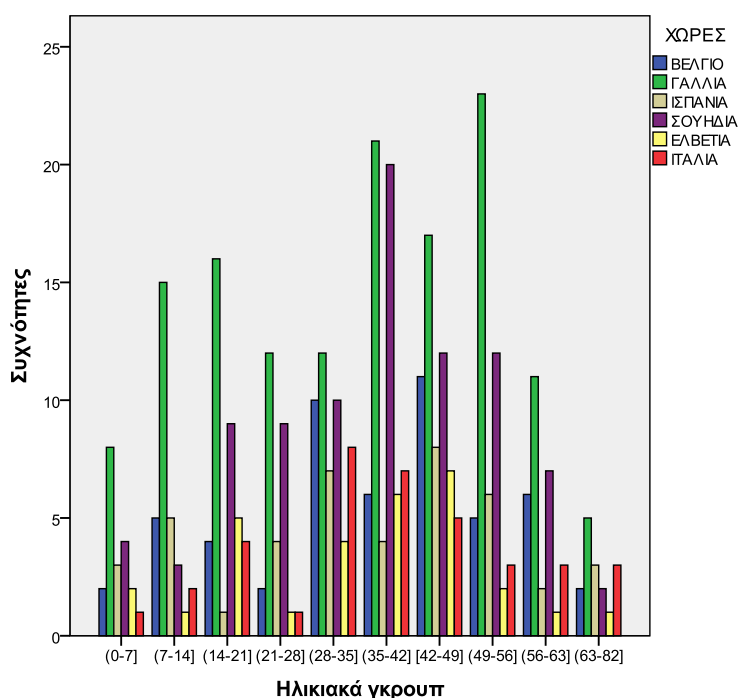
Πίνακας 3.2: Πίνακας Συχνοτήτων ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με MFS, ηλικία σήμερα

Ηλικία	Συχνότητες	%	Αθροιστικό %
(0-7]	20	5,1	5,1
(7-14]	31	7,9	13,0
(14-21]	39	10,0	23,0
(21-28]	29	7,4	30,4
(28-35]	51	13,0	43,5
(35-42]	64	16,4	59,8
[42-49]	60	15,3	75,2
(49-56]	51	13,0	88,2
(56-63]	30	7,7	95,9
(63-82]	16	4,1	100,0
Σύνολο	391	100,0	

Η μεγαλύτερη συμμετοχή στο συγκεκριμένο δείγμα εμφανίζεται στις ηλικίες μεταξύ 35 και 42 γεγονός που αποδεικνύει την μεγάλη καθυστέρηση της διάγνωσης. Καθώς επίσης και είναι πολύ σημαντική η συμμετοχή ατόμων που είναι πέραν της μέσης ηλικίας. Από τις πυκνότητα στις ηλικιακές ομάδες οι οποίες έχουν δημιουργηθεί μπορούμε να συμπεράνουμε

ότι η δημιουργία συλλόγων ασθενών και περαιτέρω οργάνωσή τους σε μεγαλύτερες ευρωπαϊκές οργανώσεις όπως η Eurordis, συνεισφέρουν τα μέγιστα στη διάδοση της πληροφόρησης προς τους ασθενείς καθώς και την ενίσχυσή τους.

Διαφοροποιήσεις παρατηρούνται στις ηλικιακές ομάδες ανά χώρα που συμμετείχε στην έρευνα. Η Γαλλία ξεχωρίζει με τις μεγαλύτερες συμμετοχές σε σχεδόν όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η Σουηδία ξεχωρίζει με τη μεγάλη της συμμετοχή στην ηλικιακή ομάδα 35-42 αλλά και για την πολύ μικρή της συμμετοχή στην ηλικιακή ομάδα 7-14



Γράφημα 3.2: Ηλικιακή Σύνθεση του δείγματος ανά χώρα

Μετά από στατιστικό έλεγχο μέσω Monte Carlo η p-value εκτιμήθηκε 0,712 ($\pm 0,012$) για την ανεξαρτησία των γκρουπ των ηλικιών και της χώρας αποφαινεται ότι δεν απορρίπτεται σε επίπεδο ανεξαρτησίας 5%.

Πίνακας 3.3 χ^2 τεστ ανεξαρτησίας Ηλικίας σε ομάδες και χώρα

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	39,028 ^a	45	,722	,723 ^b	,712	,735
Likelihood Ratio	41,037	45	,641	,751 ^b	,740	,762
Fisher's Exact Test	38,537			,688 ^b	,676	,700
N of Valid Cases	391					

a. 31 cells (51,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,23.

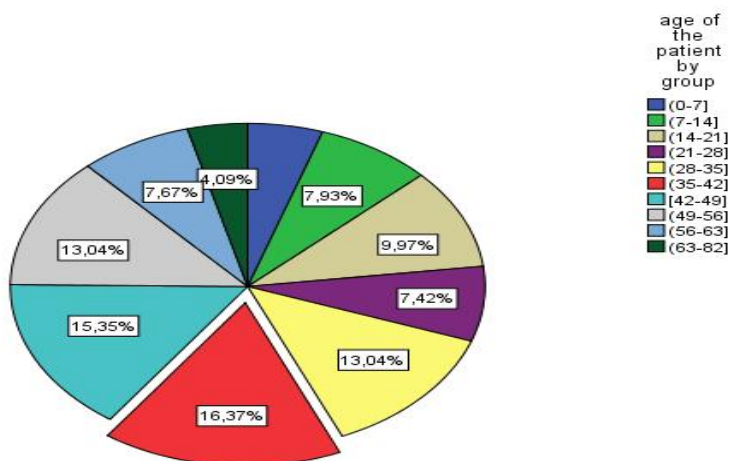
b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

Πίνακας 3.4: Ηλικιακές ομάδες ανά χώρα πίνακας συνάφειας

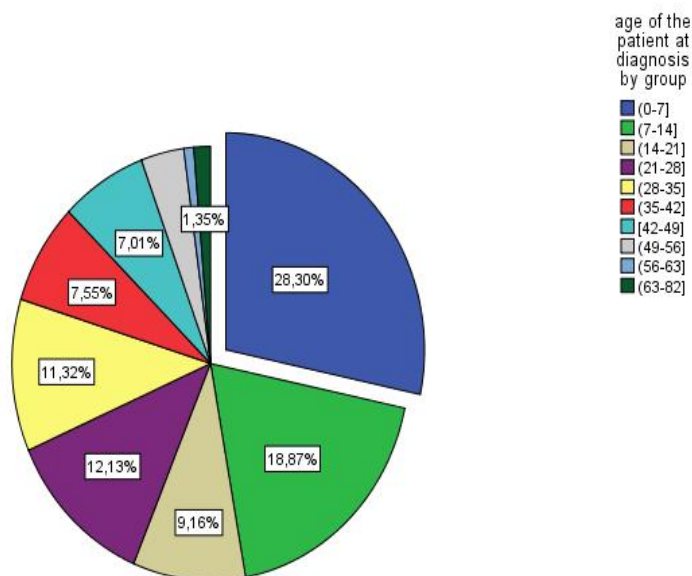
Χωρες		Ηλικιακές ομάδες	Ηλικιακές ομάδες									Σύνολο
			(0-7]	(7-14]	(14-21]	(21-28]	(28-35]	(35-42]	(42-49]	(49-56]	(56-63]	
ΒΕΛΓΙΟ	Count	2	5	4	2	10	6	11	5	6	2	53
	Expected Count	2,7	4,2	5,3	3,9	6,9	8,7	8,1	6,9	4,1	2,2	53,0
	% within COUNTRY	3,8%	9,4%	7,5%	3,8%	18,9%	11,3%	20,8%	9,4%	11,3%	3,8%	100,0%
	% within age in groups	10,0%	16,1%	10,3%	6,9%	19,6%	9,4%	18,3%	9,8%	20,0%	12,5%	13,6%
ΓΑΛΛΙΑ	Count	8	15	16	12	12	21	17	23	11	5	140
	Expected Count	7,2	11,1	14,0	10,4	18,3	22,9	21,5	18,3	10,7	5,7	140,0
	% within COUNTRY	5,7%	10,7%	11,4%	8,6%	8,6%	15,0%	12,1%	16,4%	7,9%	3,6%	100,0%
	% within age in groups	40,0%	48,4%	41,0%	41,4%	23,5%	32,8%	28,3%	45,1%	36,7%	31,2%	35,8%
ΙΣΠΑΝΙΑ	Count	3	5	1	4	7	4	8	6	2	3	43
	Expected Count	2,2	3,4	4,3	3,2	5,6	7,0	6,6	5,6	3,3	1,8	43,0
	% within COUNTRY	7,0%	11,6%	2,3%	9,3%	16,3%	9,3%	18,6%	14,0%	4,7%	7,0%	100,0%
	% within age in groups	15,0%	16,1%	2,6%	13,8%	13,7%	6,2%	13,3%	11,8%	6,7%	18,8%	11,0%
ΣΟΥΗΔΙΑ	Count	4	3	9	9	10	20	12	12	7	2	88
	Expected Count	4,5	7,0	8,8	6,5	11,5	14,4	13,5	11,5	6,8	3,6	88,0
	% within COUNTRY	4,5%	3,4%	10,2%	10,2%	11,4%	22,7%	13,6%	13,6%	8,0%	2,3%	100,0%
	% within age in groups	20,0%	9,7%	23,1%	31,0%	19,6%	31,2%	20,0%	23,5%	23,3%	12,5%	22,5%
ΕΛΒΕΤΙΑ	Count	2	1	5	1	4	6	7	2	1	1	30
	Expected Count	1,5	2,4	3,0	2,2	3,9	4,9	4,6	3,9	2,3	1,2	30,0
	% within COUNTRY	6,7%	3,3%	16,7%	3,3%	13,3%	20,0%	23,3%	6,7%	3,3%	3,3%	100,0%
	% within age in groups	10,0%	3,2%	12,8%	3,4%	7,8%	9,4%	11,7%	3,9%	3,3%	6,2%	7,7%
ΙΤΑΛΙΑ	Count	1	2	4	1	8	7	5	3	3	3	37
	Expected Count	1,9	2,9	3,7	2,7	4,8	6,1	5,7	4,8	2,8	1,5	37,0
	% within COUNTRY	2,7%	5,4%	10,8%	2,7%	21,6%	18,9%	13,5%	8,1%	8,1%	8,1%	100,0%
	% within age in groups	5,0%	6,5%	10,3%	3,4%	15,7%	10,9%	8,3%	5,9%	10,0%	18,8%	9,5%
Σύνολο	Count	20	31	39	29	51	64	60	51	30	16	391
	Expected Count	20,0	31,0	39,0	29,0	51,0	64,0	60,0	51,0	30,0	16,0	391,0
	% within COUNTRY	5,1%	7,9%	10,0%	7,4%	13,0%	16,4%	15,3%	13,0%	7,7%	4,1%	100,0%
	% within age in groups	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Στη έρευνα που προηγήθηκε αυτής τη EurordisCare2 διερευνήθηκε αποκλειστικά η

έγκαιρη διάγνωση σε νεογνική ηλικία από 0-7 χρονών. Πάντα με γνώμονα την έρευνα η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντικό, αν όχι το πιο καθοριστικό, βήμα για την αποτελεσματική διαχείριση της ποιότητας ζωής και των ζητημάτων υγείας όλων των νοούντων με κάποιο σπάνιο σύνδρομο.



Γράφημα 3.3: Ποσοστά συμμετοχής ανά Ηλικιακή Ομάδα σήμερα



Γράφημα 3.4: Ποσοστά Συμμετοχής ανά Ηλικιακή Ομάδα κατά την Ηλικία της διάγνωσης

Σύμφωνα πάντα με την έρευνα της Eurordis, λόγω της ηλικίας στην οποία εμφανίζονται τα πρώτα συμπτώματα, οι διαγνώσεις σε νεογνική ηλικία ήταν σπάνιες σε ένα ποσοστό γύρω στο 7%, και συνήθως οφείλονταν σε άλλα περιστατικά εντός της οικογένειας.

Πίνακας 3.5: Συχνότητες ανά ηλικιακή μονάδα ασθενών με MFS, ηλικία κατά τη διάγνωση

age of the patient at diagnosis by group

Ηλικία	N	%	Αθροιστικό %
(0-7]	105	28,3	28,3
(7-14]	70	18,9	47,2
(14-21]	34	9,2	56,3
(21-28]	45	12,1	68,5
(28-35]	42	11,3	79,8
(35-42]	28	7,5	87,3
[42-49]	26	7,0	94,3
(49-56]	13	3,5	97,8
(56-63]	3	,8	98,7
(63-82]	5	1,3	100,0
Total	371	100,0	

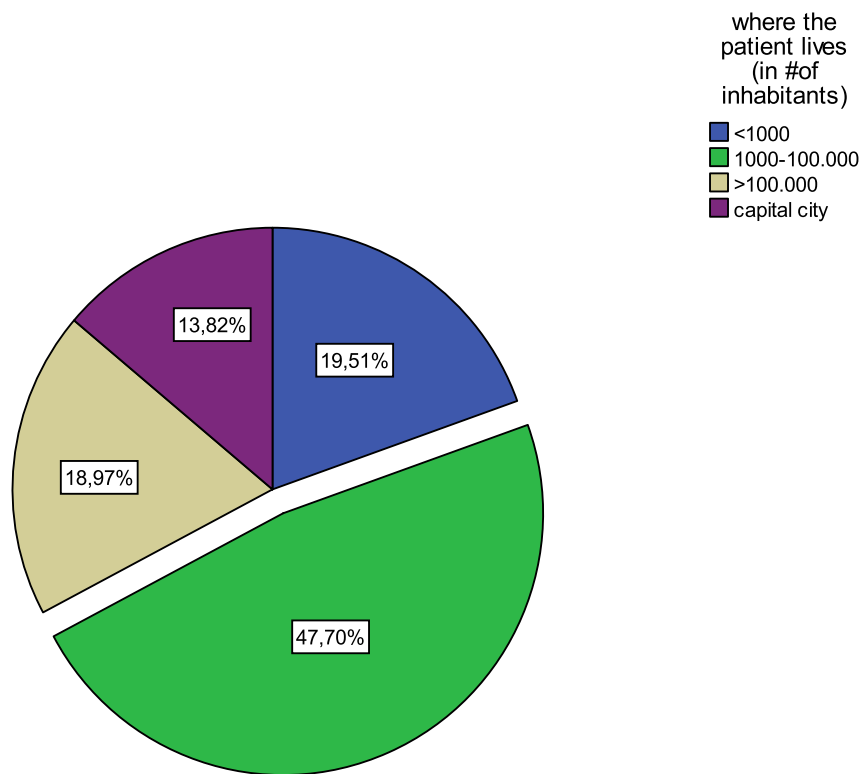
3.4 Ανάλυση ανά Φύλο

Ο εκτιμώμενος επιπολασμός στο σύνδρομο Marfan είναι 3 ανά 10 000 άτομα και επηρεάζει τόσο τους άνδρες όσο και τις γυναίκες. Έχει παρατηρηθεί γενικά ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Σύμφωνα πάντα με την έρευνα συνολικά, οι γυναίκες επιδιώκουν συμβουλές (consultations) πιο συχνά (4,3 συμβουλές για τις γυναίκες και 3,6 συμβουλές για τους άνδρες), ιατρικές εξετάσεις (3,3 εξετάσεις που αναφέρονται σε γυναίκες σε σύγκριση με 2,8 για τους άνδρες) και πρόσθετες υπηρεσίες φροντίδας (2.5 πρόσθετες υπηρεσίες φροντίδας που απαιτούνται από γυναίκες που ερωτήθηκαν και 2.2 αναφέρονται από άνδρες).

Πίνακας 3.6: Φύλο Ασθενών με MfS

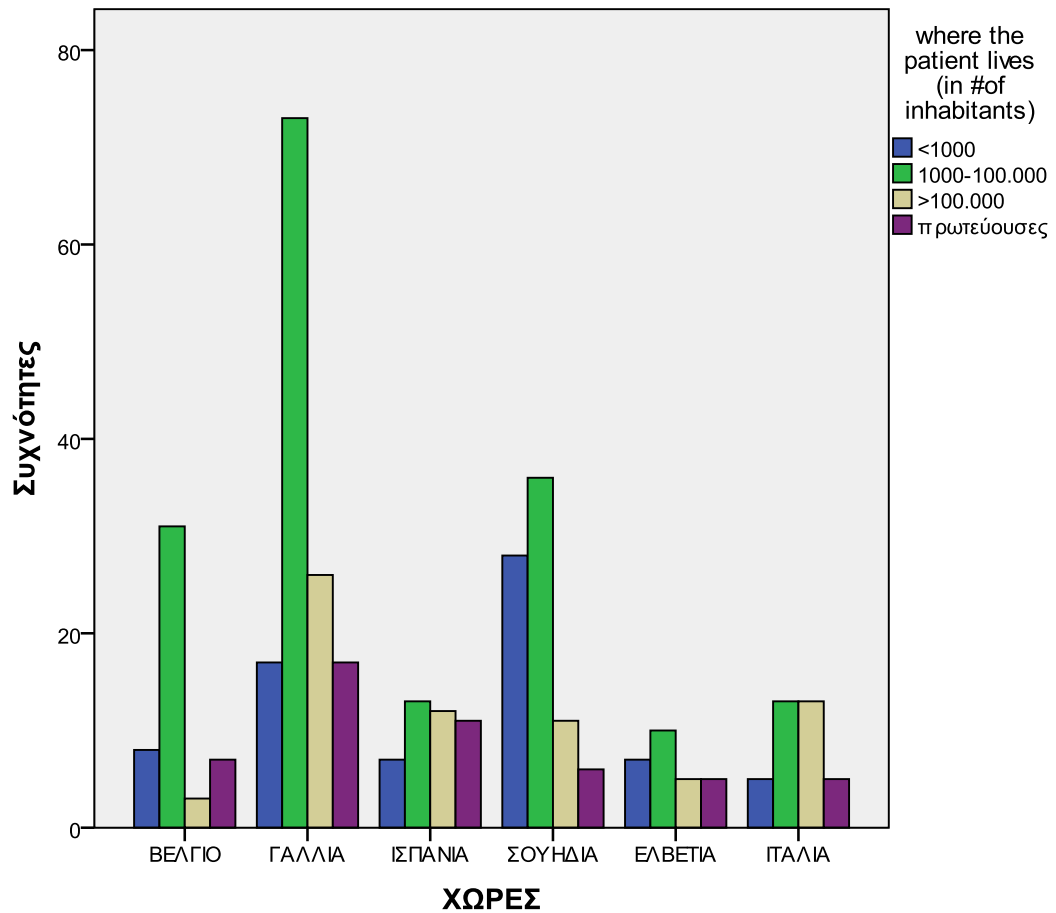
Ηλικιακή ομάδα	Συχνότητα	Ποσοστό(%)	Ποσοστό (%) χωρίς Ελλειπούσες Τιμές	Αθροιστικό Ποσοστό (%) χωρίς τις ελλειπούσες τιμές
Άντρες	158	38,3	40,5	40,5
Γυναίκες	232	56,3	59,5	100,0
Σύνολο	390	94,7	100,0	
Ελλειπούσες τιμές	22	5,3		
Σύνολο	412	100,0		

Η συμμετέχουσες είναι περισσότερες σε ποσοστό περίπου 60% (59,5) και οι συμμετέχοντες είναι περίπου 40% (40,5)



Γράφημα 3.6: Ποσοστό κατανομής τύπου κατοικίας του ασθενούς με MFS

Είναι εύκολο να διακριθεί ότι χώρες όπως η Ιταλία και η Σουηδία έχουν τη μεγαλύτερη συμμετοχή στο δείγμα με οικογένειες που κατοικούν σε πόλεις των 1000- 100.000 κατοίκων.



Γράφημα 3.7: Τόπος κατοικίας του ασθενούς με MFS

Μετά από στατιστικό έλεγχο μέσω Monte Carlo η p-value εκτιμήθηκε 0,00 ($\pm 0,01$) για την ανεξαρτησία του τύπου κατοικίας και της χώρας, αποφαινεται ότι απορρίπτεται σε επίπεδο ανεξαρτησίας 5%.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	42,825 ^a	15	,000	,000 ^b	,000	,001
Likelihood Ratio	41,641	15	,000	,000 ^b	,000	,001
Fisher's Exact Test	40,977			,000 ^b	,000	,001
N of Valid Cases	369					

a. 2 cells (8,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,73.

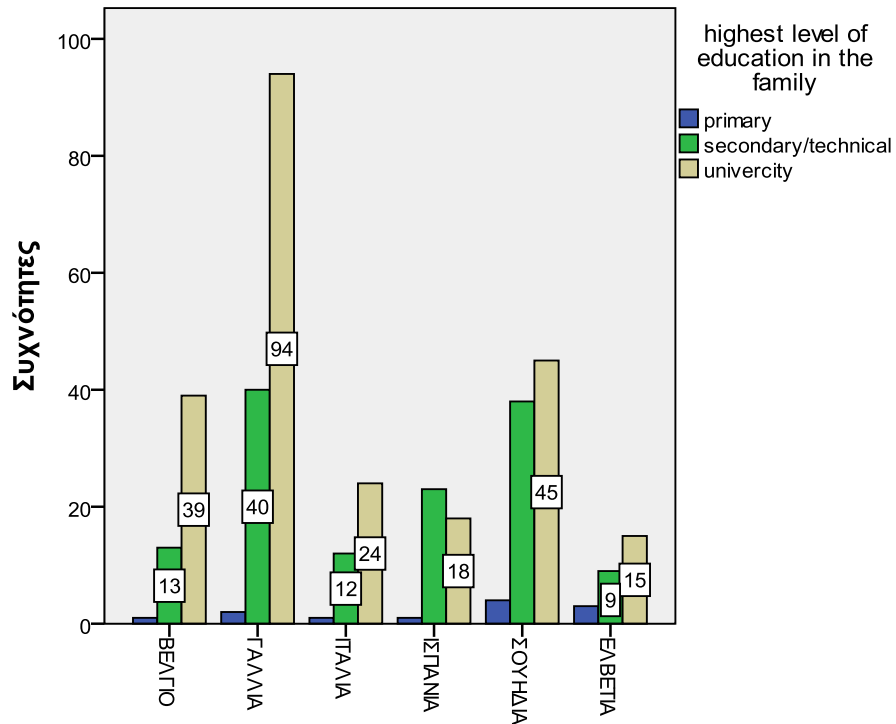
b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1502173562.

Πίνακας 3.8 Τόπος κατοικίας του ασθενούς με MFS ανά χώρα

Χώρα/Τόπος κατοικίας		where the patient lives (in #of inhabitants)				Σύνολο
		<1000	1000-100.000	>100.000	capital city	
ΒΕΛΓΙΟ	Count	8	31	3	7	49
	Expected Count	9,6	23,4	9,3	6,8	49,0
	% within COUNTRY	16,3%	63,3%	6,1%	14,3%	100,0%
	% within residence	11,1%	17,6%	4,3%	13,7%	13,3%
ΓΑΛΛΙΑ	Count	17	73	26	17	133
	Expected Count	26,0	63,4	25,2	18,4	133,0
	% within COUNTRY	12,8%	54,9%	19,5%	12,8%	100,0%
	% within residence	23,6%	41,5%	37,1%	33,3%	36,0%
ΙΤΑΛΙΑ	Count	5	13	13	5	36
	Expected Count	7,0	17,2	6,8	5,0	36,0
	% within COUNTRY	13,9%	36,1%	36,1%	13,9%	100,0%
	% within residence	6,9%	7,4%	18,6%	9,8%	9,8%
ΙΣΠΑΝΙΑ	Count	7	13	12	11	43
	Expected Count	8,4	20,5	8,2	5,9	43,0
	% within COUNTRY	16,3%	30,2%	27,9%	25,6%	100,0%
	% within residence	9,7%	7,4%	17,1%	21,6%	11,7%
ΣΟΥΗΔΙΑ	Count	28	36	11	6	81
	Expected Count	15,8	38,6	15,4	11,2	81,0
	% within COUNTRY	34,6%	44,4%	13,6%	7,4%	100,0%
	% within residence	38,9%	20,5%	15,7%	11,8%	22,0%
ΕΛΒΕΤΙΑ	Count	7	10	5	5	27
	Expected Count	5,3	12,9	5,1	3,7	27,0
	% within COUNTRY	25,9%	37,0%	18,5%	18,5%	100,0%
	% within residence	9,7%	5,7%	7,1%	9,8%	7,3%
Σύνολο	Count	72	176	70	51	369
	Expected Count	72,0	176,0	70,0	51,0	369,0
	% within COUNTRY	19,5%	47,7%	19,0%	13,8%	100,0%
	% within residence	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.6 Ανάλυση ανά επίπεδο εκπαίδευσης

Στην έρευνα κατεγράφησαν και στοιχεία, όπως το υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης μέσα στην οικογένεια του ασθενούς. Στο παρακάτω γράφημα είναι εμφανές ότι σχεδόν σε όλες τις χώρες υπερσχύει η πανεπιστημιακή εκπαίδευση πλην της Ισπανίας – Καταλονίας που υπερσχύει η δευτεροβάθμια/τεχνολογική εκπαίδευση.



Γράφημα 3.8 : Υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης στην οικογένεια του ασθενούς με MSF ανά χώρα

Πίνακας 3.10: Υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης στην οικογένεια του ασθενούς με MSF

Επίπεδο εκπαίδευσης	Συχνότητα	Ποσοστό	Ποσοστό (%) χωρίς τις ελλειπούσες τιμές	Αθροιστικό ποσοστό (%) χωρίς τις ελλειπούσες τιμές
Πρωτοβάθμια	12	2,9	3,1	3,1
Δευτεροβάθμια/Τεχνική	135	32,8	35,3	38,5
Πανεπιστημιακή	235	57,0	61,5	100,0
Σύνολο	382	92,7	100,0	
Ελλειπούσες τιμές	30	7,3		
Σύνολο	412	100,0		

Μετά από στατιστικό έλεγχο μέσω Monte Carlo η p-value εκτιμήθηκε 0,09 ($\pm 0,03$) για την ανεξαρτησία του υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευσης και της χώρας, οπότε η υπόθεση απορρίπτεται σε επίπεδο ανεξαρτησίας 5%.

Πίνακας 3.11: Τεστ ανεξαρτησίας Υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και χώρας, χ^2

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	23,529 ^a	10	,009	,009 ^b	,007	,012
Likelihood Ratio	21,395	10	,019	,022 ^b	,018	,026
Fisher's Exact Test	21,739			,007 ^b	,005	,009
N of Valid Cases	382					

a. 6 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,85.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1314643744.

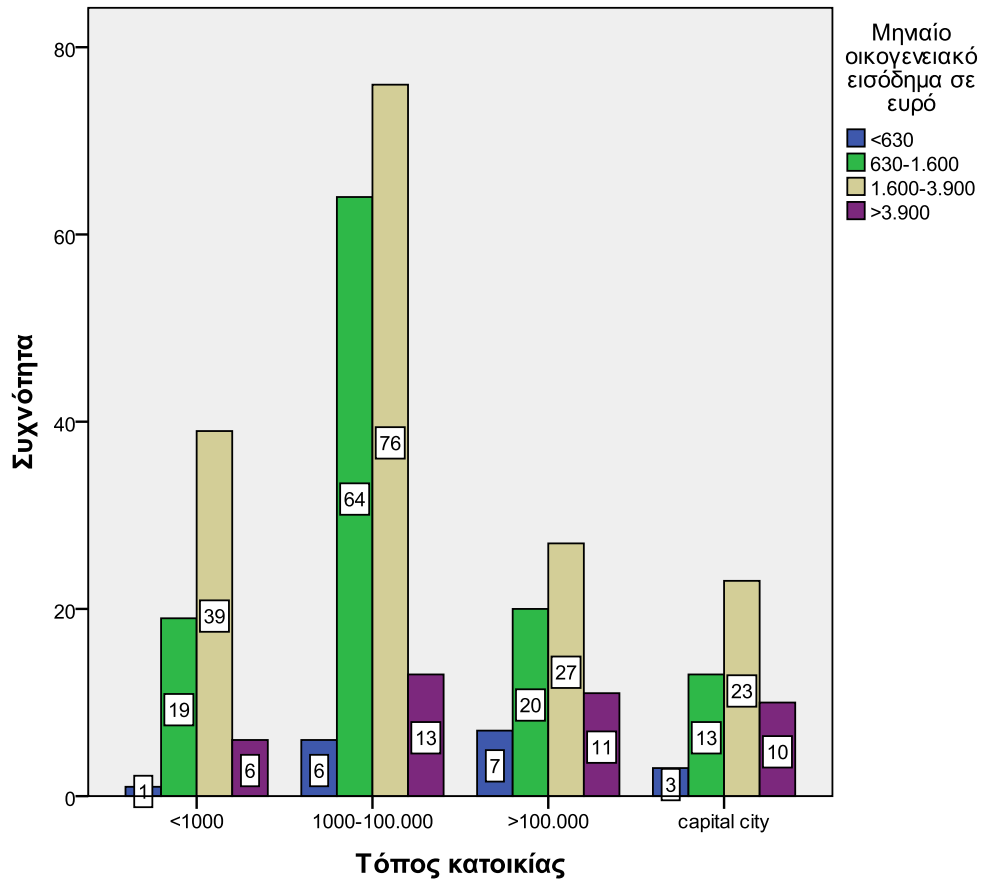
Πίνακας 3.12: Πίνακας συνάφειας με το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και Χώρα

Παρατηρούμενες & αναμενόμενες συχνότητες			Επίπεδο Εκπαίδευσης			Σύνολο
			Α'θμια Εκπαίδευση	Β'θμια/Τεχνική Εκπαίδευση	Γ'θμια Εκπαίδευση	
ΧΩΡΑ	ΒΕΛΓΙΟ	Count	1	13	39	53
		Expected Count	1,7	18,7	32,6	53,0
		% within COUNTRY	1,9%	24,5%	73,6%	100,0%
	ΓΑΛΛΙΑ	Count	2	40	94	136
		Expected Count	4,3	48,1	83,7	136,0
		% within COUNTRY	1,5%	29,4%	69,1%	100,0%
	ΙΤΑΛΙΑ	Count	1	12	24	37
		Expected Count	1,2	13,1	22,8	37,0
		% within COUNTRY	2,7%	32,4%	64,9%	100,0%
ΙΣΠΑΝΙΑ	Count	1	23	18	42	
	Expected Count	1,3	14,8	25,8	42,0	
	% within COUNTRY	2,4%	54,8%	42,9%	100,0%	
ΣΟΥΗΔΙΑ	Count	4	38	45	87	
	Expected Count	2,7	30,7	53,5	87,0	
	% within COUNTRY	4,6%	43,7%	51,7%	100,0%	
ΕΛΒΕΤΙΑ	Count	3	9	15	27	
	Expected Count	,8	9,5	16,6	27,0	
	% within COUNTRY	11,1%	33,3%	55,6%	100,0%	
Σύνολο	Count	12	135	235	382	
	Expected Count	12,0	135,0	235,0	382,0	
	% within COUNTRY	3,1%	35,3%	61,5%	100,0%	

3.7 Ανάλυση ανά κατηγορία εισοδήματος

Ένα ακόμα στοιχείο που λήφθηκε και εξετάστηκε για πρώτη φορά σε έρευνα της Eurordis είναι η οικονομική κατάσταση της οικογένειας. Άξιο αναφοράς είναι ότι η κατηγοριοποίηση στα παρακάτω μεγέθη έγινε με γνώμονα τις συνθήκες που επικρατούν σε κάθε χώρα.

Από το παρακάτω γράφημα, διακρίνουμε τη μεγαλύτερη σχετική συμμετοχή οικογενειών με εισόδημα από 1.600-3.000 και κατοικούν σε πόλεις των 1.000 – 100.000 κατοίκων.



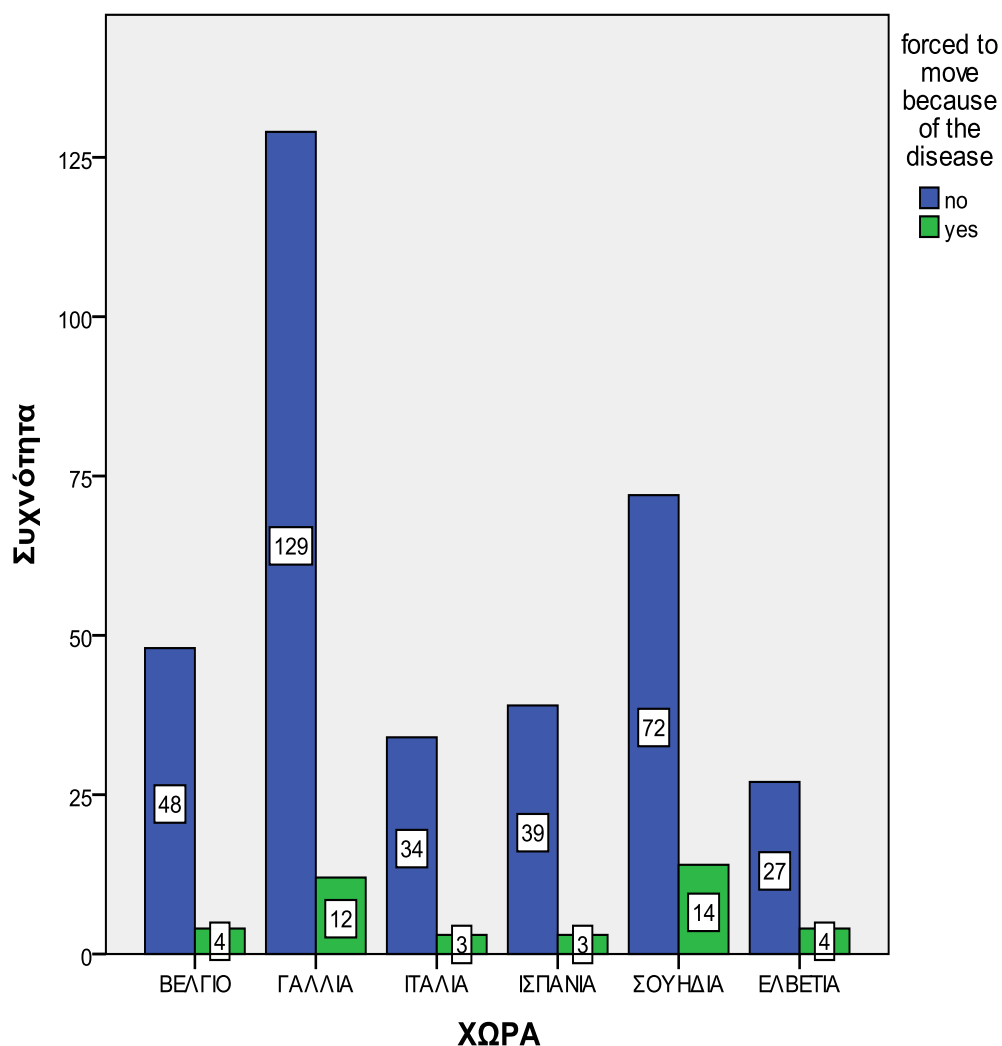
Γράφημα 3.9: Μηνιαίο καθαρό εισόδημα από όλες τις πηγές ανά τόπο κατοικίας

Πίνακας 3.13: Μηνιαίο καθαρό εισόδημα από όλες τις πηγές και τόπος κατοικίας

		Μηνιαίο Καθαρό εισόδημα από όλες τις πηγές				Σύνολο	
		<630	630-1.600	1.600-3.900	>3.900		
κατοικία	<1000	Count	1	19	39	6	65
		Expected Count	3,3	22,3	31,7	7,7	65,0
		% within residence	1,5%	29,2%	60,0%	9,2%	100,0%
	1000-100.000	Count	6	64	76	13	159
		Expected Count	8,0	54,6	77,6	18,8	159,0
		% within residence	3,8%	40,3%	47,8%	8,2%	100,0%
	>100.000	Count	7	20	27	11	65
		Expected Count	3,3	22,3	31,7	7,7	65,0
		% within residence	10,8%	30,8%	41,5%	16,9%	100,0%
πρωτεύουσες		Count	3	13	23	10	49
		Expected Count	2,5	16,8	23,9	5,8	49,0
		% within residence	6,1%	26,5%	46,9%	20,4%	100,0%
Σύνολο		Count	17	116	165	40	338
		Expected Count	17,0	116,0	165,0	40,0	338,0
		% within residence	5,0%	34,3%	48,8%	11,8%	100,0%

3.8 Ανάλυση επιπτώσεων στην οικογένεια

Σύμφωνα με τα στοιχεία της έρευνας, στο 49% των οικογενειών, ένα μέλος χρειάστηκε να μειώσει το φόρτο εργασίας ή να σταματήσει την επαγγελματική του/της δραστηριότητα. Μεταξύ αυτών, το 40% των ασθενών που περιλαμβάνονται μείωσαν την επαγγελματική τους δραστηριότητα και το 9% ήταν μέλη της οικογένειας που μείωσαν την επαγγελματική τους δραστηριότητα για να αναλάβουν τη φροντίδα ενός συγγενούς.



Γράφημα 3.10: Αναγκάστηκε να μετακομίσει εξαιτίας της πάθησης ανά χώρα

Ως συνέπεια της νόσου, το 10% των ασθενών αναγκάστηκαν να μετακομίσουν. Η πλειοψηφία (48%) αυτών των ασθενών έπρεπε να μετακομίσουν σε σπίτι που να προσαρμόζεται στις ανάγκες αυτών, το 35% αναγκάστηκαν να μετακινηθούν πιο κοντά σε ειδικούς του συνδρόμου MFS και το 29% για να είναι πιο κοντά σε κάποιο συγγενή. (Eurordis 2009).

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	5,079 ^a	5	,406	,404 ^b	,391	,416
Likelihood Ratio	4,735	5	,449	,468 ^b	,455	,481
Fisher's Exact Test	4,565			,454 ^b	,441	,467
N of Valid Cases	389					

a. 3 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,19.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 92208573.

Μετά από στατιστικό έλεγχο μέσω Monte Carlo η p-value εκτιμήθηκε 0,404 ($\pm 0,012$) για την ανεξαρτησία της ανάγκης μετακόμισης λόγω της πάθησης και της χώρας, οπότε η υπόθεση δεν απορρίπτεται σε επίπεδο ανεξαρτησίας 5%.

Πίνακας 3.15: Ανάγκη μετακόμισης λόγω της πάθησης ανά Χώρα.

Χώρα	ανάγκη μετακόμισης λόγω της ασθένειας	Σύνολο		
		no	yes	
ΒΕΛΓΙΟ	Count	48	4	52
	Expected Count	46,7	5,3	52,0
	% within COUNTRY	92,3%	7,7%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	13,8%	10,0%	13,4%
ΓΑΛΛΙΑ	Count	129	12	141
	Expected Count	126,5	14,5	141,0
	% within COUNTRY	91,5%	8,5%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	37,0%	30,0%	36,2%
ΙΤΑΛΙΑ	Count	34	3	37
	Expected Count	33,2	3,8	37,0
	% within COUNTRY	91,9%	8,1%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	9,7%	7,5%	9,5%
ΙΣΠΑΝΙΑ	Count	39	3	42
	Expected Count	37,7	4,3	42,0
	% within COUNTRY	92,9%	7,1%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	11,2%	7,5%	10,8%
ΣΟΥΗΔΙΑ	Count	72	14	86
	Expected Count	77,2	8,8	86,0
	% within COUNTRY	83,7%	16,3%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	20,6%	35,0%	22,1%
ΕΛΒΕΤΙΑ	Count	27	4	31
	Expected Count	27,8	3,2	31,0
	% within COUNTRY	87,1%	12,9%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	7,7%	10,0%	8,0%
Σύνολο	Count	349	40	389
	Expected Count	349,0	40,0	389,0
	% within COUNTRY	89,7%	10,3%	100,0%
	% within forced to move because of the disease	100,0%	100,0%	100,0%

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Διερεύνηση των αναγκών για κοινωνικές και ιατρικές υπηρεσίες

4.1 Πρόσβαση σε Ιατρικές υπηρεσίες

Το μέρος 1-8 που είναι και το πρώτο του ερωτηματολογίου είναι μοναδικό για κάθε σύνδρομο αφού εμπεριέχει τις εμπειρίες των ασθενών σχετικά με τη πρόσβαση σε 8 ιατρικές υπηρεσίες, οι οποίες είχαν προταθεί ως οι πιο σημαντικές, για κάθε πάθηση από τους συμμετέχοντες φορείς. Οι ιατρικές υπηρεσίες που προτάθηκαν για το MFS ήταν: ο καρδιολόγος, ο πνευμονολόγος, ο ορθοπεδικός, ο οφθαλμίατρος, υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης, υπηρεσίες κινησιοθεραπείας, οδοντιατρική φροντίδα και υπηρεσίες χειρουργικής επέμβασης. Με τον τρόπο αυτό δόθηκε η δυνατότητα να περιγράψει την συνολική του εμπειρία από τις επισκέψεις που χρειάστηκε να κάνει για κάθε είδος περίθαλψης αν αυτό κρίνονταν απαραίτητο καθ' όλη τη διάρκεια των 12 τελευταίων μηνών.

Για 29% των ασθενών η πρόσβαση σε πνευμονολόγο ήταν αδύνατη. Τα εμπόδια πρόσβασης για χειρουργική επέμβαση ήταν λιγότερο συχνά σε ποσοστό 17%, για φυσιοθεραπεία σε ποσοστό 12% και ορθοπεδική περίθαλψη σε ποσοστό 11%. Αντιθέτως, βρέθηκαν πολύ λίγοι ασθενείς με MFS που τους ήταν αδύνατο να έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης (7%), υπηρεσίες οφθαλμολογίας (5%), οδοντιατρικής περίθαλψης (5%) ή επισκέψεις σε καρδιολόγο (cardiology consultations) (2%). Η έλλειψη παραπομπής ήταν το πιο συχνό εμπόδιο για την πρόσβαση: 70% σε πνευμονολόγο, 68% σε ορθοπεδικό, 57% σε φυσιοθεραπεία, 56% σε χειρουργική επέμβαση και το 50% σε οφθαλμίατρο. Η μη διαθεσιμότητα των υπηρεσιών ήταν επίσης ένα σημαντικό εμπόδιο για την πρόσβαση σε καρδιολόγο (33%) και φυσιοθεραπεία (24%). Το προσωπικό κόστος θεωρήθηκε εμπόδιο στην πρόσβαση για οδοντιατρική φροντίδα (38%), οφθαλμίατρο (29%) και καρδιολόγο (17%). Ο χρόνος αναμονής για την εξασφάλιση προκαθορισμένης συνάντησης θεωρήθηκε εμπόδιο για πρόσβαση σε ορθοπεδικό (26%), οφθαλμίατρο (21%) και καρδιολόγο (17%). Η υπερβολική απόσταση από ιατρικές υποδομές (33%) και τα δύσκολα ταξίδια (50%) έχουν αναφερθεί ως εμπόδια για την πρόσβαση σε καρδιολογική περίθαλψη.

Πρόσβαση σε Υπηρεσίες(12 τελευταίους μήνες)	πολύ εύκολη	εύκολη	δύσκολη	πολύ δύσκολη	αδύνατη	ΣΥΝΟΛΟ
Καρδιολόγος(κωδ.1)	114 32,8%	187 53,7%	37 10,6%	4 1,1%	6 1,7%	348 100%
Πνευμονολόγο(κωδ.3)	20 21,7%	36 39,1%	7 7,6%	2 2,2%	27 29,3%	92 100%
Ορθοπαιδικός(κωδ.8)	35 20,3%	85 49,4%	26 15,1%	7 4,1%	19 11%	172 100%
Οφθαλμίατρος(κωδ.13)	56 20,4%	151 55,1%	40 14,6%	13 4,7%	14 5,1%	274 100%
Έκτακτες Υπηρεσίες(κωδ.18)	43 30,9%	64 46%	16 11,5%	6 4,3%	10 7,2%	139 100%
Κινησιοθεραπεία(κωδ.19)	60 33,3%	77 42,8%	18 10%	5 2,8%	20 11,1%	180 100%
Οδοντίατρος (κωδ.30)	99 37,9%	124 47,5%	20 7,7%	5 1,9%	13 5%	261 100%
Χειρουργείο (κωδ.31)	26 24,3%	46 43%	13 12,1%	4 1,1%	18 16,8%	107 100%

Πίνακας 4.1: Πρόσβαση σε κύριες ιατρικές υπηρεσίες ανά ειδικότητα

Στα πλαίσια της έρευνας κατεγράφησαν και η ανταπόκριση των ασθενών στις προσδοκίες τους για κάθε μια από τις κύριες ιατρικές υπηρεσίες. Το μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, όπως φαίνεται και στο παρακάτω πίνακα, προέρχεται από την υπηρεσία για οδοντιατρική φροντίδα με ποσοστό 72,1%. Σε αντίθεση το χαμηλότερο ποσοστό προέρχεται από την κινησιοθεραπεία με ποσοστό 47,2%.

Ανταποκρίθηκε σε προσδοκίες	όχι				ΣΥΝΟΛΟ
	πλήρως	μερικώς	ιδιαίτερα	καθόλου	
Καρδιολόγος(κωδ.1)	64,2%	29,2%	6,3%	0,3%	100%
Πνευμονολόγο(κωδ.3)	59,1%	34,8%	6,1%	0%	100%
Ορθοπαιδικός(κωδ.8)	48,7%	36,8%	9,2%	5,3%	100%
Οφθαλμίατρος(κωδ.13)	68,6%	26,5%	2,7%	2,3%	100%
Έκτακτες Υπηρεσίες(κωδ.18)	52,1%	33,1%	9,9%	5%	100%

Κινησιοθεραπεία(κωδ.19)	47,2%	39,8%	8,7%	4,3%	100%
Οδοντιατρική φροντίδα (κωδ.30)	72,1%	21,5%	5,5%	1,2%	100%
Χειρουργείο (κωδ.31)	58,8%	32,9%	7,1%	1,2%	100%

Πίνακας 4.2: Ανταποκρίθηκε σε προσδοκίες του ασθενούς

Επειδή οι ανάγκες των ασθενών δεν εξαντλούνται σε αυτές τις ειδικότητες/υπηρεσίες, χρειάστηκε να συμπληρώσουν σε επόμενη ερώτηση τι είδους εξετάσεις-συνεδρίες, ποιες ιατρικές ειδικότητες και τι είδους εξειδικευμένη περίθαλψη που σχετίζονται με την πάθηση τους, χρειάστηκαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι τεσσάρων (24) μηνών.

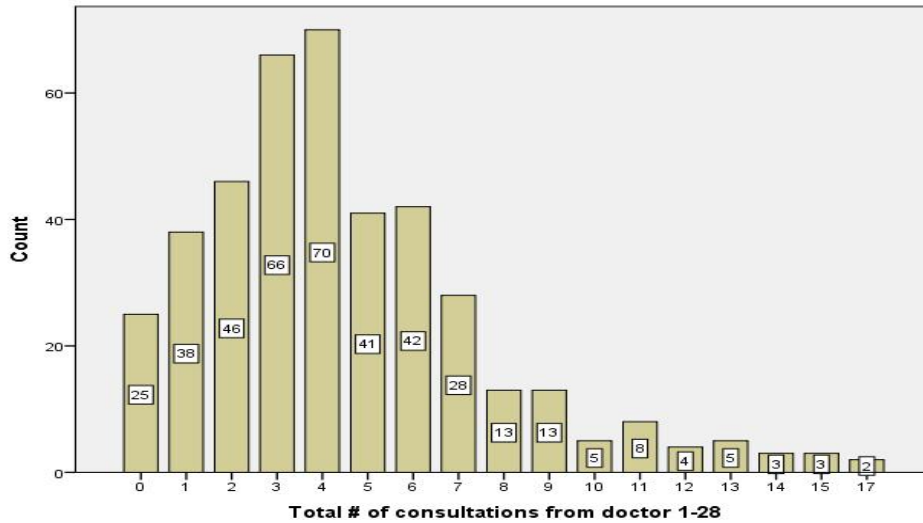
4.2 Σύνολο αναγκών για περίθαλψη ή ιατρικές υπηρεσίες

Στον ασθενή δίνεται η δυνατότητα επιλογής από είκοσι οκτώ (28) ιατρικές ειδικότητες, δώδεκα (12) διαγνωστικά τέστ και δεκατρείς (13) άλλες θεραπείες για να μπορέσει να δώσει μια πιο ολοκληρωμένη περιγραφή των αναγκών του για ιατρικές υπηρεσίες στη διάρκεια των 24^{ων} τελευταίων μηνών. Στο παρακάτω πίνακα περιλαμβάνεται αθροιστικά ο αριθμός των διαφορετικών ειδικοτήτων που χρειάστηκε ο ασθενής στο διάστημα αυτό. Το σύνολο των ιατρικών ειδικοτήτων ήταν 4,5 κατά μέσο όρο με μέγιστη τιμή τις 17 ειδικότητες.

Πίνακας 4.3: Ιατρικές Υπηρεσίες ή περίθαλψη κατά τους 24 τελευταίους μήνες

	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέσος	Τυπική απόκλιση
Total # of consultations from doctor 1-28	0	17	4,50	3,165
Total #diagnostic tests 1-12	0	10	3,17	2,664
Total # of other care 1-13	0	10	2,76	2,181
number of times hospitalization	1	20	2,30	2,723

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας το 91% των ασθενών επεδίωκαν πιο συχνά καρδιολογικές εξετάσεις, ακολουθεί η οφθαλμολογική περίθαλψη με 68%, η ορθοπαιδική με 42% και οι υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης με 33%. Όσο για τα άλλα είδη περίθαλψης, πιο συχνά χρειάστηκαν γυαλιά (56%), η οδοντιατρική περίθαλψη (64%), φυσιοθεραπεία (43%) και χειρουργική επέμβαση (26%).



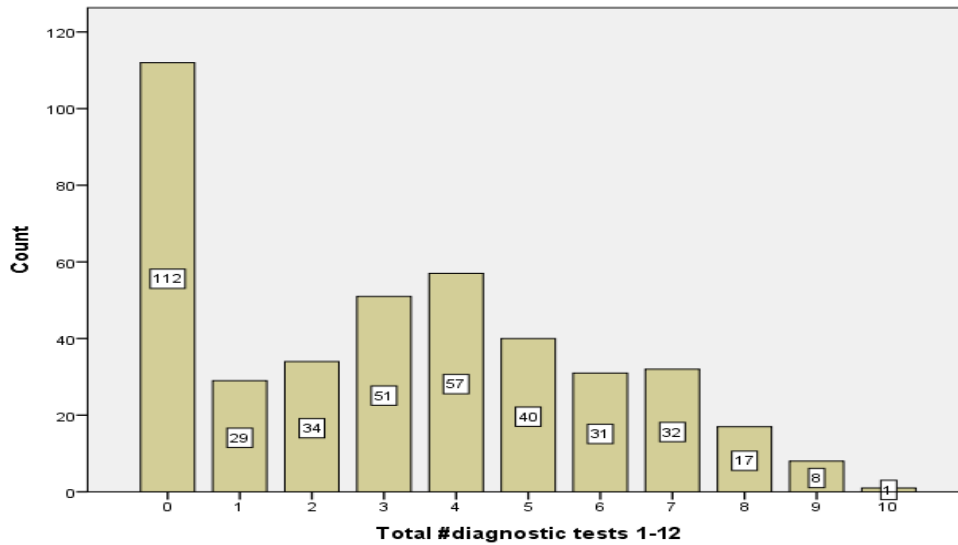
Γράφημα 4.1: Σύνολο ιατρικών ειδικοτήτων 1-28 για νοσούντες με MFS

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας οι ασθενείς χρειάστηκαν σε μεγάλο βαθμό ECG 75%, μικροβιολογικές εξετάσεις 65% και υπέρηχους 63%, ενώ χρειάστηκαν σε μικρότερο βαθμό, εξειδικευμένη απεικόνιση 54% και ακτινογραφίες σε ποσοστό 49% . Νοσοκομειακή περίθαλψη χρειάστηκε το 43%(42.6) των ασθενών με μέση συνολική διάρκεια 19 ημέρες.

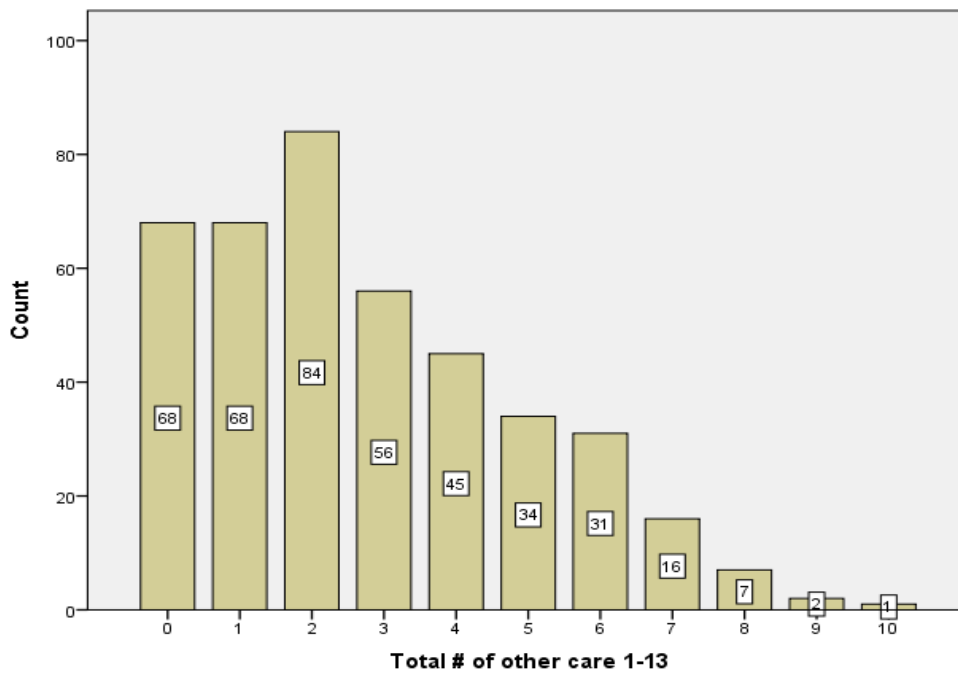
Πίνακας 4.4: Συχνότητες εισαγωγής σε νοσοκομείο κατά τους τελευταίους 24 μήνες για ασθενείς με MFS

	Συχνότητες	Ποσοστό	Ποσοστό χωρίς τις ελλειπούσες τιμές	Αθροιστικό ποσοστό χωρίς τις ελλειπούσες τιμές
όχι	196	47,6	57,0	57,0
ναι	148	35,9	43,0	100,0
Σύνολο	344	83,5	100,0	
Ελλειπούσες Τιμές	68	16,5		
Σύνολο	412	100,0		

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζεται η κατανομή του συνόλου των διαφορετικών ειδών ιατρικής περίθαλψης καθώς και του συνόλου των διαγνωστικών εξετάσεων.

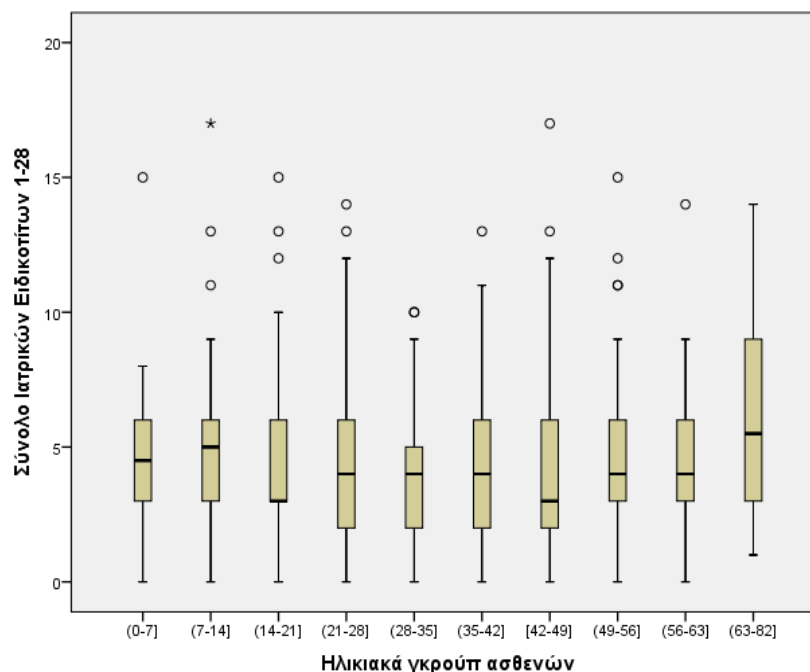


Γράφημα 4.2: Σύνολο διαγνωστικών εξετάσεων 1-12 για τους ασθενείς με MFS



Γράφημα 4.3: Σύνολο άλλων υπηρεσιών ιατρικής περίθαλψης 1-13'' για τους ασθενείς με MFS

Όπως φαίνεται στο γράφημα αλλά και στο πίνακα παρακάτω οι ανάγκες διαφοροποιούνται με την ηλικία.



Γράφημα 4.4: Σύνολο Ιατρικών Ειδικοτήτων 1-28 ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών με MFS''

Όπως προκύπτει και από το παρακάτω πίνακα οι ανάγκες που σχετίζονται με το σύνδρομο MFS δεν υπάρχει ιδιαίτερη διαφοροποίηση ανά κατηγορία εισοδήματος των νοσούντων, πλην της χαμηλότερης που παρουσιάζει μεγαλύτερο μέσο όρο ειδικοτήτων από τις υπόλοιπες τρεις κατηγορίες, όπου εκτιμάται και η μεγαλύτερη τυπική απόκλιση.

Πίνακας 4.5: περιγραφικά μέτρα για τις ιατρικές ειδικότητες ανά κατηγορία εισοδήματος

Μηνιαίο Οικογενειακό εισόδα από όλες τις πηγές (σε Ευρώ)	Συχνότητες	Ελάχιστη	Μέγιστη	Μέσος	Τυπική Απόκλιση
<630	19 19	0	13	5,32	3,667
630-1.600	126 126	0	17	4,15	2,912
1.600-3.900	172 172	0	17	4,45	3,393
>3.900	41 41	0	15	4,78	2,971

4.3 Απόρριψη από τους Επαγγελματίες Υγείας

Το μέρος 10 του ερωτηματολογίου, περιλαμβάνει ένα σχετικά σύντομο τμήμα, το οποίο αναφέρεται σε ένα πολύ ευαίσθητο θέμα που φαίνεται να αντιμετωπίζουν η πλειονότητα των ασθενών. Οι γιατροί όταν ακούν αυτή τη πληροφορία δεν έχουν ούτε τις καλύτερες εντυπώσεις ούτε κάνουν τα καλύτερα σχόλια. Το θέμα αυτό χρήζει περισσότερης προσοχής και ύστερα από κάποιες διερευνήσεις το θέμα αυτό έγινε περισσότερο κατανοητό.

Όπως φαίνεται και στο παρακάτω πίνακα το 18,6% των ασθενών έχει απορριφθεί από κάποιους ειδικούς. Η κύρια αιτία της απόρριψης στο 81% των περιπτώσεων ήταν η απροθυμία του επαγγελματία υγείας να εξετάσει τον νοσούντα εξαιτίας της πολυπλοκότητας

της νόσου. Απόρριψη λόγω μιας φυσικής πτυχής αναφέρεται λιγότερο συχνά (16%). Ακόμη, αιτίες που θεωρούνται λιγότερο συχνές, είναι τα προβλήματα που σχετίζονται με τη συμπεριφορά (6%) και οι δυσκολίες στην επικοινωνία

Πίνακας 4.6: Απόρριψη από επαγγελματίες υγείας εξαιτίας του MFS

	Συχνότητες	Ποσοστό
όχι	322	78,2
ναι	75	18,2
Total	397	96,4
Ελλειπούσες Τιμές	15	3,6
Σύνολο	412	100,0

4.4 Κοινωνικές Υπηρεσίες

Μεταξύ του 22% των οικογενειών που έχουν ανάγκη κοινωνικής πρόνοιας, το 5% δεν κατάφερε να συναντήσει κοινωνικό λειτουργό, και το 21% συνάντησε ένα με δυσκολία. Το επίπεδο ικανοποίησης ήταν συνολικά 54%, με χαμηλή μεταβλητότητα σε σχέση με το είδος της βοήθειας. Από το παρακάτω πίνακα διαπιστώνεται ότι η πρόσβαση σε κοινωνικές υπηρεσίες ήταν γενικά εύκολη σε συνολικό ποσοστό 74,4%

Πίνακας 4.7: Επίπεδο πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες

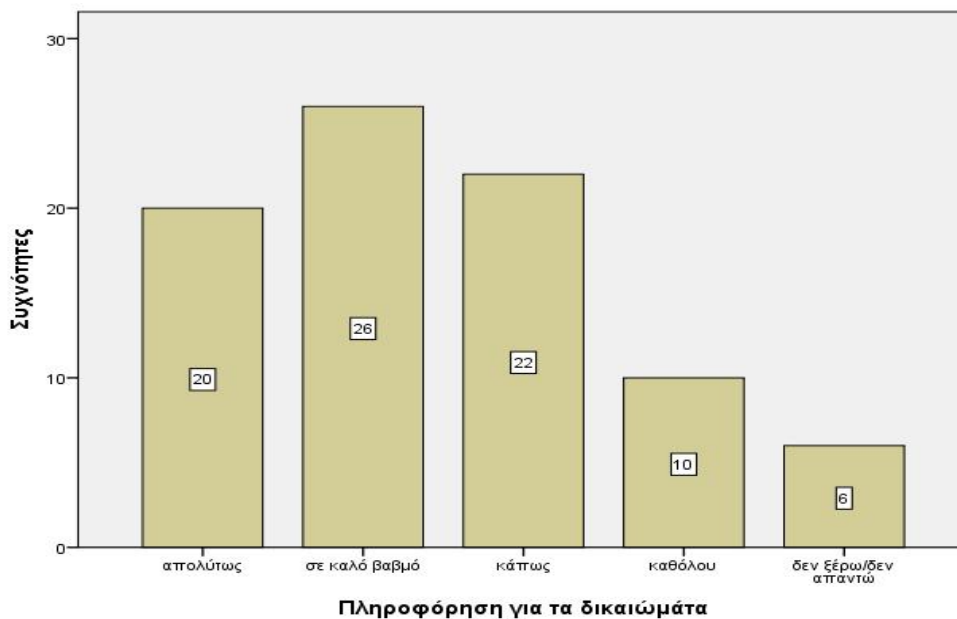
	Συχνότητες	Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
πολύ εύκολο	23	28,0	28,0
εύκολο	38	46,3	74,4
δύσκολο	11	13,4	87,8
πολύ δύσκολο	6	7,3	95,1
αδύνατο	4	4,9	100,0
Σύνολο	82	100,0	

Πίνακας 4.8: Επίπεδο ανταπόκρισης σε ανάγκες κοινωνικών υπηρεσιών

Επίπεδο ανταπόκρισης σε ανάγκες κοινωνικών υπηρεσιών	Απολύτως	Σεκαλό βαθμό	Κάπως	Καθόλου	Δεν ξέρω/δεν απαντώ	Σύνολο
Πληροφόρηση για δικαιώματα	20 23.8%	26 31%	22 26.2%	10 11.9%	6 7.1%	84 100%
Παραπομπή σε άλλες υπηρεσίες	6 8%	15 20%	11 14.7%	21 28%	22 29.3%	75 100%
Πληροφορίες για εξειδικευμένη τεχνική υποστήριξη	3 3.9%	14 18.4%	8 10.5%	18 23.7%	33 43.4%	76 100%
Βοήθεια με οικονομικά έντυπα	17 22.4%	18 23.7%	11 14.5%	19 25%	11 14.5%	76 100%
Βοήθεια με οικονομική υποστήριξη	1 1.4%	10 13.5%	14 18.9%	15 20.3%	34 45.9%	74 100%
Εύρεση προσωπικής βοήθειας	7 9.1%	14 18.2%	8 10.4%	12 15.6%	36 46.8%	77 100%
Βοήθεια με κοινωνική ένταξη	7 9%	11 14.1%	11 14.1%	16 20.5%	13 42.3%	84 100%

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, παρατηρείται ποσοστό που κυμαίνεται από 7,1% έως 46,8% των ερωτηθέντων, που απάντησαν «Δεν ξέρω/Δεν απαντώ» στα παραπάνω ερωτήματα, σχετικά με το επίπεδο ανταπόκρισης στις συγκεκριμένες κοινωνικές υπηρεσίες. Ιδιαίτερα αυξημένο ποσοστό που απάντησαν δεν ξέρω/δεν απαντώ καταγράφεται στην κατηγορία της «εύρεση προσωπικής βοήθειας». Φαίνεται επίσης σε ποσοστό όσων ικανοποιήθηκαν απολύτως από την παροχή αυτής της υπηρεσίας ήταν λίγο πιο πάνω από 9%.

Το 23,8% φαίνεται να ικανοποιήθηκε απολύτως από την υπηρεσία «παροχής πληροφοριών για τα δικαιώματα».



Γράφημα 4.5: Ικανοποίηση ως προς την πληροφόρηση για τα δικαιώματα

Χρήζει πολλής προσοχής και παρουσιάζει ενδιαφέρον η άποψη ότι η ανταπόκριση ήταν απογοητευτική (καθόλου) σε όλες τις παραπάνω κοινωνικές υπηρεσίες με ποσοστά από 11,9% έως και 28%. Η κοινωνική υπηρεσία που φαίνεται να έχουν τη μεγαλύτερη απογοήτευση οι ασθενείς είναι «η παραπομπή σε άλλες υπηρεσίες».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Τα ειδικά κέντρα και οι προσδοκίες των ασθενών σχετικά με αυτά

5.1 Εισαγωγή

Ένα εξειδικευμένο κέντρο πάνω σε ένα σπάνιο σύνδρομο έχει ως βασική αποστολή την παρακολούθηση και τη διάγνωση των νοσούντων, παρέχοντας στις εγκαταστάσεις του γνωμοδοτήσεις σε πολλούς τομείς, ειδικό εξοπλισμό, ιατρικές εξετάσεις και γενετική συμβουλευτική.

Ο καθορισμός των Ειδικών Κέντρων (Centres of Reference) που έχουν συμφωνήσει όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς σε ευρωπαϊκές χώρες και ο συντονισμός από Ευρωπαϊκά Δίκτυα Αναφοράς (European Reference Networks), αποτελούν λύσεις για την **έγκαιρη και σωστή διάγνωση**, κάτι που ήταν το κύριο αντικείμενο έρευνας στο Eurodiscare2, και την ιατρική και κοινωνική φροντίδα χωρίς εμπόδια, που είναι το κύριο μέρος της έρευνας αυτής (Eurodiscare3)

Η Γενική Διεύθυνση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Υγείας και Καταναλωτών (DG SANCO) έχει αναγνωρίσει τη σημασία της δημιουργίας κέντρων εμπειρογνωμοσύνης σε εθνικό επίπεδο και την υποστήριξης ευρωπαϊκών δικτύων αναφοράς. Ακολουθώντας μια διαδικασία μελέτης για την κινητικότητα των ασθενών, η DG SANCO δημιούργησε την Ομάδα Υψηλού Επιπέδου για τις Υπηρεσίες Υγείας και την Ιατρική Περίθαλψη - Ομάδα Εργασίας για τα Κέντρα Εμπειρογνωμοσύνης και Ευρωπαϊκά Δίκτυα αναφοράς. Η DG SANCO υποστηρίζει εξίσου την Ομάδα Εργασίας Σπάνιων Νοσημάτων (Rare Disease Task Force Working Group) για τα Πρότυπα Φροντίδας, η οποία εκπόνησε δύο εκθέσεις σχετικά με το subject14. Η δημιουργία ενός Κέντρου Εξειδίκευσης για κάθε σπάνια νόσο, σε κάθε χώρα στην Ευρώπη είναι, ωστόσο, ένας μη ρεαλιστικός στόχος. Κοινός ορισμός των κέντρων διάγνωσης δεν υπάρχει στα κράτη μέλη, μολαταύτα έχουν αναδείξει τα νοσοκομεία ως φυσικές δομές εξειδίκευσης για τους νοσούντες με σπάνια πάθηση.

Από τα δημοσιευμένα στοιχεία της έρευνας ένας ασθενής χρειάστηκε, κατά μέσο όρο 4 διαφορετικά είδη ιατρικών υπηρεσιών, 3 διαφορετικά είδη εξετάσεων και 2,4 είδη άλλης ιατρικής φροντίδας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 μηνών. Το 47% των ασθενών σε αυτή τη περίοδο νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο κατά μέσο όρο 3 φορές και μέγιστη διάρκεια 20 ημέρες.

5.2 Αξιολόγηση Λειτουργιών που μπορούν να παρασχεθούν

Με βάση τις ανάγκες στους ασθενείς δίνεται η δυνατότητα να εκφράσουν την άποψη τους, σχετικά με πιθανές λειτουργίες που θα μπορούσαν να τους παρασχεθούν στα ειδικά κέντρα.

Οι ερωτηθέντες με MFS εξέτασαν τις παρακάτω λειτουργίες που παρέχονται από ένα Κέντρο Τεχνογνωσίας και τα τέσσερα πιο σημαντικά είναι:

- Συντονισμός της πρόσβασης των ασθενών σε ιατρικές πληροφορίες για μεταξύ όλων των επαγγελματιών που ενδιαφέρονται γι' αυτόν/αυτήν στο εξειδικευμένο κέντρο
- Επικοινωνία με άλλα εξειδικευμένα κέντρα και επαγγελματικά δίκτυα για την εναρμόνιση των θεραπειών και της έρευνας σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο
- Συντονισμός στην ανταλλαγή ιατρικών πληροφοριών μεταξύ των επαγγελματιών του εξειδικευμένου κέντρου και τους τοπικούς επαγγελματίες του κλάδου, προκειμένου να διευκολυνθεί η συνέχιση της παρακολούθησης των ασθενών
- Συνεργασία με τις ερευνητικές ομάδες που εργάζονται πάνω στην σπάνια ασθένεια (ιδίως όσον αφορά τις κλινικές μελέτες)

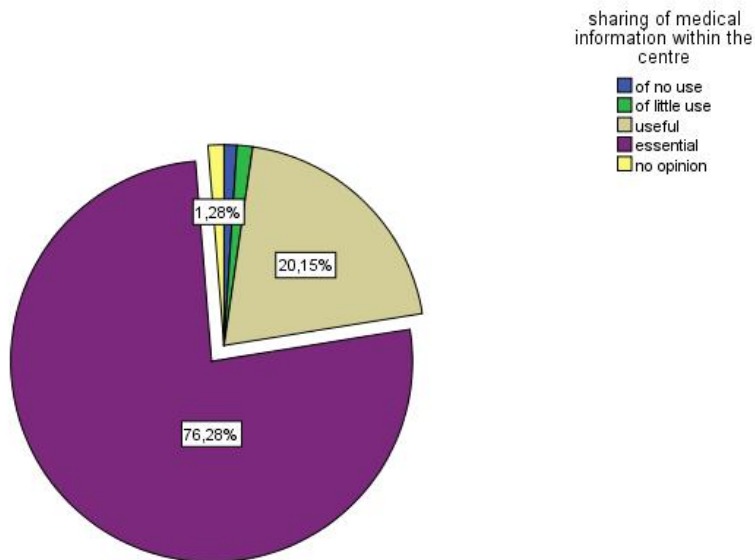
Δεδομένου ότι μια ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα των οργάνων, ενδεχομένως να απαιτείται διεπιστημονικής φροντίδας. Δεν είναι έκπληξη το γεγονός ότι οι ερωτηθέντες που επηρεάζονται από το MFS εξετάζουν επίσης την δυνατότητα, της ομαδοποίησης των επισκέψεων και οργάνωση των ραντεβού ως μία από τις πιο βασικές λειτουργίες του Κέντρου Τεχνογνωσίας

Οι ερωτηθέντες που επηρεάζονται από MFS πιο συχνά εξέφρασαν την άποψη ότι «τα κύρια εμπόδια για να ταξιδέψουν σε ένα εξειδικευμένο κέντρο είναι ο χρόνος που απαιτείται για να φτάσει κανείς εκεί και/ή οι φυσικές δυσκολίες που αντιμετωπίστηκαν από τον ασθενή (πόνος, κόπωση και οι τραυματισμοί) σε σχέση με το σύνολο των ερωτηθέντων.

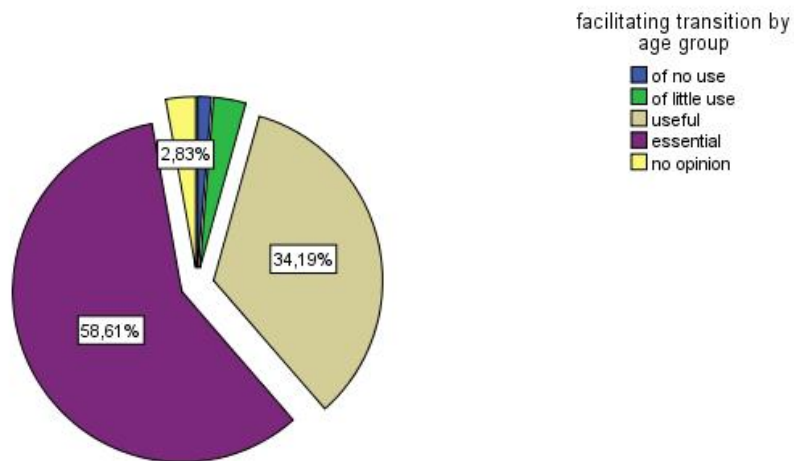
Πίνακας 5.1: Χρησιμότητα των προτεινόμενων υπηρεσιών ενός ειδικού κέντρου για τις σπάνιες παθήσεις

Προτεινόμενη Υπηρεσία	Καθόλου χρήσιμο	Λίγο χρήσιμο	Χρήσιμο	Απαραίτητο	Δεν ξέρω/δεν απαντώ	Σύνολο
Σποραδική φροντίδα	15 3.9%	16 4.2%	157 41.3%	172 45.3%	20 5.3%	380 100%
Συχνή φροντίδα	14 3.7%	31 8.1%	156 40.7%	160 41.8%	22 5.7%	383 100%
Ομαδοποίηση επισκέψεων	8 2.0%	13 3.3%	118 30.1%	248 63.3%	5 1.3%	392 100%
Ιατρική πληροφόρηση μέσα στο κέντρο	4 1%	5 1.3%	79 20.2%	299 76.3%	5 1.3%	392 100%
Διευκόλυνση μετάβασης στις ηλικιακές ομάδες	5 1.3%	12 3.1%	133 34.1%	228 58.6%	11 2.8%	389 100%
Πληροφόρηση ασθενών	4 1.0%	14 3.5%	143 36.1%	223 58.8%	2 0.5%	396 100%
Ενημερωτικό ιατρικό υλικό	4 1%	18 4.6%	171 43.6%	196 50%	3 0.8%	392 100%
Συνεργασία με ερευνητικές ομάδες	4 1.0%	5 1.3%	113 28.6%	262 66.3%	11 2.8%	395 100%
Παρακολούθηση τρεχουσών αναγκών	6 1.5%	16 4.1%	192 48.9%	169 43.0%	10 2.5%	393 100%
Επιμόρφωση επαγγελματιών υγείας	3 0.8%	15 3.8%	169 42.7%	202 51.0%	7 1.8%	396 100%
Συντονισμός ιατρικών πληροφοριών	3 0.8%	5 1.3%	114 28.8%	271 68.4%	3 0.8%	396 100%
Επικοινωνία με άλλα κέντρα και δίκτυα	2 0.5%	5 1.3%	113 28.6%	268 67.8%	7 1.8%	395 100%

Εκτός από τις προαναφερόμενες λειτουργίες, παρατηρείται υψηλό σχετικά ποσοστό «σημαντικής» λειτουργίας και για το θέμα του συντονισμού των ιατρικών πληροφοριών (68,4%), ενώ το μικρότερο ποσοστό υψηλής χρησιμότητας παρουσιάζει η παροχή συχνής φροντίδας(41,8%).



Γράφημα 5.1: Ιατρική πληροφόρηση μέσα στο κέντρο



Γράφημα 5.2: Επικοινωνία με άλλα κέντρα και δίκτυα

Το επόμενο και τελευταίο ερώτημα όπου ο ασθενής ή το συγγενικό του πρόσωπο, αν είναι ανήλικο, καλείται να εκφράσει την άποψη του, είναι βασικό για τη χάραξη ευρωπαϊκής πολιτικής στο χώρο των σπανίων παθήσεων.

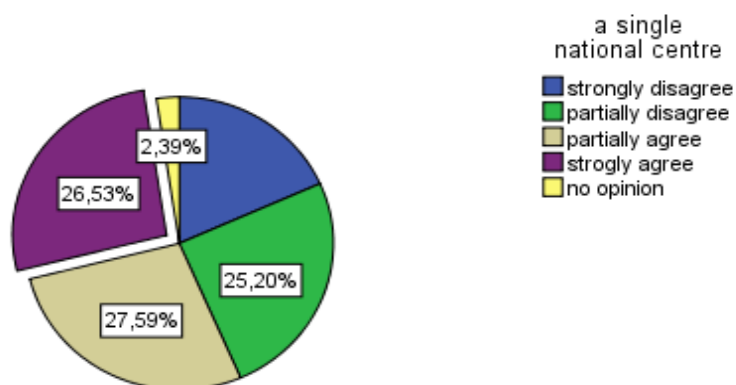
Από τον πίνακα και τα παρακάτω γραφήματα φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που συμφωνούν με τη δημιουργία ενός μεμονωμένου ειδικού κέντρου είναι 26,5%, ενώ το ποσοστό ασθενών που συμφωνεί απόλυτα για τη δημιουργία διάφορων κέντρων είναι 58,9%. Με τη θετική γνώμη που εκφράζουν οι ερωτώμενοι για τη δημιουργία διάφορων κέντρων, δηλώνουν σύμφωνοι με την πρόταση ότι η παρακολούθηση υψηλού αριθμού ασθενών προάγει την εξειδίκευση των επαγγελματιών υγείας, επομένως, ένα τέτοιο κέντρο θα πρέπει να παρακολουθεί υψηλό αριθμό ασθενών που πάσχουν από μια σπάνια πάθηση.

Πίνακας 5.2: Αξιολόγηση δηλώσεων σχετικών με την πάθηση υλοποίηση ειδικών κέντρων

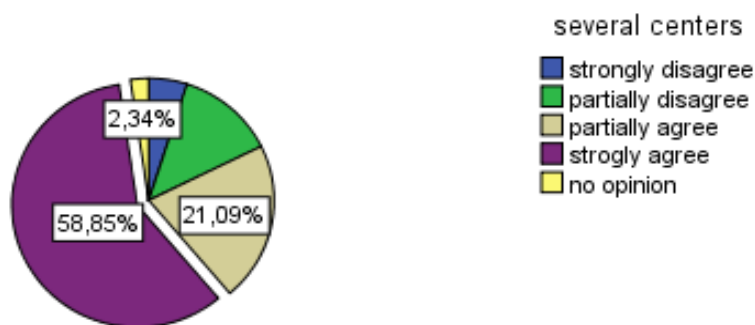
Αξιολόγηση δήλωσης	Διαφωνώ έντονα	Διαφωνώ εν μέρει	Συμφωνώ εν μέρει	Συμφωνώ	Δεν ξέρω/δεν απαντώ	Σύνολο
Μεμονωμένο εθνικό κέντρο	69 18.3%	95 25.2%	104 27.6%	100 26.5%	9 2.4%	377 100%
Κατανομή σε διάφορα κέντρα για καλύτερη πρόσβαση	19 4.9%	49 12.8%	81 21.1%	226 58.9%	9 2.3%	384 100%
Παρακολούθηση υψηλού αρ. ασθενών προάγει την εξειδίκευση	8 2.1%	28 7.3%	103 27%	231 60.5%	12 3.1%	382 100%
Προτιμότερα τα ειδικά κέντρα για εξέταση και ειδικότερη περίθαλψη	8 2.1%	32 8.3%	121 31.3%	219 56.6%	7 1.8%	387 100%
Προτιμότεροι οι επαγγελματίες υγείας της περιοχής	13 3.4%	74 19.3%	147 38.4%	130 33.9%	19 5%	383 100%
Το κόστος μεταφοράς η/και η ανάγκη συνοδείας εμποδίζουν κυρίως την πρόσβαση στο κέντρο	31 8.2%	62 16.3%	118 31.1%	149 39.2%	20 5.3%	380 100%
Ο χρόνος ή/και οι φυσικές δυσκολίες εμποδίζουν κυρίως την πρόσβαση σε κέντρο	20 5.2%	55 14.2%	146 37.7%	153 39.5%	13 3.4%	387 100%
Ο ρόλος του παθολόγου είναι κυρίως η διαχείριση μη ειδικών προβλημάτων υγείας	142 36.8%	86 22.3%	84 21.8%	63 16.3%	11 2.8%	386 100%
Απαραίτητη η συνεργασία του κέντρου με οργανώσεις ασθενών	3 0.8%	2 0.5%	59 15.8%	304 81.5%	5 1.3%	373 100%

Είναι μάλλον θετικό το στοιχείο της διαφωνίας των ασθενών σε ποσοστό 36,8% σχετικά με την πρόταση ότι ο ρόλος του παθολόγου είναι για να διαχειρίζεται προβλήματα υγείας, που δεν σχετίζονται με τη σπάνια νόσο. Διαφωνεί με την πρόταση ότι ο ρόλος του παθολόγου είναι κυρίως να διαχειρίζεται προβλήματα υγείας που δεν σχετίζονται με το σπάνιο σύνδρομο, γεγονός που το κάνει να μοιάζει θετικό. Αυτό που προκαλεί μεγάλη εντύπωση

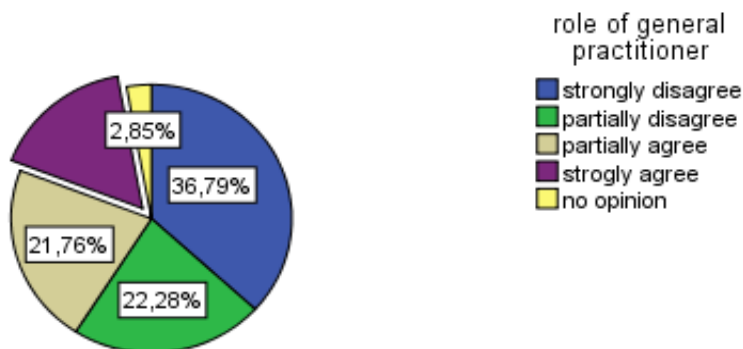
είναι το 81,5% που συμφωνεί με την απαραίτητη συνεργασία των ειδικών κέντρων με τις οργανώσεις των ασθενών, για να «οφελείται από τη γνώση τους σχετικά με τη καθημερινότητα και τις ανάγκες των ασθενών» (Eurordis,2009).



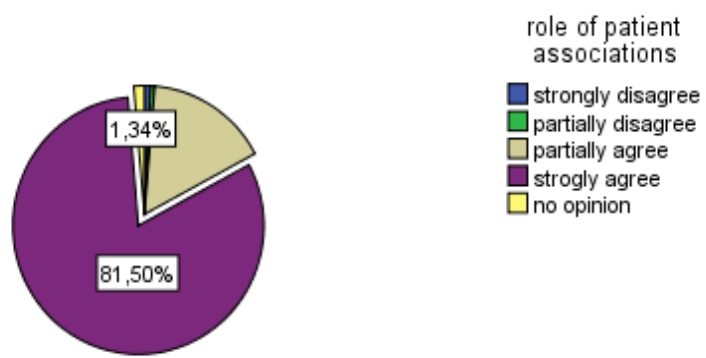
Γράφημα 5.3: Ποσοστό συμφωνίας για τα μεμονωμένα κέντρα



Γράφημα 5.4: Ποσοστό συμφωνίας για διάφορα κέντρα



Γράφημα 5.5: Ποσοστό συμφωνίας για την εξειδίκευση



Γράφημα 5.6: Ποσοστό συμφωνίας για το ρόλο του παθαλόγου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Διερεύνηση Παραγόντων που Επηρεάζουν την Έγκαιρη Διάγνωση και την Ανάγκη Πρόσβασης στις Κοινωνικές Υπηρεσίες Υποστήριξης

Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε την επίδραση συγκεκριμένων μεταβλητών στην:

α. έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας, δηλαδή στη διάγνωση στην πρώτη ηλικιακή ομάδα (μέχρι 7 ετών) των ασθενών,

β. ανάγκη πρόσβασης των ασθενών σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης.

Η έγκαιρη διάγνωση θεωρείται πολύ σημαντική, επειδή ενδεχομένως μπορεί να περιορίσει τα μελλοντικά συμπτώματα της ασθένειας, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να σώσει και τη ζωή των ασθενών. Ο εντοπισμός παραγόντων που επηρεάζουν την έγκαιρη διάγνωση, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμος επειδή θα μπορούσε να οδηγήσει στη βελτίωση του ποσοστού διάγνωσης σε μικρή ηλικία.

Επίσης, αν εντοπιστούν παράγοντες που επηρεάζουν την ανάγκη πρόσβασης των ασθενών σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, θα ήταν δυνατή η βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών και η μείωση του ποσοστού των ασθενών που δεν καλύπτονται από αυτές.

Στόχος της ανάλυσης που θα ακολουθήσει είναι η κατασκευή μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης με τη χρήση της R, τα οποία θα διαθέτουν επαρκή ικανότητα πρόβλεψης της πιθανότητας έγκαιρης διάγνωσης της ασθένειας καθώς και της ύπαρξης ανάγκης για κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης.

Από τις 418 διαθέσιμες καταγραφές ασθενών, αφαιρέθηκαν οι 6 που αφορούν «άλλες χώρες». Συνεπώς στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι 412 καταγραφές για 6 συγκεκριμένες χώρες, ενώ όπου υπήρχαν ελλείπουσες τιμές αυτές αγνοήθηκαν κατά περίπτωση.

6.1 Διευρεύνηση παραγόντων που επηρεάζουν την έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας

6.1.1 Οι μεταβλητές και οι κατηγορίες τους

Ως μεταβλητή απόκρισης χρησιμοποιήθηκε η δίτιμη μεταβλητή *earlydiagnosis* με *earlydiagnosis0*: «η ασθένεια διαγνώστηκε σε ηλικία μεγαλύτερη των 7 ετών» και *earlydiagnosis1*: «η ασθένεια διαγνώστηκε σε ηλικία μέχρι 7 ετών». Επισημαίνεται ότι, λόγω του γενικά περιορισμένου δείγματος ασθενών σε σχέση με τις κατηγορίες ανά μεταβλητή, όπως καθορίζονται από την EURORDIS, έγιναν οι συμπύξεις κατηγοριών σύμφωνα με τον πίνακα που ακολουθεί:

Πίνακας 6.1: Οι επεξηγηματικές μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν και οι συνεπτυγμένες κατηγορίες τους

Όνοματική	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
<i>country0</i>	Κάτοικοι Γαλλίας, Ιταλίας, Ισπανίας
<i>country1</i>	Κάτοικοι Βελγίου, Ελβετίας, Σουηδίας
<i>occupation0</i>	Εργαζόμενοι, συνταξιούχοι
<i>occupation1</i>	Άνεργοι, σπουδαστές, δεν έχουν εργαστεί
<i>sex0</i>	Άντρες
<i>sex1</i>	Γυναίκες

Διατακτική	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
<i>habitat0</i>	Κάτοικοι πόλεων κάτω των 100.000 κατοίκων
<i>habitat1</i> (L)	Κάτοικοι πόλεων άνω των 100.000 κατοίκων
<i>education0</i>	Πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια εκπαίδευση
<i>education1</i> (L)	Τριτοβάθμια εκπαίδευση
<i>income0</i>	Μηνιαίο εισόδημα μέχρι 1.600 ευρώ
<i>income1</i> (L)	Μηνιαίο εισόδημα άνω των 1.600 ευρώ

Η προετοιμασία της βάσης δεδομένων για τη λογιστική παλινδρόμηση:

```
mydata<-  
read.table("c:/Users/Desktop/datagroupedearly.txt",col.names=c("EARLYDIAGNOSIS", "CO  
UNTRY", "SEX", "HABITAT", "INCOME", "EDUCATION", "OCCUPATION"))  
attach(mydata)  
earlydiagnosis<-factor(EARLYDIAGNOSIS)  
country<-factor(COUNTRY)  
sex<-factor(SEX)  
occupation<-factor(OCCUPATION)  
habitat<-factor(HABITAT,ordered=TRUE)  
income<-factor(INCOME,ordered=TRUE)  
education<-factor(EDUCATION,ordered=TRUE)
```

6.1.2 Αναζήτηση των σημαντικότερων επεξηγηματικών μεταβλητών

Αρχικά εξετάστηκε η μεμονωμένη επίδραση καθεμιάς από τις 6 επεξηγηματικές μεταβλητές στην έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας. Οι πίνακες συνάφειας και τα αποτελέσματα των ελέγχων ανεξαρτησίας (και αντίστοιχα μη ύπαρξης γραμμικής τάσης για τις διατακτικές μεταβλητές), παρατίθενται παρακάτω:

Πίνακας 6.2: Οι πίνακες συνάφειας και τα αποτελέσματα των ελέγχων

		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
country	0	148	63	211	χ^2	0,58	1	0,445
	1	118	42	160	G^2	0,59	1	0,444
	σύνολο	266	105	371				
		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
sex	0	105	46	151	χ^2	0,59	1	0,444
	1	161	59	220	G^2	0,58	1	0,445
	σύνολο	266	105	371				
		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
occupation	0	218	85	303	χ^2	0,15	1	0,702
	1	41	18	59	G^2	0,14	1	0,704
	σύνολο	259	103	362				
		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
habitat	0	166	69	235	χ^2	0,47	1	0,493
	1	86	30	116	G^2	0,47	1	0,491
	σύνολο	252	99	351	M^2	0,47	1	0,494
		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
income	0	103	33	136	χ^2	2,10	1	0,147
	1	139	64	203	G^2	2,13	1	0,145
	σύνολο	242	97	339	M^2	2,10	1	0,148
		earlydiagnosis		σύνολο	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
		0	1					
education	0	98	39	137	χ^2	0	1	0,965
	1	160	63	223	G^2	0	1	0,965
	σύνολο	258	102	360	M^2	0	1	0,965

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, καμία επεξηγηματική μεταβλητή από μόνη της δεν επηρεάζει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας.

6.1.3 Αξιολόγηση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης

Στη συνέχεια διερευνήθηκε αν υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες αλληλεπίδρασης που επηρεάζουν σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας. Ωστόσο για λόγους απλότητας, στο τελικό μοντέλο που θα επιλεγεί δεν θα θέλαμε να περιλαμβάνονται όροι αλληλεπίδρασης τριών ή περισσότερων επεξηγηματικών μεταβλητών.

Ξεκινώντας από το κορεσμένο μοντέλο *early.GLM*, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα για την επίδραση της κάθε μεταβλητής καθώς και των ανά δύο μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων:

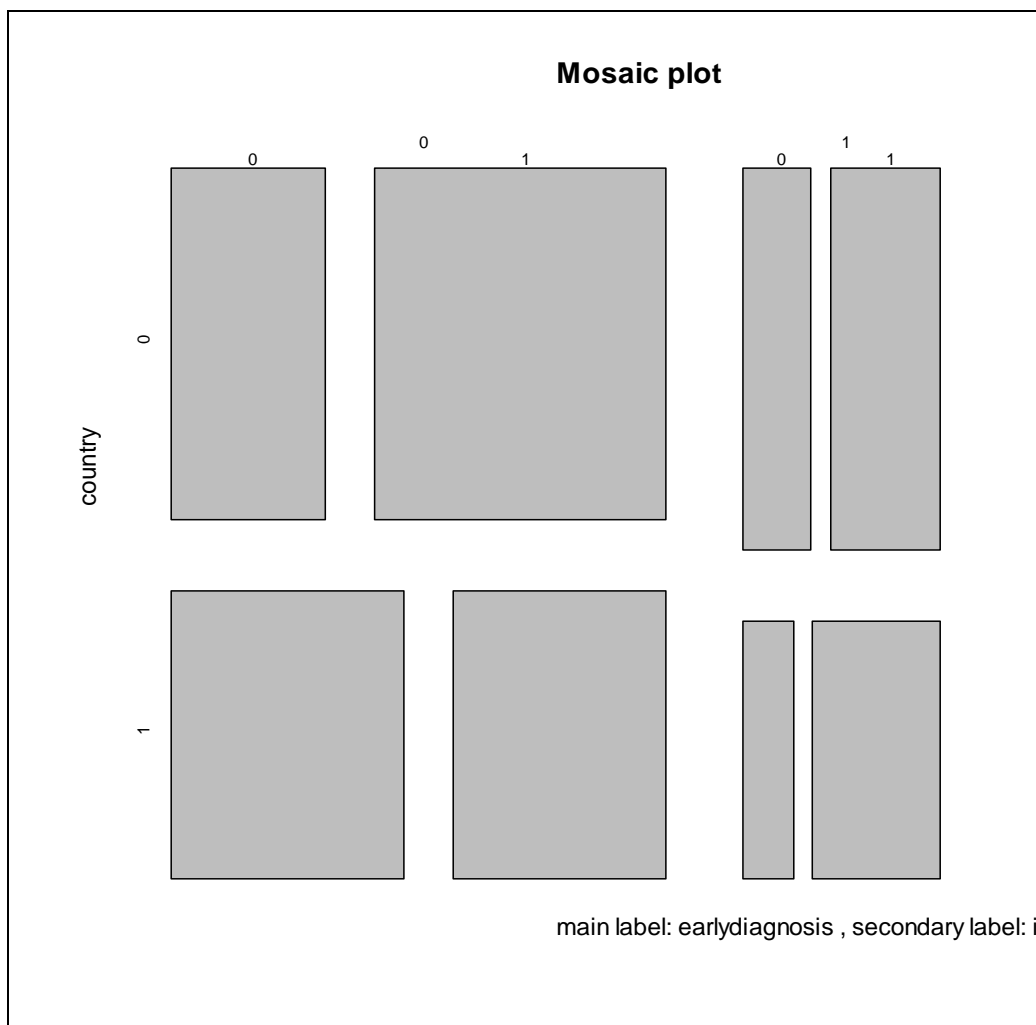
```
early.GLM<-
glm(formula=earlydiagnosis~country*sex*habitat*income*education*occupation,
data=mydata,family=binomial(link="logit"),na.action="na.omit")
anova(early.GLM)
```

	Df	Deviance	Resid. Df
NULL			309
country	1	0.3978	308
sex	1	0.0335	307
habitat	1	1.0807	306
income	1	0.6945	305
education	1	0.0529	304
occupation	1	0.7008	303
country:sex	1	1.5637	302
country:habitat	1	0.3560	301
sex:habitat	1	1.5920	300
country:income	1	4.9957	299
sex:income	1	0.0076	298
habitat:income	1	0.3688	297
country:education	1	1.8349	296
sex:education	1	1.4618	295
habitat:education	1	1.6202	294
income:education	1	0.5362	293
country:occupation	1	0.2746	292
sex:occupation	1	0.0261	291
habitat:occupation	1	1.0538	290
income:occupation	1	0.0329	289
education:occupation	1	0.4787	288
...			

Βάσει του ελέγχου χ^2 , στατιστικά σημαντικός είναι ο παράγοντας αλληλεπίδρασης των μεταβλητών *country* και *income*, με p -value = 0,0254. Στη συνέχεια εστίασαμε περισσότερο στις δύο αυτές μεταβλητές, σύμφωνα με τον ακόλουθο δειγματικό πίνακα (και οι 2 αυτές μεταβλητές, συν η μεταβλητή απόκρισης, είναι γνωστές στους 339 από το σύνολο των 412 ασθενών):

Πίνακας 6.3: Τα διαθέσιμα δεδομένα των μεταβλητών για 339 ασθενείς

Περίπτωση	Κατηγορία μεταβλητής <i>country</i>	Κατηγορία μεταβλητής <i>income</i>	Ασθενείς με <i>earlydiagnosis</i> =1	Σύνολο ασθενών περίπτωσης	% <i>earlydiagnosis</i> =1
1	0	0	22	68	32,35%
2	0	1	36	123	29,27%
3	1	0	11	68	16,18%
4	1	1	28	80	35,00%



Γράφημα 6.1: Το «μωσαϊκό» των ασθενών των 8 κατηγοριών, σύμφωνα με τα στοιχεία του Πίνακα 6.3

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε το κορεσμένο μοντέλο *early2.GLM*:

```
country<-c(0,0,1,1)
country<-factor(country)
income<-c(0,1,0,1)
income<-factor(income,ordered=TRUE)
earlydiagnosis1<-c(22,36,11,28)
total<-c(68,123,68,80)
prob<-(earlydiagnosis1/total)
early2.GLM<-
glm(formula=prob~country*income,family=binomial(link="logit"),weights=total)
anova(early2.GLM)
```

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev
NULL			3	7.7772
country	1	0.6609	2	7.1163
income	1	1.9127	1	5.2036
country:income	1	5.2036	0	0.0000

Με βάση την απόκλιση που απορροφά ο κάθε παράγοντας του κορεσμένου μοντέλου, προκύπτει ως στατιστικά σημαντικός μόνο ο παράγοντας αλληλεπίδρασης των μεταβλητών *country* και *income*, με p -value: $\chi_1^2(5,2036) = 0,0225$. Είναι προφανές ότι το μοντέλο

ανεξαρτησίας καθώς και τα δύο μοντέλα με μία μόνο από κάθε μεταβλητή, θα είναι ανεπαρκή. Για το λόγο αυτό, θα επιλεγεί το κορεσμένο μοντέλο *early2.GLM* ως το μοντέλο πρόβλεψης της πιθανότητας έγκαιρης διάγνωσης της ασθένειας. Οι συντελεστές του μοντέλου είναι οι εξής:

```
summary(early2.GLM)
```

```
Call:
glm(formula = prob ~ country * income, family = binomial(link = "logit"),
     weights = total)

Deviance Residuals:
[1] 0 0 0 0

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -0.8100     0.1631  -4.965 6.88e-07 ***
country1         -0.3221     0.2597  -1.240  0.2149
income.L         -0.1024     0.2307  -0.444  0.6572
country1:income.L  0.8280     0.3673   2.254  0.0242 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance:  7.7772e+00  on 3  degrees of freedom
Residual deviance: -8.8818e-15  on 0  degrees of freedom
AIC: 26.448

Number of Fisher Scoring iterations: 3
```

$$\log \text{it}(\pi) = -0,8100 - 0,3221 * \text{country1} - 0,1024 * \text{income1} + 0,828 * \text{country1} * \text{income1}.$$

6.1.4 Ερμηνεία συντελεστών

Οι στατιστικά σημαντικοί συντελεστές του μοντέλου ερμηνεύονται ως εξής:

- Η σχετική πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης σε έναν ασθενή που ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *country0* (Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία) και *income0* (έχει εισόδημα μέχρι 1.600 €), εκτιμάται $\exp(-0,81) = 0,445$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής δεν ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες αυτές.
- Η σχετική πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης σε έναν ασθενή που ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *country1* (Βέλγιο, Ελβετία, Σουηδία) και *income1* (έχει εισόδημα άνω των 1.600 €), εκτιμάται $\exp(0,828) = 2,289$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *country0* (Γαλλία, Ιταλία, Ισπανία) και *income0* (έχει εισόδημα μέχρι 1.600 €).

6.2 Διευρέυνση παραγόντων που επηρεάζουν την ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης

6.2.1 Οι μεταβλητές και οι κατηγορίες τους

Ως μεταβλητή απόκρισης χρησιμοποιήθηκε η δίτιμη μεταβλητή *need*, με *need0*: «ο ασθενής δεν έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης» και *need1*: «ο ασθενής έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης». Επισημαίνεται ότι, λόγω του γενικά περιορισμένου δείγματος ασθενών σε σχέση με τις κατηγορίες ανά μεταβλητή, όπως καθορίζονται από την EURORDIS, έγιναν οι συμπυκνώσεις σύμφωνα με τον πίνακα που ακολουθεί:

Πίνακας 6.4: Οι επεξηγηματικές μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν και οι κατηγορίες τους

Όνοματική	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
<i>country0</i>	Κάτοικοι Γαλλίας, Ιταλίας, Ισπανίας
<i>country1</i>	Κάτοικοι Βελγίου, Ελβετίας, Σουηδίας
<i>occupation0</i>	Εργαζόμενοι, συνταξιούχοι
<i>occupation1</i>	Άνεργοι, σπουδαστές, δεν έχουν εργαστεί
<i>sex0</i>	Άντρες
<i>sex1</i>	Γυναίκες
<i>move0</i>	Δεν μετακόμισαν λόγω της ασθένειας
<i>move1</i>	Μετακόμισαν λόγω της ασθένειας
<i>activityreduce0</i>	Όχι μείωση επαγγελματικών δραστηριοτήτων
<i>activityreduce1</i>	Μείωση επαγγελματικών δραστηριοτήτων
<i>hospital0</i>	Δεν υπήρξε νοσηλεία εδώ και 24 μήνες
<i>hospital1</i>	Υπήρξε νοσηλεία εδώ και 24 μήνες

Διατακτική	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
<i>habitat0</i>	Κάτοικοι πόλεων κάτω των 100.000 κατοίκων
<i>habitat1</i> (L)	Κάτοικοι πόλεων άνω των 100.000 κατοίκων
<i>education0</i>	Πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια εκπαίδευση
<i>education1</i> (L)	Τριτοβάθμια εκπαίδευση
<i>income0</i>	Μηνιαίο εισόδημα μέχρι 1.600 ευρώ
<i>income1</i> (L)	Μηνιαίο εισόδημα άνω των 1.600 ευρώ
<i>agediagnosis0</i>	Έγινε διάγνωση σε ηλικία μέχρι 21
<i>agediagnosis1</i> (L)	Έγινε διάγνωση σε ηλικία από 22 μέχρι 42
<i>agediagnosis2</i> (Q)	Έγινε διάγνωση σε ηλικία από άνω των 42
<i>agenow0</i>	Τρέχουσα ηλικία μέχρι 21
<i>agenow1</i> (L)	Τρέχουσα ηλικία από 22 μέχρι 42
<i>agenow2</i> (Q)	Τρέχουσα ηλικία άνω των 42
<i>services0</i>	Έλαβαν από καμία μέχρι και 3 υπηρεσίες
<i>services1</i> (L)	Έλαβαν από 4 μέχρι και 6 υπηρεσίες
<i>services2</i> (Q)	Έλαβαν άνω των 6 υπηρεσιών
<i>exams0</i>	Πραγματοποίησαν καμία ή 1 εξέταση
<i>exams1</i> (L)	Πραγματοποίησαν από 2 μέχρι και 4 εξετάσεις
<i>exams2</i> (Q)	Πραγματοποίησαν άνω των 4 εξετάσεων

Η προετοιμασία της βάσης δεδομένων για τη λογιστική παλινδρόμηση:

```
mydata2<-
read.table("c:/Users/Desktop/datagroupedneed.txt",col.names=c("NEED","COUNTRY","AGE
NOW","SEX","AGEDIAGNOSIS","HABITAT","EDUCATION","INCOME","ACTIVITYREDUCE","OCCUPATI
ON","SERVICES","EXAMS","MOVE","HOSPITAL"))
attach(mydata2)
need<-factor(NEED)
country<-factor(COUNTRY)
agenow<-factor(AGENOW,ordered=TRUE)
sex<-factor(SEX)
agediagnosis<-factor(AGEDIAGNOSIS,ordered=TRUE)
habitat<-factor(HABITAT,ordered=TRUE)
education<-factor(EDUCATION,ordered=TRUE)
income<-factor(INCOME,ordered=TRUE)
activityreduce<-factor(ACTIVITYREDUCE)
occupation<-factor(OCCUPATION)
services<-factor(SERVICES,ordered=TRUE)
exams<-factor(EXAMS,ordered=TRUE)
move<-factor(MOVE)
hospital<-factor(HOSPITAL)
```

6.2.2 Αναζήτηση των σημαντικότερων επεξηγηματικών μεταβλητών

Αρχικά εξετάστηκε η μεμονωμένη επίδραση καθεμιάς από τις 13 επεξηγηματικές μεταβλητές στην ανάγκη πρόσβασης των ασθενών σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης. Οι πίνακες συνάφειας και τα αποτελέσματα των ελέγχων ανεξαρτησίας (και αντίστοιχα μη ύπαρξης γραμμικής τάσης για τις διατακτικές μεταβλητές), παρατίθενται παρακάτω:

Πίνακας 6.5: Οι πίνακες συνάφειας και τα αποτελέσματα των ελέγχων

<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">need</th> <th rowspan="2">σύνολο</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>country</th> <th>0</th> <td>169</td> <td>55</td> <td>224</td> </tr> <tr> <th>country</th> <th>1</th> <td>142</td> <td>32</td> <td>174</td> </tr> <tr> <th>country</th> <th>σύνολο</th> <td>311</td> <td>87</td> <td>398</td> </tr> </tbody> </table>			need		σύνολο	0	1	country	0	169	55	224	country	1	142	32	174	country	σύνολο	311	87	398	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Έλεγχος</th> <th>Στατιστική τιμή ελέγχου</th> <th>Βαθμοί ελευθερίας</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>χ^2</td> <td>2,18</td> <td>1</td> <td>0,140</td> </tr> <tr> <td>G^2</td> <td>2,20</td> <td>1</td> <td>0,138</td> </tr> </tbody> </table>	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value	χ^2	2,18	1	0,140	G^2	2,20	1	0,138
			need			σύνολο																													
		0	1																																
country	0	169	55	224																															
country	1	142	32	174																															
country	σύνολο	311	87	398																															
Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value																																
χ^2	2,18	1	0,140																																
G^2	2,20	1	0,138																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">need</th> <th rowspan="2">σύνολο</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>occupation</th> <th>0</th> <td>244</td> <td>69</td> <td>313</td> </tr> <tr> <th>occupation</th> <th>1</th> <td>49</td> <td>6</td> <td>55</td> </tr> <tr> <th>occupation</th> <th>σύνολο</th> <td>293</td> <td>75</td> <td>368</td> </tr> </tbody> </table>			need		σύνολο	0	1	occupation	0	244	69	313	occupation	1	49	6	55	occupation	σύνολο	293	75	368	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Έλεγχος</th> <th>Στατιστική τιμή ελέγχου</th> <th>Βαθμοί ελευθερίας</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>χ^2</td> <td>3,57</td> <td>1</td> <td>0,059</td> </tr> <tr> <td>G^2</td> <td>4,04</td> <td>1</td> <td>0,044</td> </tr> </tbody> </table>	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value	χ^2	3,57	1	0,059	G^2	4,04	1	0,044
			need			σύνολο																													
		0	1																																
occupation	0	244	69	313																															
occupation	1	49	6	55																															
occupation	σύνολο	293	75	368																															
Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value																																
χ^2	3,57	1	0,059																																
G^2	4,04	1	0,044																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">need</th> <th rowspan="2">σύνολο</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>sex</th> <th>0</th> <td>120</td> <td>31</td> <td>151</td> </tr> <tr> <th>sex</th> <th>1</th> <td>181</td> <td>44</td> <td>225</td> </tr> <tr> <th>sex</th> <th>σύνολο</th> <td>301</td> <td>75</td> <td>376</td> </tr> </tbody> </table>			need		σύνολο	0	1	sex	0	120	31	151	sex	1	181	44	225	sex	σύνολο	301	75	376	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Έλεγχος</th> <th>Στατιστική τιμή ελέγχου</th> <th>Βαθμοί ελευθερίας</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>χ^2</td> <td>0,05</td> <td>1</td> <td>0,817</td> </tr> <tr> <td>G^2</td> <td>0,05</td> <td>1</td> <td>0,817</td> </tr> </tbody> </table>	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value	χ^2	0,05	1	0,817	G^2	0,05	1	0,817
			need			σύνολο																													
		0	1																																
sex	0	120	31	151																															
sex	1	181	44	225																															
sex	σύνολο	301	75	376																															
Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value																																
χ^2	0,05	1	0,817																																
G^2	0,05	1	0,817																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">need</th> <th rowspan="2">σύνολο</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>move</th> <th>0</th> <td>269</td> <td>71</td> <td>340</td> </tr> <tr> <th>move</th> <th>1</th> <td>29</td> <td>7</td> <td>36</td> </tr> <tr> <th>move</th> <th>σύνολο</th> <td>298</td> <td>78</td> <td>376</td> </tr> </tbody> </table>			need		σύνολο	0	1	move	0	269	71	340	move	1	29	7	36	move	σύνολο	298	78	376	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Έλεγχος</th> <th>Στατιστική τιμή ελέγχου</th> <th>Βαθμοί ελευθερίας</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>χ^2</td> <td>0,04</td> <td>1</td> <td>0,840</td> </tr> <tr> <td>G^2</td> <td>0,04</td> <td>1</td> <td>0,839</td> </tr> </tbody> </table>	Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value	χ^2	0,04	1	0,840	G^2	0,04	1	0,839
			need			σύνολο																													
		0	1																																
move	0	269	71	340																															
move	1	29	7	36																															
move	σύνολο	298	78	376																															
Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value																																
χ^2	0,04	1	0,840																																
G^2	0,04	1	0,839																																

Πίνακας 6.5 (συνέχεια)

activity reduce	need		σύνολο
	0	1	
0	144	43	187
1	148	32	180
σύνολο	292	75	367

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	1,54	1	0,215
G^2	1,54	1	0,215

hospital	need		σύνολο
	0	1	
0	171	24	195
1	98	49	147
σύνολο	269	73	342

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	22,07	1	<0,001
G^2	22,04	1	<0,001

habitat	need		σύνολο
	0	1	
0	192	44	236
1	95	25	120
σύνολο	287	69	356

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	0,24	1	0,621
G^2	0,24	1	0,623
M^2	0,24	1	0,622

education	need		σύνολο
	0	1	
0	110	31	141
1	182	45	227
σύνολο	292	76	368

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	0,25	1	0,618
G^2	0,25	1	0,619
M^2	0,25	1	0,619

income	need		σύνολο
	0	1	
0	113	23	136
1	164	44	208
σύνολο	277	67	344

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	0,94	1	0,331
G^2	0,96	1	0,328
M^2	0,94	1	0,332

agediagnosis	need		σύνολο
	0	1	
0	158	42	200
1	89	22	111
2	37	10	47
σύνολο	284	74	358

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	0,07	2	0,964
G^2	0,07	2	0,964
M^2	0,005	1	0,945

agenow	need		σύνολο
	0	1	
0	65	22	87
1	106	29	135
2	130	25	155
σύνολο	301	76	377

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	3,13	2	0,209
G^2	3,14	2	0,208
M^2	3,09	1	0,079

services	need		σύνολο
	0	1	
0	148	14	162
1	120	33	153
2	43	40	83
σύνολο	311	87	398

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	50,27	2	<0,001
G^2	48,18	2	<0,001
M^2	47,68	1	<0,001

exams	need		σύνολο
	0	1	
0	104	26	130
1	126	15	141
2	81	46	127
σύνολο	311	87	398

Έλεγχος	Στατιστική τιμή ελέγχου	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
χ^2	25,99	2	<0,001
G^2	26,04	2	<0,001
M^2	9,70	1	0,002

Ελέγχοντας τους 6 πίνακες διαστάσεων 2×2 οι οποίοι προκύπτουν από τους 2 τελευταίους πίνακες συνάφειας διαστάσεων 3×2 (με τις σημαντικές μεταβλητές *services* και *exams*), σε όλες τις περιπτώσεις απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση της μη ύπαρξης γραμμικής τάσης μεταξύ των κατηγοριών ανά δύο:

Πίνακας 6.6: Αποτελέσματα στατιστικών ελέγχων για τη μη ύπαρξη γραμμικής τάσης στις κατηγορίες των μεταβλητών *services* και *exams*

<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>exams</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>0</th><td>104</td><td>26</td><td></td></tr> <tr><th>1</th><td>126</td><td>15</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		exams	0	1		0	104	26		1	126	15		$P(\chi_1^2 > M^2) = 0,032$	<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>services</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>0</th><td>148</td><td>14</td><td></td></tr> <tr><th>1</th><td>120</td><td>33</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		services	0	1		0	148	14		1	120	33		$P(\chi_1^2 > M^2) = 0,001$
		need																																	
exams	0	1																																	
0	104	26																																	
1	126	15																																	
		need																																	
services	0	1																																	
0	148	14																																	
1	120	33																																	
<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>exams</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>0</th><td>104</td><td>26</td><td></td></tr> <tr><th>2</th><td>81</td><td>46</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		exams	0	1		0	104	26		2	81	46		$P(\chi_1^2 > M^2) = 0,004$	<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>services</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>0</th><td>148</td><td>14</td><td></td></tr> <tr><th>2</th><td>43</td><td>40</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		services	0	1		0	148	14		2	43	40		$P(\chi_1^2 > M^2) < 0,001$
		need																																	
exams	0	1																																	
0	104	26																																	
2	81	46																																	
		need																																	
services	0	1																																	
0	148	14																																	
2	43	40																																	
<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>exams</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>1</th><td>126</td><td>15</td><td></td></tr> <tr><th>2</th><td>81</td><td>46</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		exams	0	1		1	126	15		2	81	46		$P(\chi_1^2 > M^2) < 0,001$	<table border="1"> <thead> <tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">need</th></tr> <tr><th>services</th><th>0</th><th>1</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr><th>1</th><td>120</td><td>33</td><td></td></tr> <tr><th>2</th><td>43</td><td>40</td><td></td></tr> </tbody> </table>			need		services	0	1		1	120	33		2	43	40		$P(\chi_1^2 > M^2) < 0,001$
		need																																	
exams	0	1																																	
1	126	15																																	
2	81	46																																	
		need																																	
services	0	1																																	
1	120	33																																	
2	43	40																																	

Συνεπώς δεν είναι σκόπιμη περαιτέρω συγχώνευση μεταξύ των κατηγοριών *services0*, *services1*, *services2*, καθώς και των *exams0*, *exams1*, *exams2*.

6.2.3 Αξιολόγηση μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης

Σκοπός είναι η κατασκευή ενός απλού αλλά και επαρκούς μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της πιθανότητας να υπάρχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης. Για λόγους απλότητας, δεν θα θέλαμε να περιλαμβάνονται όροι αλληλεπίδρασης τριών ή περισσότερων επεξηγηματικών μεταβλητών.

Ξεκινώντας από το κορεσμένο μοντέλο *need.GLM* με τις (μεμονωμένα) 5 σημαντικότερες μεταβλητές *occupation*, *agenow*, *hospital*, *services* και *exams*, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα για την επίδραση της κάθε μεταβλητής καθώς και των ανά δύο μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων:

```
need.GLM<-glm(formula=need~occupation*agenow*hospital*services*exams,
data=mydata2,family=binomial(link="logit"),na.action="na.omit")
anova(need.GLM)
```

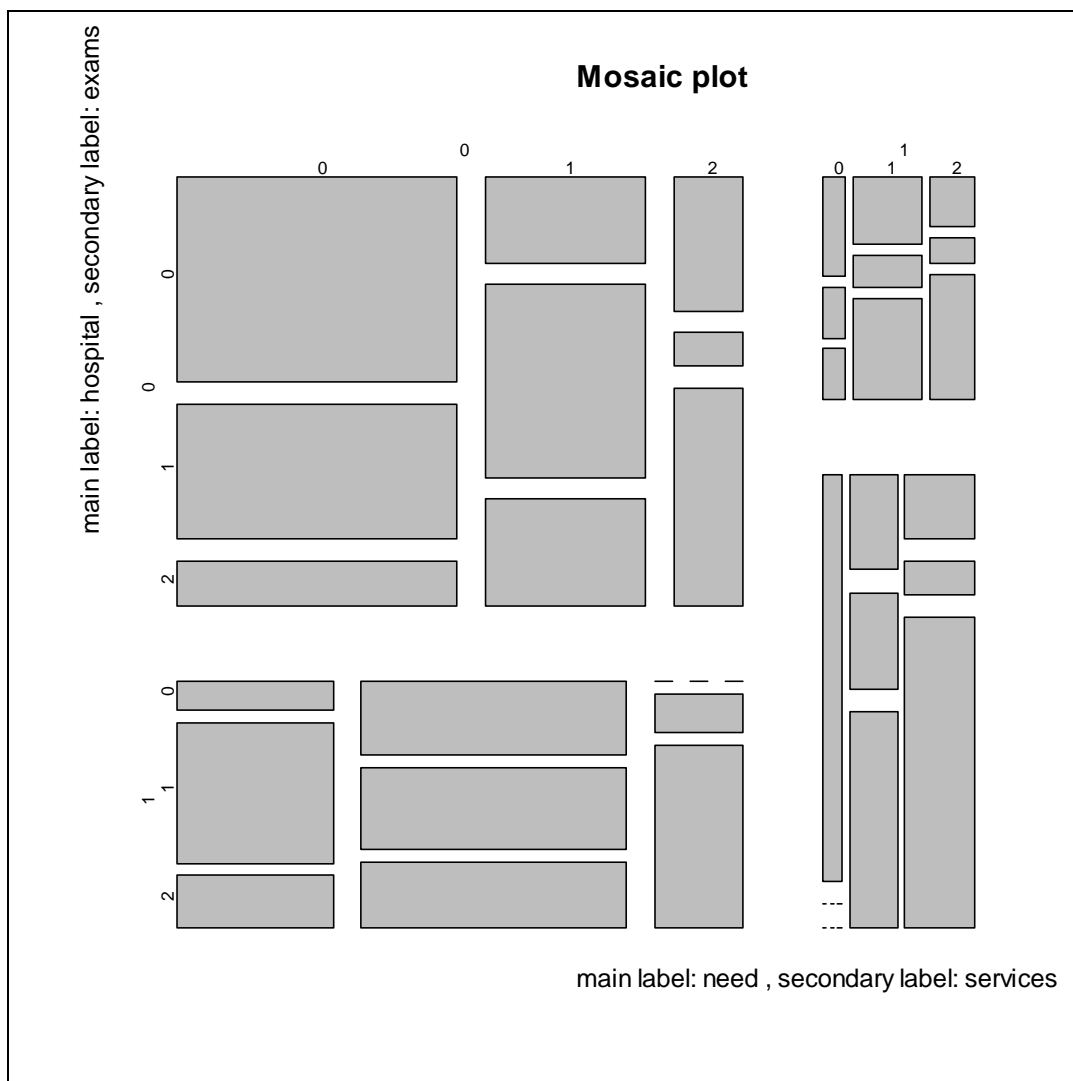
	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid. Dev
NULL				315	312.90
occupation	1	1.794		314	311.11
agenow	2	4.193		312	306.91
hospital	1	19.369		311	287.54
services	2	33.940		309	253.60
exams	2	9.679		307	243.93
occupation:agenow	2	2.311		305	241.61
occupation:hospital	1	2.736		304	238.88
agenow:hospital	2	1.543		302	237.34
occupation:services	2	1.316		300	236.02
agenow:services	4	6.425		296	229.59

hospital:services	2	2.371	294	227.22
occupation:exams	2	1.454	292	225.77
agenow:exams	4	5.812	288	219.96
hospital:exams	2	2.903	286	217.05
services:exams	4	5.732	282	211.32
...				

Βάσει του ελέγχου χ^2 , στατιστικά σημαντικές παραμένουν οι μεταβλητές *hospital*, *services* και *exams*, ενώ καμία από τις ανά δύο αλληλεπιδράσεις δεν φαίνεται σημαντική. Στη συνέχεια εστίασαμε περισσότερο στις 3 μεταβλητές που παραμένουν σημαντικές, σύμφωνα με τον ακόλουθο δειγματικό πίνακα (και οι 3 αυτές μεταβλητές, συν η μεταβλητή απόκρισης, είναι γνωστές στους 345 από το σύνολο των 412 ασθενών):

Πίνακας 6.7: Τα διαθέσιμα δεδομένα των μεταβλητών για 345 ασθενείς

Περίπτωση	Επίπεδο μεταβλητής <i>hospital</i>	Επίπεδο μεταβλητής <i>services</i>	Επίπεδο μεταβλητής <i>exams</i>	Ασθενείς με <i>need=1</i>	Σύνολο ασθενών περίπτωσης	% <i>need=1</i>
1	0	0	0	2	52	3,85%
2	0	0	1	1	34	2,94%
3	0	0	2	1	12	8,33%
4	0	1	0	4	16	25,00%
5	0	1	1	2	29	6,90%
6	0	1	2	6	21	28,57%
7	0	2	0	2	10	20,00%
8	0	2	1	1	3	33,33%
9	0	2	2	5	18	27,78%
10	1	0	0	7	11	63,64%
11	1	0	1	1	20	5,00%
12	1	0	2	1	8	12,50%
13	1	1	0	4	21	19,05%
14	1	1	1	4	23	17,39%
15	1	1	2	9	24	37,50%
16	1	2	0	4	5	80,00%
17	1	2	1	2	5	40,00%
18	1	2	2	19	33	57,58%



Γράφημα 6.2: Το «μωσαϊκό» των ασθενών των 36 κατηγοριών, σύμφωνα με τα στοιχεία του Πίνακα 6.7

Στη συνέχεια κατασκευάστηκε το κορεσμένο μοντέλο *need2.GLM*:

```

hospital<-c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1)
hospital<-factor(hospital)
services<-c(0,0,0,1,1,1,1,2,2,2,0,0,0,1,1,1,2,2,2)
services<-factor(services,ordered=TRUE)
exams<-c(0,1,2,0,1,2,0,1,2,0,1,2,0,1,2,0,1,2)
exams<-factor(exams,ordered=TRUE)
need1<-c(2,1,1,4,2,6,2,1,5,7,1,1,4,4,9,4,2,19)
total<-c(52,34,12,16,29,21,10,3,18,11,20,8,21,23,24,5,5,33)
prob<-need1/total
need2.GLM<-glm(formula=prob~hospital*services*exams,family=binomial(link="logit"),
weights=total)
anova(need2.GLM)

```

	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid.	Dev
NULL				17		77.068
hospital	1	23.4896		16		53.579
services	2	24.4723		14		29.106
exams	2	8.9653		12		20.141
hospital:services	2	6.4558		10		13.685
hospital:exams	2	1.1175		8		12.568
services:exams	4	5.1108		4		7.457
hospital:services:exams	4	7.4569		0		0.000

Με βάση την απόκλιση που απορροφά ο κάθε παράγοντας του κορεσμένου μοντέλου, προκύπτει ως στατιστικά σημαντικός και ο παράγοντας αλληλεπίδρασης των μεταβλητών *hospital* και *services*, με p -value: $\chi^2_2(6,4558) = 0,0396$. Εφαρμόζοντας τη διαδικασία “stepwise” προέκυψαν τα ακόλουθα απλούστερα μοντέλα:

```
step(need2.GLM)
```

```
Start: AIC=82.69
prob ~ hospital * services * exams
              Df Deviance   AIC
- hospital:services:exams  4   7.4569 82.152
<none>                    0.0000 82.695

Step: AIC=82.15
prob ~ hospital + services + exams + hospital:services + hospital:exams +
      services:exams
              Df Deviance   AIC
- hospital:exams      2   8.3654 79.060
- services:exams      4  12.5677 79.262
<none>                7.4569 82.152
- hospital:services   2  13.4304 84.125

Step: AIC=79.06
prob ~ hospital + services + exams + hospital:services + services:exams
              Df Deviance   AIC
- services:exams      4  13.6852 76.380
<none>                8.3654 79.060
- hospital:services   2  16.5565 83.251

Step: AIC=76.38
prob ~ hospital + services + exams + hospital:services
              Df Deviance   AIC
<none>                13.685 76.380
- hospital:services   2   20.141 78.836
- exams               2   24.287 82.981
```

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των παραπάνω μοντέλων, καθώς και του μοντέλου ανεξαρτησίας.

Πίνακας 6.8: Υποψήφια μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης

Μοντέλο	Περιγραφή	Παρά-μετροι	-2LogL	AIC	Επάρκεια (p-value)
need2.GLM (κορεσμένο)	$hospital + services + exams + hospital*services + hospital*exams + services*exams + hospital*services*exams$	18	46,695	82,695	-
need1.STEP (ομογενής συνάφεια)	$hospital + services + exams + hospital*services + hospital*exams + services*exams$	14	54,150	82,150	0,1136
need2.STEP (δεσμευμένη ανεξαρτησία των <i>hospital</i> και <i>exams</i> δοθέντος <i>services</i>)	$hospital + services + exams + hospital*services + services*exams$	12	55,060	79,060	0,2125
need3.STEP (η <i>exams</i> ανεξάρτητη από <i>hospital</i> και <i>services</i>)	$hospital + services + exams + hospital*services$	8	60,380	76,380	0,1879
need4.STEP (ανεξαρτησία)	$hospital + services + exams$	6	66,836	78,836	0,0645

Σύμφωνα με τους εκτιμητές μέγιστης πιθανοφάνειας, για τα υποψήφια μοντέλα δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση (σε ε.σ. 5%) ότι δεν διαφέρουν σημαντικά από το κορεσμένο *need2.GLM*:

$$need1.STEP: G^2 = 2Log\left(\frac{L_1}{L_0}\right) = 7,457 \quad \text{με } p\text{-value: } P(\chi_4^2 > G^2) = 0,1136.$$

$$need2.STEP: G^2 = 2Log\left(\frac{L_2}{L_0}\right) = 8,365 \quad \text{με } p\text{-value: } P(\chi_6^2 > G^2) = 0,2125.$$

$$need3.STEP: G^2 = 2Log\left(\frac{L_3}{L_0}\right) = 13,685 \quad \text{με } p\text{-value: } P(\chi_{10}^2 > G^2) = 0,1879.$$

$$need4.STEP: G^2 = 2Log\left(\frac{L_4}{L_0}\right) = 20,141 \quad \text{με } p\text{-value: } P(\chi_{12}^2 > G^2) = 0,0645.$$

Συγκρίνοντας τα μοντέλα ανά δύο, προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης ότι δεν διαφέρουν σημαντικά:

Πίνακας 6.9: Αποτελέσματα ελέγχων ομοιότητας

	need1. STEP	need2. STEP	need3. STEP
need2.STEP	0,6344		
need3.STEP	0,3979	0,2560	
need4.STEP	0,1231	0,6716	0,0396

Αν και το μοντέλο *need4.STEP* είναι το υποψήφιο επαρκές μοντέλο με τους λιγότερους παράγοντες (6), διαφέρει σημαντικά από το *need3.STEP* (με 8 παράγοντες):

$$G^2 = 2\text{Log}\left(\frac{L_4}{L_3}\right) = 6,456, \quad \text{με } p\text{-value: } P(\chi_2^2 > G^2) = 0,0396.$$

Συνεπώς, θα επιλεγεί το *need3.STEP* ως το βέλτιστο μοντέλο πρόβλεψης της πιθανότητας ανάγκης ενός ασθενούς για πρόσβαση σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης. Οι συντελεστές του μοντέλου είναι οι εξής:

```
summary(need3.STEP)
```

```
Call:
glm(formula = prob ~ hospital + services + exams + hospital:services,
     family = binomial(link = "logit"), weights = total)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3259  -0.5104   0.1721   0.6100   2.0490

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -2.03427    0.25397  -8.010 1.15e-15 ***
hospital1         1.31251    0.31587   4.155 3.25e-05 ***
services.L        1.35556    0.47649   2.845 0.00444 **
services.Q       -0.67597    0.38293  -1.765 0.07752 .
exams.L          -0.01935    0.24806  -0.078 0.93782
exams.Q          0.93598    0.30620   3.057 0.00224 **
hospital1:services.L -0.52251    0.58634  -0.891 0.37286
hospital1:services.Q 1.22135    0.49732   2.456 0.01405 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 77.068  on 17  degrees of freedom
Residual deviance: 13.685  on 10  degrees of freedom
AIC: 76.38

Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

$$\log it(\pi) = -2,03427 + 1,31251 * hospital1 + 1,35556 * services1 - 0,67597 * services2 - 0,01935 * exams1 + 0,93598 * exams2 - 0,52251 * hospital1 * services1 + 1,22135 * hospital1 * services2.$$

6.2.4 Ερμηνεία συντελεστών

Οι στατιστικά σημαντικοί συντελεστές του μοντέλου ερμηνεύονται ως εξής:

- Η σχετική πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, αν ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *hospital0* (δεν έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 24 μήνες), *services0* (έχει λάβει το πολύ μέχρι 3 ιατρικές υπηρεσίες) και *exams0* (έχει πραγματοποιήσει το πολύ μία εξέταση), εκτιμάται $\exp(-2,03427) = 0,1308$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής δεν ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες αυτές.
- Η σχετική πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, αν ανήκει στην κατηγορία *hospital1* (έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 24 μήνες), εκτιμάται $\exp(1,31251) = 3,715$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής ανήκει στην κατηγορία *hospital0* (δεν έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 24 μήνες).
- Η σχετική πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, αν ανήκει στην κατηγορία *services1* (έλαβε από 4 μέχρι και 6 υπηρεσίες), εκτιμάται $\exp(1,35556) = 3,879$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής ανήκει στην κατηγορία *services0* (έλαβε το πολύ 3 υπηρεσίες).
- Η σχετική πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, αν ανήκει στην κατηγορία *exams2* (πραγματοποίησε άνω των 4 εξετάσεων), εκτιμάται $\exp(0,93598) = 2,55$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής ανήκει στην κατηγορία *exams0* (πραγματοποίησε το πολύ μία εξέταση).
- Η σχετική πιθανότητα ένας ασθενής να έχει ανάγκη πρόσβασης σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης, αν ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *hospital1* (έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 24 μήνες) και *services2* (έλαβε άνω των 6 υπηρεσιών), εκτιμάται $\exp(1,22135) = 3,392$ φορές η αντίστοιχη σχετική πιθανότητα όταν ο ασθενής ανήκει ταυτόχρονα στις κατηγορίες *hospital0* (δεν έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 24 μήνες) και *services0* (έλαβε το πολύ 3 υπηρεσίες).

6.2.5 Έλεγχος καταλοίπων

Τα κατάλοιπα του επιλεγμένου μοντέλου πληρούν τις υποθέσεις κανονικότητας, ομοσκεδαστικότητας και ανεξαρτησίας, συνεπώς τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις προβλέψεις που θα επιχειρηθούν βάσει του μοντέλου *need3.STEP* μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα.

```
library(car)
library(MASS)
library(nortest)
residuals<-resid(need3.STEP,type="deviance")
need3.FIT<-fitted(need3.STEP)
fit<-lm(residuals~need3.FIT)
shapiro.test(residuals)
```

```

ncvTest(lm(residuals~need3.FIT))
durbinWatsonTest(fit)
outlierTest(fit)
leveragePlots(fit)
qqPlot(fit, main="QQ Plot")
hist(residuals, freq=FALSE, main="Distribution of Residuals")
xfit<-seq(min(residuals),max(residuals),length=40)
yfit<-dnorm(xfit)
lines(xfit,yfit,col="red")

```

```

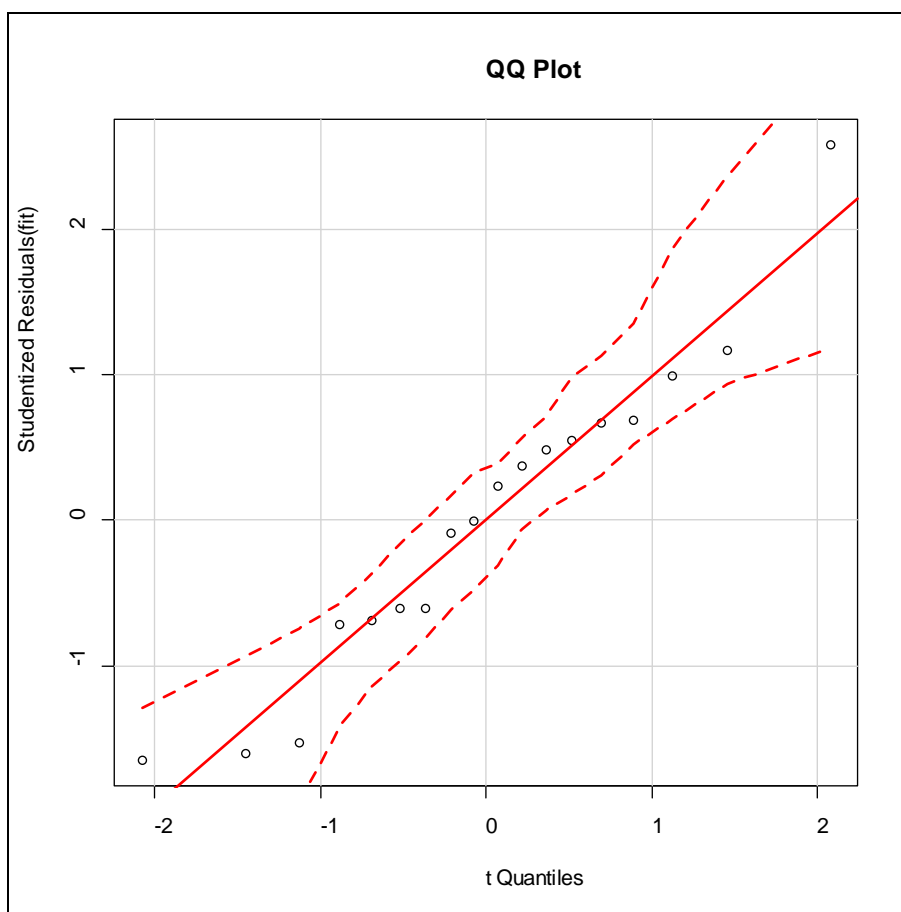
Shapiro-Wilk normality test
data: residuals
W = 0.95659, p-value = 0.5374

Non-constant Variance Score Test
Variance formula: ~ fitted.values
Chisquare = 0.2607472 Df = 1 p = 0.6096073

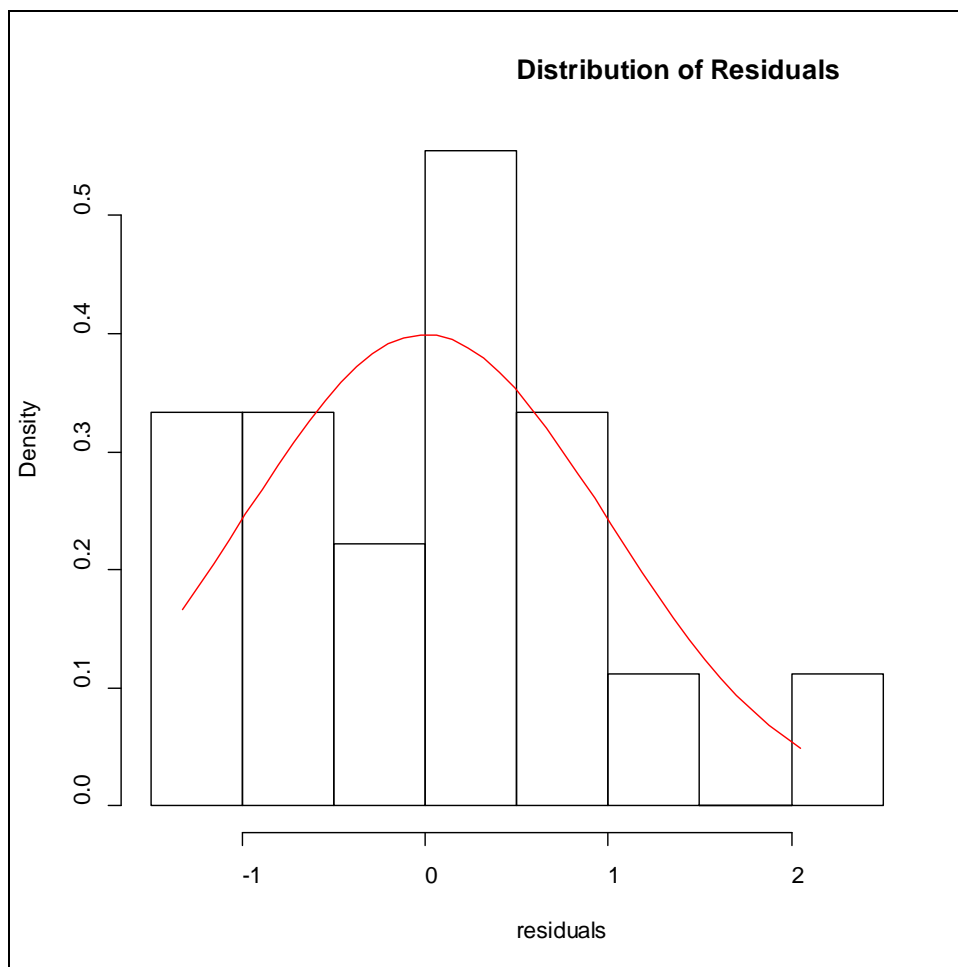
lag Autocorrelation D-W Statistic p-value
1 0.005417341 1.945826 0.836
Alternative hypothesis: rho != 0

No Studentized residuals with Bonferonni p < 0.05
Largest |rstudent|:
rstudent unadjusted p-value Bonferonni p
10 2.585385 0.020692 0.37246

```



Γράφημα 6.3: Q-Q διάγραμμα καταλοίπων με διάστημα εμπιστοσύνης 95%



Γράφημα 6.4: Προσαρμογή των καταλοίπων στην κανονική κατανομή

6.3 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με την ανάλυση του 6^{ου} Κεφαλαίου, η έγκαιρη διάγνωση φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τον παράγοντα αλληλεπίδρασης της χώρας και του εισοδήματος. Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι ασθενείς των «βόρειων» χωρών με υψηλά εισοδήματα έχουν καλύτερη προοπτική να διαγνωστούν σε ηλικίες μέχρι 7 ετών. Ωστόσο θα πρέπει να διατηρηθούν επιφυλάξεις ως προς το συμπέρασμα αυτό, επειδή χρησιμοποιήθηκε το κορεσμένο μοντέλο (το μοναδικό επαρκές).

Η ανάγκη των ασθενών για πρόσβαση σε κοινωνικές υπηρεσίες υποστήριξης φαίνεται ότι επηρεάζεται σημαντικά από το πλήθος των ιατρικών υπηρεσιών και των εξετάσεων που έχουν λάβει οι ασθενείς, καθώς και από το αν έχουν νοσηλευτεί πρόσφατα. Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι ασθενείς που έχουν ήδη λάβει υπηρεσίες υποστήριξης και έχουν νοσηλευτεί δηλώνουν την ανάγκη να λάβουν ακόμη περισσότερες. Αυτό σημαίνει ότι οι παρεχόμενες υπηρεσίες δεν επαρκούν για εκείνους τους ασθενείς με τις περισσότερες ανάγκες, και άρα θα πρέπει να γίνουν ενέργειες για τη βελτίωση των υπηρεσιών υποστήριξής τους.

CODING BOOK

QUESTION NO.	A/A	VARIABLE	SPSS variable name	SPSS label	Coding instructions
	1	Identification number	ID	Code number of participant	
	2	Country	PAYS	Individual country	1 Belgium 2 Denmark 3 France 4 Italy 5 Luxembourg 6 Spain Catalonge 7 Sweden 8 Switzerland
	3	Country in categories	PAYSA	COYNTRY OTH	1 Belgium 2 France 3 Italy 4 Spain Catalonge 5 Sweden 6 Switzerland 7 Other
1,2,3,4,5,6,7,8	4	Access	ACCESS1mfs	access to consultations CARD	1 very easy 2 easy 3 difficult 4 very difficult 5 impossible
	5		ACCESS3mfs	access to consultations PNEUN	
	6		ACCESS8mfs	access to consultations ORTHOP	
	7		ACCESS13mfs	access to consultations OPHTALM	
	8		ACCESS18mfs	access to consultations EMERGSERV	
	9		ACCESS19mfs	access to consultations KINESITH	
	10		ACCESS30mfs	access to consultations DENTIST	
	11		ACCESS31mfs	access to consultations SURGERY	
	12		NBSUFF1mfs	Adequacy of the number of consultations CARD	
	13		NBSUFF3mfs	Adequacy of the number of consultations PNEUN	
	14		NBSUFF8mfs	Adequacy of the	

1,2,3,4,5,6,7,8	15		NBSUFF13mfs	number of consultations ORTHOP	
	16	Adequacy	NBSUFF18mfs	Adequacy of the number of consultations OPHTALM	1 well adapted
	17		NBSUFF19mfs	Adequacy of the number of consultations EMERGSERV	2 sufficient
	18		NBSUFF30mfs	Adequacy of the number of consultations KINESITH	3 insufficient
	19		NBSUFF31mfs	Adequacy of the number of consultations SURGERY	4 very
1,2,3,4,5,6,7,8	20		COUT1ser1mfs	Cover personal costs CARD	
	21		COUT1ser3mfs	Cover personal costs PNEUN	
	22		COUT1ser8mfs	Cover personal costs ORTHOP	1 nil
	23		COUT1ser13mfs	Cover personal costs OPHTALM	2 partial
	24		COUT1ser18mfs	Cover personal costs EMERGSERV	3 total
	25	Cover personal costs	COUT1ser19mfs	Cover personal costs KINESITH	
	26		COUT1ser30mfs	Cover personal costs DENTIST	
27		COUT1ser31mfs	Cover personal costs SURGERY		
1,2,3,4,5,6,7,8	28		TARIFEURO1mfs	cost per consultation in euros CARD	
	29		TARIFEURO3mfs	cost per consultation in euros PNEUN	
	30		TARIFEURO8mfs	cost per consultation in euros ORTHOP	
	31		TARIFEURO13mfs	cost per consultation in euros OPHTALM	
	32		TARIFEURO18mfs	cost per consultation in euros EMERGSERV	
	33		TARIFEURO19mfs	cost per consultation in euros KINESITH	

	34	Cost in euros	TARIFEURO30mfs	cost per consultation in euros DENTIST	
	35		TARIFEURO31mfs	cost per consultation in euros SURGERY	
1,2,3,4,5,6,7,8	36	Opinion about the cost	COUT2ser1mfs	Opinion about the amount CARD	
	37		COUT2ser3mfs	Opinion about the amount PNEUN	
	38		COUT2ser8mfs	Opinion about the amount ORTHOP	
	39		COUT2ser13mfs	Opinion about the amount OPHTALM	
	40		COUT2ser18mfs	Opinion about the amount EMERGSERV	1 acceptable
	41		COUT2ser19mfs	Opinion about the amount KINESITH	2 excessive
	42		COUT2ser30mfs	Opinion about the amount DENTIST	
	43		COUT2ser31mfs	Opinion about the amount SURGERY	
1,2,3,4,5,6,7,8	44	location	LIEU1mfs	Location of consultation CARD	
	45		LIEU3mfs	Location of consultation PNEUN	
	46		LIEU8mfs	Location of consultation ORTHOP	
	47		LIEU13mfs	Location of consultation OPHTALM	1 at home
	48		LIEU18mfs	Location of consultation EMERGSERV	2 private
	49		LIEU19mfs	Location of consultation KINESITH	3 hospital
	50		LIEU30mfs	Location of consultation DENTIST	4 clinic
	51		LIEU31mfs	Location of consultation SURGERY	5 special centre
	52		ORIG1mfs	Geographical area of consultation CARD	
	53		ORIG3mfs	Geographical area of consultation PNEUN	
	54		ORIG8mfs	Geographical area of consultation ORTHOP	
	55		ORIG13mfs	Geographical area of consultation OPHTALM	1 same region
	56		ORIG18mfs	Geographical area of	2 other region

1,2,3,4,5,6,7,8	geographical area		consultation EMERGSERV	3 other country
		57	ORIG19mfs	Geographical area of consultation
		58	ORIG30mfs	KINESITH Geographical area of consultation
		59	ORIG31mfs	DENTIST Geographical area of consultation
				SURGERY
		60	kkm1mfs	distance km from home
		61	kkm3mfs	CARD distance km from home
		62	kkm8mfs	PNEUN distance km from home
1,2,3,4,5,6,7,8		63	kkm13mfs	ORTHOP distance km from home
		64	kkm18mfs	OPHTALM distance km from home
	Distance from home in km	65	kkm19mfs	EMERGSERV distance km from home
		66	kkm30mfs	KINESITH distance km from home
		67	kkm31mfs	DENTIST distance km from home
				SURGERY
1,2,3,4,5,6,7,8		68	DIST1mfs	Opinion about the distance
		69	DIST3mfs	CARD Opinion about the distance
		70	DIST 8mfs	PNEUN Opinion about the distance
		71	DIST13mfs	ORTHOP Opinion about the distance
	Opinion about the distance	72	DIST18mfs	OPHTALM Opinion about the distance
		73	DIST19mfs	EMERGSERV Opinion about the distance
		74	DIST30mfs	KINESITH Opinion about the distance
		75	DIST31mfs	DENTIST Opinion about the distance
				SURGERY
		76	TRAJ1mfs	Travel alone or with other
		77	TRAJ 3mfs	CARD Travel alone or with other
1,2,3,4,5,6,7,8		78	TRAJ8mfs	PNEUN Travel alone or with other
		79	TRAJ13mfs	ORTHOP Travel alone or with other
		80	TRAJ18mfs	OPHTALM Travel alone or with
				1 alone
				2 with a

	81	Travel alone or with other	TRAJ19mfs	other EMERGSERV Travel alone or with other KINESITH	relative/friend 3 with prof assistance
	82		TRAJ30mfs	Travel alone or with other DENTIST	
	83		TRAJ31mfs	Travel alone or with other SURGERY	
1,2,3,4,5,6,7,8	84	Opinion about the time to obtain the first appointment	DELAI1mfs	Time to obtain the first consultation CARD	1 very short 2 short 3 long 4 very long
	85		DELAI3mfs	Time to obtain the first consultation PNEUN	
	86		DELAI8mfs	Time to obtain the first consultation ORTHOP	
	87		DELAI13mfs	Time to obtain the first consultation OPHTALM	
	88		DELAI18mfs	Time to obtain the first consultation EMERGSERV	
	89		DELAI19mfs	Time to obtain the first consultation KINESITH	
	90		DELAI30mfs	Time to obtain the first consultation DENTIST	
	91		DELAI31mfs	Time to obtain the first consultation SURGERY	
1,2,3,4,5,6,7,8	92	Fulfillment of expectations	ATTENT1mfs	response of consultationsto expectations CARD	1 fully 2 partially 3 poorly 4 not at all
	93		ATTENT3mfs	response of consultationsto expectations PNEUN	
	94		ATTENT8mfs	response of consultationsto expectations ORTHOP	
	95		ATTENT13mfs	response of consultationsto expectations OPHTALM	
	96		ATTENT18mfs	response of consultationsto expectations EMERGSERV	
	97		ATTENT19mfs	response of consultationsto expectations KINESITH	
	98		ATTENT30mfs	response of consultationsto expectations DENTIST	

	99		ATTENT31mfs	response of consultationsto expectations SURGERY	
9	100	Total #of visits to doctor (during the last 24 months)	CONSTOT1_28	Total # of consultation from doctors 1-28	
9	101	Total #of diagnostic tests (during the last 24 months)	EXAMTOT1_12	Total # of diagnostic tests 1-12	
9	102	Total #of other care srvises (during the last 24 months)	SOINTOT1_13	Total #of other care 1-13	
9	103		HOSPI	Hospitalization for last 24 months	0 no 1 yes
9	104		NBHOSP	Number of times hospitalization	
9	105	Hospitalization	NBJHOSP	Total number of days hospitalization	
9	106		REJET	Rejection by health professionals because of the disease	0 no 1 yes
10	107	Reasons for rejection	REJTOT	Total # of reasons for rejection (physical causes, communication, compl exity of disease)	
11	108		ASSIST	Need for a social worker within the last 12 months	0 no 1 yes
11	109		@11Q1cat	Access in the supply of a social worker (cat)	1 very easy 2 easy 3 difficult 4 very difficult 5 impossible
	110		@11Q2cat	Total # of organization a social worker belong to	Multiple responses
	111	Need for social services	@11Q3cat	Total # of face or telephone services	
11	112		@11Q4cat	info on rights	
	113		@11Q5cat	referral to other services	Multiple responses
	114		@11Q6cat	info about technical support	
	115		@11Q7cat	assistance with financial documents	
	116		@11Q8cat	assisance for financial help	1 entirely
	117		@11Q9cat	personal services assistance	2 partially 3 poorly
	118		@11Q10cat	assistance with social	4 not at all

			inclusion programs	5 N/A	
12	119		@12Q1ca	occasional care related to the rare diseases	
	120		@12Q2cat	frequent care related to the rare diseases	
	121		@12Q3cat	option of grouping consultants in the centre	
	122		@12Q4cat	sharing of medical information within the centre	
	123		@12Q5cat	facilitating transition by age group	1 of no use
	124		@12Q6cat	information to patients	2 of a little use
	125		@12Q7cat	medical brochures and other material	
	126	Evaluation of "other" services offered at a	@12Q8cat	collaboration with research teams	3 useful
	127	specialized centre	@12Q9cat	monitoring the current needs of patients	4 essential
	128		@12Q10cat	training of local health professionals	5 no opinion
	129		@12Q11cat	coordination of medical information	
130		@12Q12cat	communication with other centers and networks		
13	131		@13Q1cat	A single national centre	1 Strongly disagree
	132		@13Q2cat	Several centers	2 partially disagree
	133		@13Q3cat	High #of patients	3 partially agree
	134		@13Q4cat	Preferable to travel to centre	4strongly agree
	135	Evaluation of the following statements	@13Q5cat	Local professional preferable	5 no opinion
	136	regarding future creation	@13Q6cat	Difficult to travel 1	
	137	of specialized centers	@13Q7cat	Difficult to travel 2	
	138		@13Q8cat	Role of general practitioner	
			@13Q9cat	Role of patient associations	
14	140	Personal data 1	AUTHER	Who completed the questionnaire	1 patient 2 relative 3 other
	141		AGEMAL	Age of the patient(in years)	
	142		AGEMALCAT	Age of the patient by group	1 0-7 2 7-14 3 14-21 4 21-28

				5 28-35 6 35-42 7 42-49 8 49-56 9 56-63 10 63-82
	143		SEXE	Gender of patient 1 male 2 female
	144		AGEDIAG	Age of patient at diagnosis(in years)
14	145	Personal data 1	HABITAT	Where the patient lives (in # of inhabitants) 1 <1000 2 1000-100000 3 >100000
	146		DEMENAG	Forced to move because of the disease 4 capital city 0 no 1 yes
14	147		DEM1	If forced to move "yes", specify the reason 1 more adapted house 2 adapted care centre 3 nearer to specialists 4 closer to a relative
15	148	Personal data 2	FAMADU	Total # of adults in the family
	149		FAMENF	Total # of children in the family
	150		FAMMAL	Number of patients in the family
	151		NIVEAU	Highest level of education in the family 1 primary 2 secondary/technical 3 university
	152		ACTIV1	Activities of patients or parents 1 employed 2 unemployed 3 never worked 4 pension 5 student
	153		ACTIV2	Occupations of the parents 1 farmer/fisherman 2 craftsman/tradesman 3 senior

15		Personal data 2			management 4 middle management 5 office work or services 6 skilled worker 7 unskilled worker	
	154		ACTIV3	Specification sector of occupation	1 health/research 2 teacher	
	155		RESSOUR	Net family income per month, from all sources(in euros)	1 <600 2 630-1600 3 1600-3900 4 > 3900	
	15	156	Personal data 2	REDACT1	Because of the disease a member of the family have to work less or stop his/her professional activity	0 no 1 yes
		157		REDACT2	A member of the family have to work less or stop his/her professional activity as patient or to take care of a relative	1 as a patient 2 to take care of patient

Βιβλιογραφία

Ελληνική βιβλιογραφία

Τσίμπος Κλέων – Φώτης Γεωργιακώδης (2010). *Περιγραφική και διευρευντική Στατιστική ανάλυση Δεδομένων, Τόμος Α', Β έκδοση Σταμούλης*

Κατέρη Μαρία (2010), Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Πανεπιστήμιο Πειραιά.

Ξένη βιβλιογραφία

Agresti A.(2002). *Categorical Data Analysis*, 2nd edition, John Wiley, New York

Eurordis (2009). *The Voice of 12.000 Patients: Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe*.

Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, Chen S, Leal S, Al-Salem M, El-Shanti H. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet*. 2009;84:274–8.

Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Collod-Beroud G, De Paepe A, Epplen J, Jondeau G, Loeys B, Faivre L. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(10)

Baetens M, Van Laer L, De Leeneer K, Hellemans J, De Schrijver J, Van De Voorde H, Renard M, Dietz H, Lacro RV, Menten B, Van Criekinge W, De Backer J, De Paepe A, Loeys B, Coucke PJ. Applying massive parallel sequencing to molecular diagnosis of Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Hum Mutat*. 2011;32:1053–62.

Booms P, Pregla R, Ney A, Barthel F, Reinhardt DP, Pletschacher A, Mundlos S, Robinson PN. RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome. *Hum Genet*. 2005;116:51–61.

Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:2787–95.

Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*. 2001;88:37–43.

Burke LW, Pyeritz RE. Prenatal diagnosis of connective tissue disorders. In: Milunsky A, ed. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 4 ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press. 1998:612-34.

Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Gamradt M, ap Rhys CM, Holm TM, Loeys BL, Ramirez F, Judge DP, Ward CW, Dietz HC. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*. 2007;13:204–10.

- De Bie S, De Paepe A, Delvaux I, Davies S, Hennekam RC. Marfan syndrome in Europe. *Community Genet.* 2004;7:216–25.
- Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill. 2001:5287-311.
- Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;109:100–15.
- Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81:454–66.
- Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagoneau N, Samples JR, Le Merrer M, Collod-Beroud G, Boileau C, Munnich A, Cormier-Daire V. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet.* 2003;40:34–6.
- Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:58–65.
- Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strøm V, Wilhelmsen JE, Røe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med.* 2003;35:221–8.
- Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D, Chen Y, Modiri AN, Judge DP, Dietz HC. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science.* 2011;332:361–5.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model in Marfan syndrome. *Science.* 2006;312:117–21.
- Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C, Lindsay ME, Kim D, Schoenhoff F, Cohn RD, Loeys BL, Thomas CJ, Patnaik S, Marugan JJ, Judge DP, Dietz HC. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science.* 2011;332:358–61.
- Hutchinson S, Furger A, Halliday D, Judge DP, Jefferson A, Dietz HC, Firth H, Handford PA. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet.* 2003;12:2269–76.
- Jones KB, Myers L, Judge DP, Kirby PA, Dietz HC, Sponseller PD. Toward an understanding of dural ectasia: a light microscopy study in a murine model of Marfan syndrome. *Spine.* 2005;30:291–3.

Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, Sakai LY, Dietz HC. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:172–81.

Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965–76.

Korkko J, Kaitila I, Lonnqvist L, Peltonen L, Ala-Kokko L. Sensitivity of conformation sensitive gel electrophoresis in detecting mutations in Marfan syndrome and related conditions. *J Med Genet*. 2002;39:34–41.

Kosaki K, Takahashi D, Udaka T, Kosaki R, Matsumoto M, Ibe S, Isobe T, Tanaka Y, Takahashi T. Molecular pathology of Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140:104–8.

Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, Klein GL, Li JS, Minich LL, Paridon SM, Pearson GD, Printz BF, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Saul JP, Stylianou MP, Mahony L. Rationale and design of a randomized clinical trial of β -blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J*. 2007;154:624–31.

Le Goff C, Mahaut C, Wang LW, Allali S, Abhyankar A, Jensen S, Zylberberg L, Collod-Beroud G, Bonnet D, Alanay Y, Brady AF, Cordier MP, Devriendt K, Genevieve D, Kiper PÖ, Kitoh H, Krakow D, Lynch SA, Le Merrer M, Mégarbane A, Mortier G, Odent S, Polak M, Rohrbach M, Sillence D, Stolte-Dijkstra I, Superti-Furga A, Rimoin DL, Topouchian V, Unger S, Zabel B, Bole-Feysot C, Nitschke P, Handford P, Casanova JL, Boileau C, Apte SS, Munnich A, Cormier-Daire V. Mutations in the TGF β binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. *Am J Hum Genet*. 2011;89:7–14.

Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, Kempers MJ, Fishman EK, Chen Y, Myers L, Bjeda D, Oswald G, Elias AF, Levy HP, Anderlid BM, Yang MH, Bongers EM, Timmermans J, Braverman AC, Canham N, Mortier GR, Brunner HG, Byers PH, Van Eyk J, Van Laer L, Dietz HC, Loeys BL. Loss-of-function mutations in TGFBR2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012;44:922–7.

Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, Coucke P, De Paepe A. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*. 2004;24:140–6.

Loeys B, Nuytinck L, Van Acker P, Walraedt S, Bonduelle M, Sermon K, Hamel B, Sanchez A, Messiaen L, De Paepe A. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenat Diagn*. 2002;22:22–8.

Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37:275–81.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P,

De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010a;47:476–85.

Loeys BL, Gerber EE, Riegert-Johnson D, Iqbal S, Whiteman P, McConnell V, Chillakuri CR, Macaya D, Coucke PJ, De Paepe A, Judge DP, Wigley F, Davis EC, Mardon HJ, Handford P, Keene DR, Sakai LY, Dietz HC. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Sci Transl Med.* 2010b; 2: 23ra20.

Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006;355:788–98.

Mátyás G, Alonso S, Patrignani A, Marti M, Arnold E, Magyar I, Henggeler C, Carrel T, Steinmann B, Berger W. Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet.* 2007;122:23–32.

Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:855–60.

Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33:407–11.

Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, Gabrielson KL, Hausladen JM, Mecham RP, Judge DP, Dietz HC. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114:1586–92.

Nollen GJ, Mulder BJ. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol.* 2004;97 Suppl 1:103–8.

Robinson PN, Neumann LM, Demuth S, Enders H, Jung U, König R, Mitulla B, Müller D, Muschke P, Pfeiffer L, Prager B, Somer M, Tinschert S. Shprintzen-Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis. *Am J Med Genet A.* 2005;135:251–62.

Sood S, Eldadah ZA, Krause WL, McIntosh I, Dietz HC. Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. *Nat Genet.* 1996;12:209–11.

Stheneur C, Collod-Bérout G, Faivre L, Gouya L, Sultan G, Le Parc JM, Moura B, Attias D, Muti C, Sznajder M, Claustres M, Junien C, Baumann C, Cormier-Daire V, Rio M, Lyonnet S, Plauchu H, Lacombe D, Chevallier B, Jondeau G, Boileau C. Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loeys-Dietz syndrome and related disorders. *Hum Mutat.* 2008;29:E284–95.

van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, Hoedemaekers YM, Willemsen R, Severijnen LA, Venselaar H, Vriend G, Pattynama PM, Collée M, Majoor-Krakauer D, Poldermans D, Frohn-Mulder IM, Micha D, Timmermans J,

Hilhorst-Hofstee Y, Bierma-Zeinstra SM, Willems PJ, Kros JM, Oei EH, Oostra BA, Wessels MW, Bertoli-Avella AM. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011;43:121–6.

Vollbrandt T, Tiedemann K, El-Hallous E, Lin G, Brinckmann J, John H, Batge B, Notbohm H, Reinhardt DP. Consequences of cysteine mutations in calcium-binding epidermal growth factor modules of fibrillin-1. *J Biol Chem.* 2004;279:32924–31.

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95:1125–7

ΔΙΑΔΥΚΤΙΟ

EURORDIS - The Voice of Rare Disease Patients in Europe

<http://www.eurordis.org>

MedGen - NCBI

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Home - NORD (National Organization for Rare Disorders)

<http://rarediseases.org>

Π.Ε.Σ.ΠΑ.

<http://pespa.gr>

Rare Disease Day ® 2015

<http://www.rarediseaseday.org/>

Κέντρο Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΟ)

<http://www.keelpno.gr/>