

Νευρολογία

www.nevrologia.gr

Τόμος 21, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2012

Διμηνιαία έκδοση της

Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Αήκμανος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Ν. Αρτέμης
Αντιπρόεδρος: Κ. Σιτζόγλου
Γεν. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
Ταμίας: Θ. Αβραμίδης
Μέλη: Ι. Ευδοκίμίδης
Κ. Κυθιντήρας
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικόλαος Αρτέμης
Νικόλαος Γρηγοριάδης
Αννα Καρλοβασίτου
Κωνσταντίνος Σιτζόγλου
Γιόμπετ Ρούντολφ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία

Αήκμανος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

ΣΕΛΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

ΕΚΤΥΠΩΣΗ - ΒΙΒΛΙΟΔΕΣΙΑ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 – 3106

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Ε. Παύλλου, Α. Γκαμπέτα. 6
- ▲ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΑΝΟΙΞΕΣ – ΝΟΣΟ ΑΛΤΣΧΑΪΜΕΡ
Νίκος Σκαρμέας 11
- ▲ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΥ ΕΠΙ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΑΛΖΧΕΙΜΕΡ
Αθηνά Σταυροπούλου-Δελή, Σοφία Αναγνωστοπούλου 16

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

- ▲ ΟΙ ΕΠΙΔΟΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΣΤΟ ΜΙΝΙ ΜΕΝΤΑΛ ΣΤΑΤΕ ΕΧΑΜΙΝΑΤΙΟΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ
Τσάνταλη, Ε., Οικονομίδης, Δ., Ρηγοπούλου, Σ. & Πόρποδας, Κ. 25

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

- ▲ Δραστηριότητες της ΕΝΕ 51
- ▲ Νευρολογικά Νέα 53

Νευρολογία

www.nevrologia.gr

Bimonthly Publication of Hellenic Association Of Neurology

10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE

Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

EXECUTIVE BOARD

President: Artemis N.
Vice President: Sitzoglou K.
Secretary: Vadikolias K.
Treasurer: Avramidis T.
Members: Evdokimidis I.
Kylintireas K.
Triantafyllou N.

EDITORIAL BOARD

Artemis Nikolaos
Grigoriadis Nikolaos
Karlovasitou Anna
Sitzoglou Kon/nos
Rudolf Jobst

OWNER

Hellenic Association Of Neurology
10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@enee.gr

PRODUCTION

Lychnia S.A.
Andravidas 7
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.:210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

SUBSCRIPTION

Members Free

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ CLINICAL AND DIAGNOSTIC APPROACH OF EPILEPTIC AND NON-EPILEPTIC PAROXYSMAL EVENTS IN CHILDREN
E. Pavlou, A. Gkampeta 6
- ▲ PROTECTIVE AND RISK FACTORS IN DEMENTIAS – ALZHEIMER'S DISEASE
Nikolaos Scarmeas 11
- ▲ MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE HIPPOCAMPUS IN ALZHEIMER'S DISEASE
Stavropoulou-Deli, Sofia Anagnostopoulou 16

CLINICAL TRIAL

- ▲ THE GREEK PERFORMANCE IN THE MMSE SCORES ACCORDING TO AGE AND MENTAL STATE FROM CHILDHOOD TO AGING
Tsantali, E., Economidis, D., Rigopoulou, S., & Porpodas, C. 25

International Advisory Board

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ κυκλοφορεί κάθε δύο μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας. Με την Υπουργική Απόφαση ΔΥ2α/Γ.Π.οικ 66198/1/6/2006, που δημοσιεύτηκε στο Φ.Ε.Κ. 1034/Β/1-08-2006, προστέθηκε στον κατάλογο των περιοδικών με **Εθνική Αναγνώριση**.

Υψη του περιοδικού

1) Άρθρα ενημερώσεως: Βραχείες ανασκοπήσεις αλλά ακόμα και συνοπτικές παρουσιάσεις άρθρων γενικού νευρολογικού ενδιαφέροντος από έγκυρα περιοδικά του εξωτερικού. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4.000 λέξεις.

2) Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες κάθε είδους που έχουν γίνει με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο και περιέχουν στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευση τους σε άλλο έντυπο.

3) Ύψη γενικού ενδιαφέροντος: Ειδήσεις που ενδιαφέρουν το νευρολόγο, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων, σχόλια. Επίσης γράμματα προς τη σύνταξη με σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί, κρίσεις και προτάσεις για το περιοδικό ή άλλο θέμα που ο συγγραφέας κρίνει ότι θα είχε ενδιαφέρον για τους αναγνώστες. Τα γράμματα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.000 λέξεις. Στοιχεία βιβλιοκρισίας γίνονται δεκτά μετά από συνεννόηση με τη συντακτική επιτροπή.

Στην περίπτωση ηλεκτρονικής αποστολής, οποσδήποτε θα πρέπει να υπάρξει τηλεφωνική επικοινωνία με τη Γραμματεία της ΕΝΕ, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα στοιχεία των συγγραφέων και η παραλαβή της εργασίας.

Δομή της ύλης

Τα κείμενα θα πρέπει να αποστέλλονται σε μορφή Microsoft Word document.

Σελίδα τίτλου: Περιέχει τον τίτλο, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα προέλευσης τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία και τον καταμετρημένο αριθμό λέξεων.

Περίληψη: Ανασκοπεί τα κυριότερα σημεία της εργασίας. Δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στο τέλος της παρατίθενται 3-10 λέξεις ευρετηρίου.

Αγγλική περίληψη: Παρουσιάζει σε συντομία την εργασία. Η έκτασή της είναι ως 400 λέξεις. Στην αρχή της γράφονται τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος της εργασίας στα αγγλικά.

Βιβλιογραφία: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver) π.χ. Ο Smith¹ ανέφερε ότι.....και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν². Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

1. Smith A.K., Electroencephalographic findings in Huntington's chorea. Arch Neurol 88: 322-331, 1981.

2. Adams J.L., Alford K.M., Emery A.E., Lumb E.M.: The genetics of Alzheimer's disease. In Emery A.E.H. and Rimoin D (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1989.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισέως τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισέως στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει κάλυψη των χαρακτηριστικών του προσώπου τους ή συγκατάθεση του αρρώστου.

Μαζί με τα υποβαλλόμενα άρθρα πρέπει απαραίτητα να υποβάλλεται, επακριβώς συμπληρωμένο, το "Συνοδευτικό έντυπο υποβολής εργασιών", υπόδειγμα του οποίου υπάρχει σε κάθε τεύχος του Περιοδικού.

Οι εργασίες και οι λοιπές συμμετοχές θα πρέπει να αποστέλλονται στην εξής διεύθυνση:

Περιοδικό ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, Αθκμάνος 10 - ΑΘΗΝΑ 115 28,

Τηλ.: 2107247056, Fax: 2107247556 ή

ηλεκτρονικά στη διεύθυνση: info@enee.gr

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

Θα πρέπει να συμπληρωθούν ΟΛΑ τα σημεία του εντύπου. Η συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία Ανασκόπηση Βραχεία ανασκόπηση
 Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Αναδημοσίευση Άρθρου

Τίτλος: _____

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: _____

Διεύθυνση: _____

Τηλέφωνο: _____ FAX: _____ e-mail: _____

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής του χειρογράφου σας, σημειώνοντας ΟΛΑ τα παρακάτω σημεία

- Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά με μικρά γράμματα
 Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά (πλήρη ονόματα πχ. Νικόλαος Παπαδόπουλος)
 Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Έως πέντε λέξεις ευρητηριασμού (κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία) στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά
 Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (μέχρι 6 και στη συνέχεια "και συν." ή "et al")
 Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων
 Δύο πλήρη αντίγραφα της εργασίας
 Δισκέττα με το κείμενο της εργασίας σε Word

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στη *Νευρολογία*
2. Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας ή μέρος αυτών δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε κανένα άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)

Κλινική και διαγνωστική προσέλαση Επιληπτικών και μη Επιληπτικών παροξυσμικών επεισοδίων στα παιδιά.

Ε. Παύλου, Α. Γκαμπέτα.

Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Περίληψη

Η λανθασμένη διάγνωση της επιληψίας σε παιδιά αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα με ιατρικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Διάφορες διαταραχές παροξυσμικού τύπου, κινητικές ή αισθητικές, συχνά μιμούνται επιληπτικές κρίσεις και δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Η διαφορική διάγνωση των διαταραχών αυτών από τις επιληπτικές κρίσεις είναι αρκετές φορές ιδιαίτερα δυσχερής, λόγω πολλών κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν μεταξύ τους. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό την παρουσίαση των κλινικών χαρακτηριστικών των επιληπτόμορφων διαταραχών καθώς και των δυνατοτήτων που παρέχουν οι παρακλινικές εξετάσεις για τη διαφοροδιάγνωση τους.

Λέξεις κλειδιά: επιληψία, μη επιληπτικά παροξυσμικά επεισόδια, παιδιά.

Clinical and diagnostic approach of Epileptic and Non-Epileptic paroxysmal events in children.

E. Pavlou, A. Gkampeta.

2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'AHEPA' General Hospital, Thessaloniki, Greece.

Abstract

The misdiagnosis of epilepsy in children is a major concern with medical and social implications. Various Non-Epileptic paroxysmal events, motor or sensory, often mimic seizures and create a confusion in differential diagnosis. The differential diagnosis of these events from seizures is usually very difficult, because they have many symptoms in common. This review article aims to present the clinical characteristics of epileptiform disorders and the possibilities offered by paraclinical tests to differential diagnosis.

Key words: epilepsy, Non-Epileptic paroxysmal events, children.

Εισαγωγή

Η επιληψία αποτελεί κοινό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας. Με τον όρο επιληψία κλινικά ως σήμερα χαρακτηρίζουμε τους υποτροπιάζοντες απρόκλητους σπασμούς. Επιληπτικοί σπασμοί είναι η παροδική εμφάνιση σημείων ή και συμπτωμάτων λόγω ανώμαλης υπερβολικής ή σύγχρονης νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο¹. Η έναρξή τους σε περισσότερο από 50% των περιπτώσεων συμβαίνει στην παιδική ηλικία και το ποσοστό νοσηρότητας ανέρχεται σε 0,7-1%². Με βάση το νέο ορισμό που προτάθηκε από την Διεθνή Επιτροπή Επιληψίας (International League Against Epilepsy - ILAE) το 2005, ως επιληψία ορίζεται η κατάσταση η οποία πληροί τις εξής συνθήκες: α) ιστορικό ενός τουλάχιστον επεισοδίου σπα-

σμών, β) υπάρχουσα διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που προδιαθέτει για μελλοντική επανεμφάνιση σπασμών, και γ) συνυπάρχουσες νευροβιολογικές, γνωστικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στον ασθενή¹. Με βάση το νέο ορισμό δεν απαιτείται ιστορικό 2 επεισοδίων σπασμών, ενώ πολλαπλά επεισόδια επιληπτικών σπασμών που οφείλονται σε διαφορετικές αιτίες στον ίδιο ασθενή δεν ορίζονται ως επιληψία. Οι συνέπειες του νέου ορισμού είναι: α) ένα επεισόδιο επιληπτικών σπασμών αλλά όχι απρόκλητο όπως π.χ μετά από ισχαιμικό έμφρακτο μπορεί να χαρακτηριστεί ως επιληψία αφού παραμένει μόνιμη οργανική βλάβη που μπορεί να θεωρηθεί ότι προδιαθέτει στην εμφάνιση μελλοντικών επεισοδίων, β) ένα επεισόδιο πυρετικών σπασμών σε παιδί με εγκε-

ΕΠΙΣΟΔΙΑ ΧΩΡΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	ΕΠΙΣΟΔΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΝΕΙΔΗΣΗΣ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ
<ul style="list-style-type: none"> - μυόκλονος της βρεφικής ηλικίας - καλοήθης παροξυστικό ραιβόκρανο - καλοήθης παροξυστικός ίλιγγος - γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση - παροξυσμική χοραιοσθέτωση - δυστονίες από φάρμακα - ψευδοσπασμοί - τικ - υπερεκπληξία - βρεφικός αυνανισμός 	<ul style="list-style-type: none"> - κρίσεις κατακράτησης αναπνοής - ωχρές συγκοπικές κρίσεις - αγγειοκινητικές συγκοπές - αύρα ημικρανικής κρίσης - ναρκοληψία - καρδιακές αρρυθμίες - σ. Munchausen by proxy 	<ul style="list-style-type: none"> - καλοήθης βρεφικός μυόκλονος του ύπνου - υπναγωγικός μυόκλονος - υπνοβασία-υπνοβαλία - νυκτερινός τρόμος - νυκτερινοί εφιάλτες

Πίνακας 1: Διαφορική διάγνωση επιληπτικών σπασμών.

φαλική παράλυση μπορεί να χαρακτηριστεί ως επιληψία αφού δεν καθορίζει τις συνθήκες που επισυμβαίνει η επιληπτική κρίση γ) πολλαπλά επεισόδια επιληπτικών σπασμών αλλά χωρίς γνωστικές διαταραχές δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση επιληψίας αφού δεν πληρούν όλες τις συνθήκες του νέου ορισμού. Συνεπώς, με το νέο ορισμό τριπλασιάζεται η συχνότητα της επιληψίας παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς θα έχουν εμφανίσει ένα μόνο επεισόδιο επιληπτικών σπασμών. Από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητή η δυσχέρεια της διάγνωσης σε πολλές περιπτώσεις και κρίνεται ίσως δικαιολογημένο το μεγάλο ποσοστό λανθασμένης διάγνωσης της επιληψίας που ακόμη και σε εξειδικευμένα κέντρα επιληψίας αγγίζει το 30%³.

Τα μη επιληπτικά παροξυσμικά επεισόδια συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας, συνοδεύονται ή όχι με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, ενώ είναι πιθανόν να συνυπάρχουν ή όχι με γνωστή επιληψία. παρατηρούνται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με διαφοροποίηση στο είδος ανάλογα με την ηλικία. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται διάφορα μη επιληπτικά παροξυσμικά επεισόδια που συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των επιληπτικών σπασμών. Στην παιδική ηλικία κυριαρχούν τα συγκοπικά επεισόδια, οι κρίσεις κατακράτησης αναπνοής, η επιπλεγμένη ημικρανία, παροξυσμικές δυσκινήσεις, ναρκοληψία και παραϋπνίες⁴. Αντιθέτως, στους ενήλικες επικρατούν τα ψυχογενή μη επιληπτικά επεισόδια καθώς και τα παροξυσμικά επεισόδια καρδιακής αιτιολογίας⁵. Τα παροξυσμικά αυτά φαινόμενα, αν και έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τις επιληπτικές κρίσεις, δεν προέρχονται από νευρωνικές εκφορτίσεις, όπως συμβαίνει με τις επιληπτικές κρίσεις, και κατά συνέπεια χρήζουν διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η διαφορική διάγνωση των διαταραχών αυτών από επιληπτικές κρίσεις είναι αρκετές φορές ιδιαίτερα δυσχερές, λόγω πολλών κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν μεταξύ τους.

Διάγνωση-διαφορική διάγνωση Κλινική εκτίμηση

Τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα για την διαγνωστική προσέγγιση της επιληψίας ή άλλων μη επιληπτικών παροξυσμικών διαταραχών στα βρέφη και παιδιά περιλαμβάνουν το ιστορικό, την κλινική αντικειμενική εξέταση, τον βιοχημικό εργαστηριακό έλεγχο, τον καρδιολογικό έλεγχο, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) και τον νευροαπεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου.

Παρά την εξέλιξη της τεχνολογίας η διάγνωση της επιληψίας εξακολουθεί να είναι κλινική και βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά στη κλινική περιγραφή (ιστορικό) δύο ή περισσότερων επεισοδίων σπασμών⁶. Βασικό ρόλο στη διάγνωση διαδραματίζει η περιγραφή του επεισοδίου και η άντληση σημαντικών πληροφοριών. Σπάνια, όμως, συμβαίνει να είναι παρών κάποιος γιατρός κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Στην περίπτωση αυτή ο γιατρός οφείλει με τις κατάλληλες ερωτήσεις να προσπαθήσει να αποκρυπτογραφήσει όλες τις λεπτομέρειες που περιγράφονται από τους παρευρισκόμενους στο συμβάν ή από τον μικρό ασθενή, εφόσον έχει τη δυνατότητα να τα περιγράψει. Εκτός από το κληρονομικό και ατομικό ιστορικό, θα πρέπει να εστιάζουμε το ενδιαφέρον μας, στις συνθήκες που επικρατούσαν πριν από την εμφάνιση του επεισοδίου, κατά την διάρκεια του επεισοδίου και μετά το επεισόδιο. Ερωτήσεις καθοριστικές για τη «φύση» των επεισοδίων είναι οι εξής: α) τι προηγήθηκε του επεισοδίου (δραστηριότητα του παιδιού), β) περιγραφή της έναρξης του επεισοδίου, γ) περιγραφή ολόκληρου του επεισοδίου, δ) αν υπήρχε τονική σύσπαση ή αντιθέτως υποτονία κορμού-άκρων, ε) αν τα μάτια ήταν ανοικτά ή κλειστά (προσθήληση, βομβοστροφή), στ) μεταβολή χροιάς προσώπου, ζ) μεταβολή αναπνευστικής λειτουργίας, η) απώλεια ούρων – κοπράνων, θ) διάρκεια επεισοδίου, ι) σε υποτροπή αν υπήρχε δυνατότητα διακοπής του με εξωτερική παρέμβαση, κ) περιγραφή και διάρκεια μετακριτικού σταδίου.



Σχήμα 1: Διαγνωστικός αλγόριθμος επιληψίας.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των επιληπτικών σπασμών είναι το γεγονός ότι πρόκειται για ένα παροδικό φαινόμενο με ξεκάθαρη έναρξη και τέλος, το οποίο συνήθως συνοδεύεται από ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις όπως κινητικές, αισθητικές, εκδηλώσεις αυτόνομου, μεταβολές επιπέδου συνείδησης, διαταραχές συναισθήματος, διαταραχές μνήμης (deja vu, αμνησία) και διαταραχές συμπεριφοράς³. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος των επιληψιών περιγράφεται στο σχήμα 1.

Εργαστηριακός έλεγχος

Το ΗΕΓ από την ανακάλυψη του από τον Berger το 1929 έως σήμερα εξακολουθεί να παραμένει ένα ανατικατάστατο και ανώδυνο διαγνωστικό μέσο. Ανωμαλίες στο ΗΕΓ καταγράφονται σε ποσοστό >10% στον γενικό πληθυσμό, ενώ περίπου το 3.5% των παιδιών εμφανίζουν επιληπτόμορφες ανωμαλίες (σε διαγράμματα χωρίς ΔΦΕ)⁷. Εκτός από την πιθανότητα υπερδιάγνωσης στο ΗΕΓ, υπάρχει πάντα και η πιθανότητα «υποδιάγνωσης», καθώς >40% των επιληπτικών ασθενών εμφανίζουν φυσιολογικό ΗΕΓ, ενώ περίπου 8% των επιληπτικών ασθενών εμφανίζουν φυσιολογι-

κό ΗΕΓ ακόμη και όταν αυτό επαναλαμβάνεται συχνά ή περιλαμβάνει και διάγραμμα ύπνου⁸.

Με την εφαρμογή διάφορων δοκιμασιών πρόκλησης κατά τη διενέργεια του ΗΕΓ όπως, η δοκιμασία της υπέρπνοιας, τα διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα και η στέρηση ύπνου, αυξάνεται η αξιοπιστία και η ακρίβεια της μεθόδου. Συγκεκριμένα, ο ύπνος φαίνεται πως αυξάνει την ευαισθησία της μεθόδου κατά 22-25%, ενώ η στέρηση ύπνου κατά 27-30%⁹. Το βίντεο-ΗΕΓ αποτελεί το πλέον αξιόπιστο διαγνωστικό «εργαλείο» αρκεί να καταστεί δυνατή η καταγραφή του επεισοδίου, γεγονός όχι και τόσο εύκολο εφόσον τα επεισόδια δεν εμφανίζονται σε καθημερινή βάση. Περιορισμοί της μεθόδου αποτελούν α) περιπτώσεις ασθενών με εστιακούς σπασμούς κατά τους οποίους το κρίσιμo διάγραμμα δεν καταγράφει ανωμαλίες και β) περιπτώσεις που το διάγραμμα επηρεάζεται κατά πολύ από παράσιτα λόγω κινήσεων του ασθενούς¹⁰.

Το απλό ΗΕΓ (και ενδεχομένως το video-ΗΕΓ ή η 24ωρη καταγραφή) αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διαγνωστική προσέγγιση των επιληπτικών και μη επιληπτικών παροξυσμικών επεισοδίων. Ωστόσο, είναι απαραίτητος και ο εργαστηριακός έλεγχος που περιλαμβάνει πλήρη βιοχημικό έλεγχο για μεταβολικά νοσήματα, ιδιαίτερα όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για κάποιο νευρομεταβολικό νόσημα ή η κλινική εικόνα του ασθενούς παραπέμπει σε αυτό. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προληπτική μπορεί να αυξηθεί μετά από επεισόδιο επιληπτικών σπασμών λόγω μετάδοσης της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας στον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα¹¹. Η προληπτική έχει ημιπερίοδο ζωής 32 min και τα επίπεδα της ακολουθούν τον κερκάρδιο ρυθμό με σημαντική αύξηση κατά τον ύπνο. Επομένως, επαναλαμβανόμενα επεισόδια επιληπτικών σπασμών που συμβαίνουν κατά τον ύπνο μπορεί κατ' εξαίρεση να προκαλέσουν ελάττωση των επιπέδων της. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων της προληπτικής μετά από γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς (Generalized Tonic Clonic Seizures- GTCS) και σύνθετους εστιακούς σπασμούς (Complex Partial Seizures - CPS) με ευαισθησία 60% και 46% αντίστοιχα, καθώς επίσης και μετά από συγκοπικά επεισόδια που προκλήθηκαν με το Tilt-test¹². Αυτό σημαίνει ότι η μέτρηση της προληπτικής εντός 20 min από το ύπνο επεισόδιο μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ GTCS, CPS και ψυχογενών επεισοδίων.

Το Head-up tilt test αποτελεί μια χρήσιμη δοκιμασία πρόκλησης συγκοπικών επεισοδίων σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 5 ετών. Ωστόσο δεν αρκεί η εμφάνιση συγκοπικού επεισοδίου για να χαρακτηριστεί διαγνωστική η δοκιμασία αλλά θα πρέπει να αναπαράγει επακριβώς την παροξυσμική σημειολογία για να καταστεί δυνατή η διαφορική διάγνωση μεταξύ επιληπτικού και συγκοπικού επεισοδίου¹³.

Το long-QT αποτελεί γενετική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από επιμήκυνση του QT διαστήματος στο

ΗΚΓ, γεγονός που συνοδεύεται από σημαντικό κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας και αιφνίδιου θανάτου. Η συχνότητα του συνδρόμου υπολογίζεται περίπου σε 1:5000 ασθενείς ενώ η θνητότητα φθάνει το 20% κατά τον 1ο χρόνο μετά τη διάγνωση του. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως όταν υπάρχουν στοιχεία από το ιστορικό που υποδεικνύουν συγκοπικό επεισόδιο καρδιογενούς αιτιολογίας θα πρέπει να γίνεται ενδελεχής καρδιολογικός έλεγχος με ΗΚΓ, ECHO και ίσως Holter ρυθμού¹⁴.

Η διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης κρίνεται απαραίτητη όταν πρόκειται για βρέφος < 6 μηνών, όταν το παιδί είναι επηρεασμένο, όταν έχουμε διαταραχές συμπεριφοράς και επιπέδου συνείδησης ή όταν υπάρχει πυρετός και υπόνοια λοίμωξης ή συμμετοχής του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Η διάγνωση της επιληψίας δεν μπορεί να βασίζεται στις νευροαπεικονιστικές μεθόδους (Αξονική/Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, λειτουργικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους). Η παρουσία, ωστόσο, παθολογικών ευρημάτων στον απεικονιστικό έλεγχο αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής των σπασμών.

Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) εγκεφάλου θα πρέπει να γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει νοτική υστέρηση, κινητικά προβλήματα, παθολογικά ευρήματα στην νευρολογική εξέταση, όταν υπάρχει ιστορικό οικογενειακό για νευρολογικό νόσημα σε παιδιά μικρότερα του έτους και σε παιδιά με εστιακά επεισόδια με ή χωρίς γενίκευση. Η MRI θεωρείται εξέταση εκλογής για τη διάγνωση δομικών βλαβών, συγγενών ανωμαλιών, αγγειακών βλαβών (αρτηριοφλεβώδεις ανωμαλίες σπραγγώδη αιμαγγειώματα), όγκων εγκεφάλου, σκλήρυνσης ιππόκαμπου.

Η λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου παρέχει τη δυνατότητα αποκάλυψης εστιακών ανωμαλιών της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου ακόμη και στην περίπτωση που η MRI είναι φυσιολογική. Η Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) αναδεικνύει υπομεταβολικές περιοχές του εγκεφάλου μεσοκρτικά, αναδεικνύει την αιματική ροή, τον μεταβολισμό της γλυκόζης, την πρωτεϊνοσύνθεση και την νευρομεταβίβαση στον εγκέφαλο, ανάλογα με το χορηγούμενο ραδιοφάρμακο. Στις κρυπτογενείς επιληψίες (με φυσιολογική MRI) έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη, καθώς αναδεικνύει την εστία σε ποσοστό 32-57%¹⁵.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της International League Against Epilepsy (ILAE) του 2009 η νευροαπεικόνιση ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις: α) ιστορικό εστιακών σπασμών ή επιληψίας με εξαίρεση την Ρολάνδειο επιληψία (BECTS), β) ιστορικό που υποδηλώνει συμπτωματική αιτία (π.χ. πρωωρότητα, μνιγγίτιδα, κάκωση, επιπλεγμένοι πυρετικοί σπασμοί κ.α.), γ) ιστορικό αναπτυξιακής καθυστέρησης ή οπισθοδρομής, δ) παθολογική νευρολογική εξέταση με εστιακά σημεία, σημεία νευροδερματικού συνδρόμου κ.α, ε) HEG με εστιακές ανωμαλίες με εξαίρεση την BECTS, στ) παιδιά < 2 ετών (με εξαίρεση αυτά

με απλούς πυρετικούς σπασμούς), ζ) παιδιά με κλινικά χαρακτηριστικά γενικευμένου συμπτωματικού επιληπτικού συνδρόμου (σ. West, σ. Lennox-Gastaut), η) αδυναμία ελέγχου ή επιδείνωση των σπασμών σε ασθενείς με αρχική διάγνωση BECTS ή ιδιοπαθούς γενικευμένου επιληπτικού συνδρόμου (IGE), θ) ιστορικό Status epilepticus. Η νευροαπεικόνιση αντενδείκνυται σε: α) αφαιρετική επιληψία της παιδικής ηλικίας, β) νεανική αφαιρετική επιληψία, γ) νεανική μυοκλονική επιληψία, δ) καλοήγη παιδική επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes). Νευροαπεικόνιση ενδείκνυται στα παραπάνω επιληπτικά σύνδρομα σε περίπτωση που οι ασθενείς εμφανίζουν μη τυπική πορεία, σε περίπτωση που εμφανίζουν ανθεκτικούς στη θεραπεία σπασμούς ή νευρολογική σημειολογία¹⁶.

Αίτια λανθασμένης διάγνωσης παροξυσμικών επεισοδίων

Η διάγνωση των παιδιών με επιληψία είναι συνήθως δυσχερής. Σύμφωνα με τον Ferrie, στη λανθασμένη διάγνωση των επιληπτικών συνδρόμων συμβάλλουν τα εξής δεδομένα: α) η επιληψία δεν αποτελεί μονήρη κλινική διαταραχή, β) η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και δεν υπάρχει κάποιο αποδεικτικό τεστ, γ) υπερδιάγνωση του HEG, δ) στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται ποικίλες καταστάσεις με αλληλοεπικάλυψη κλινικών χαρακτηριστικών, ε) μη επαρκής εκπαίδευση των ιατρών που ασχολούνται με την επιληψία, στ) η λανθασμένη αντίληψη ότι η μη διαγνωσθείσα επιληψία ή η καθυστέρηση στη διάγνωση της είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για τον ασθενή και ζ) περιορισμοί των διαθέσιμων «εργαλείων» διάγνωσης¹⁰.

Η διαφορική διάγνωση των μη επιληπτικών παροξυσμικών επεισοδίων από τις επιληπτικές κρίσεις είναι αρκετές φορές ιδιαίτερα δυσχερής, λόγω πολλών κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν μεταξύ τους. Υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία αρκετές περιπτώσεις ασθενών στους οποίους ενώ ετέθη αρχικά διάγνωση επιληψίας, διαπιστώθηκε εσφαλμένη διάγνωση σε ποσοστά που κυμαίνονται από 5-40%¹⁷. Κατά τον Stephenson, μόνο το 54% των παιδιών που παραπέμπονται για παροξυσμικά φαινόμενα έχουν επιληψία¹⁸. Σύμφωνα με τον Bye και συνεργάτες, από το σύνολο των 666 παιδιών που τέθηκαν σε μακρόχρονο EEG monitoring, το 43% είχαν μη επιληπτικούς σπασμούς¹⁹. Επίσης, κατά τον Kotagal και συνεργάτες, από τα 883 παιδιά που τέθηκαν σε Video-EEG, στα 199 (22.5%) δεν τέθηκε η διάγνωση «επιληψία»²⁰. Τέλος, χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του Dr Holton ο οποίος εργάστηκε ως παιδονευρολόγος στο Leicester Royal Infirmary από το 1990 έως το 2001. Ο Holton έθεσε τη διάγνωση της επιληψίας σε 1948 παιδιά εκ των οποίων στα 618 (32%) η διάγνωση τροποποιήθηκε μέσα στα επόμενα 10 χρόνια²¹.

Επίλογος

Η επιληψία αποτελεί κοινό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας. Διάφορες παροξυσμικού τύπου διαταραχές, κινητικές ή αισθητικές οι οποίες μιμούνται επιληπτικές κρίσεις, συχνά δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Η διαφορική διάγνωση των διαταραχών αυτών από επιληπτικές κρίσεις είναι αρκετές φορές ιδιαίτερα δυσχερής, λόγω πολλών κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν μεταξύ τους. Η περιγραφή από ένα αξιόπιστο μάρτυρα ή η καταγραφή της κρίσης σε βίντεο-ΗΕΓ συμβάλλει ουσιαστικά στην διάγνωση και στην ταξινόμηση των κρίσεων. Το ΗΕΓ αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής, ενώ η MRI εγκεφάλου θεωρείται ο καλύτερος τρόπος ανίχνευσης δομικών ανωμαλιών του εγκεφάλου. Αναντικατάστατο διαγνωστικό «εργαλείο» συνεχίζει να αποτελεί ένα ημεπομερές και ακριβές ιστορικό σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση.

Βιβλιογραφία

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
2. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:171-81.
3. Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Hauser WA, Malmgren K, Shinnar S, Temkin N, Thurman D, Tomson T. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:1698-9.
4. Golden GS. Nonepileptic paroxysmal events in childhood. *Pediatr Neurol*. 1992;39:715-25.
5. Bleasel A, Kotagal P. Paroxysmal nonepileptic disorders in children and adolescents. *Semin Neurol*. 1995;15:203-17.
6. van Donselaar CA, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JD, Staal A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology*. 1989;39:267-71.
7. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*. 1980;21:43-55.
8. Binnie CD, Prior PF. Electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1308-19.
9. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18:106-27.
10. Ferrie CD. Preventing misdiagnosis of epilepsy. *Arch Dis Child*. 2006;91:206-9.
11. Bauer J. Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Res*. 1996;24:1-7.
12. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 13;65:668-7.
13. Sabri MR, Mahmoodian T, Sadri H. Usefulness of the head-up tilt test in distinguishing neurally mediated syncope and epilepsy in children aged 5-20 years old. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:600-3.
14. Abrams DJ, Perkin MA, Skinner JR. Long QT syndrome. *BMJ*. 2010 8;340:b4815.
15. Swartz BE, Brown C, Mandelkern MA, Khonsari A, Patell A, Thomas K, Torgersen D, Delgado-Escueta AV, Walsh GO. The use of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose (FDG-PET) positron emission tomography in the routine diagnosis of epilepsy. *Mol Imaging Biol*. 2002;4:245-52.
16. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:2147-53.
17. Shen W, Bowman ES, Markand ON. Presenting the diagnosis of pseudoseizures. *Neurology*. 1990;40:756-9.
18. Stephenson JBP. Fits and faints. London: MacKeith Press, 1990.
19. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *J Paediatr Child Health*. 2000;36:244-8.
20. Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics*. 2002;110:e46.
21. Dyer C. 10m pounds sterling settlement for children misdiagnosed with epilepsy. *BMJ*. 2005;330:1466.

Προστατευτικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες στις άνοιες – Νόσο Αλτσχάιμερ

Νίκος Σκαρμέας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η αιτία της ΝΑ δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονίδια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν τη σπάνια «οικογενή» μορφή της νόσου που αντιπροσωπεύει το 2-3% και που αρχίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (πχ ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97-98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλήρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί - περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνουν τους κάτωθι: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακοί παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογόνα, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντιφλεγμονώδη κλπ), παράγοντες επηρεάζοντας το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές, κοινωνικές δραστηριότητες, φυσική άσκηση κλπ) και διατροφικοί παράγοντες.

Λέξεις ευρετηρίου: άνοια, νόσος Αλτσχάιμερ, πρόληψη, παράγοντες κινδύνου

Protective and risk factors in dementias – Alzheimer’s disease

Author: Nikolaos Scarmeas, MD, PhD.

Summary

The causes of the vast majority of Alzheimer’s disease (AD) cases are not known. It seems that genetic factors play an important role. These factors include 3 genes that are transmitted in an autosomal dominant pattern with a probability of 50% from parents to children. However these deterministic genes relate to the rare “familial” form of the disease that represents less than 2-3% and starts at a very young age. Susceptibility genetic factors appear to play some, but lesser, role in the common “sporadic” form of the disease (97-98% of AD patients). Simultaneously, non-genetic - environmental factors appear to influence the likelihood of developing the disease. These factors include the following: age, sex, Down syndrome,, cardiovascular factors (diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity), smoking, trauma, depression, medications (hormones such as estrogens, anti-hypertensives, anti-dyslipidemic, anti-inflammatory, etc.), factors affecting the cognitive reserve (IQ, education, occupation, intellectual activities, social activities, physical exercise, etc.) and dietary factors. We briefly summarize the evidence relating to such factors. Whether they have an etiologic relation with dementia and AD and whether their modification may result in disease prevention, remains to be demonstrated.

Key Words: dementia, Alzheimer’s disease, protective factors, risk factors

Εισαγωγή

Ανοια = $a + \nu o u s$, δηλαδή απώλεια του νου ή αλλιώς προοδευτική μείωση των νοητικών λειτουργιών του ατόμου. Άρα ανοια είναι η κλινική εκδήλωση της απώλειας πνευματικών ικανοτήτων που προϋπήρχαν, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να οφείλεται με τη σειρά της σε μια σειρά από νευρολογικές νόσους εκ των οποίων συχνότερη είναι η νόσος Alzheimer (NA) η οποία είναι υπεύθυνη για ~ 70% των ανοικών συνδρόμων, ειδικότερα των ηλικιωμένων. Άλλες νοσηλικές οντότητες που οδηγούν σε ανοια είναι η αγγειακή ανοια (άνοια λόγω εγκεφαλικών επεισοδίων), η Παρκινσονική ανοια (άνοια ως αποτέλεσμα της νόσου του Πάρκινσον), η άνοια με σωμάτια Lewy, η μετωποκροταφική άνοια κλπ. Επίσης είναι δυνατόν η άνοια να προκαλείται από τη συνύπαρξη περισσότερας της μίας νευρολογικής νόσου: π.χ. μεικτή άνοια από NA και αγγειακές βλάβες.

Μια συχνή παρανόηση είναι ότι η απώλεια των νοητικών ικανοτήτων αποτελεί τμήμα της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης. Είναι σήμερα γνωστό ότι αυτό δεν είναι σωστό; όσο μεγαλώνουμε ορισμένοι από εμάς θα νοσήσουν και ορισμένοι δε θα νοσήσουν από άνοια. Ωστόσο ο κίνδυνος για ανάπτυξη άνοια αυξάνεται με τη γήρανση και η νόσος είναι εξαιρετικά συχνή στις μεγάλες ηλικίες; 2% του πληθυσμού ηλικίας 65-74 έχει άνοια, ποσοστό που ανεβαίνει στο 19% για τις ηλικίες 75-84 και στο 42% για τους μεγαλύτερους των 85 ετών. Αυτή τη στιγμή στις ΗΠΑ πάνω από 5 εκατομύρια πάσχουν από τη NA, νούμερο που αναμένεται να ανέλθει σε πάνω από 13 εκατομύρια το 2050(1). Το ετήσιο κόστος για τη φροντίδα των ασθενών με NA στις ΗΠΑ είναι συγκρίσιμο με το ετήσιο κόστος του πολέμου στο Ιράκ. Με τη γήρανση του πληθυσμού και εν τη απουσία προληπτικών ή θεραπευτικών μεθόδων, η συχνότητα της NA βγαίνει αυξανόμενη. Οι προβέψεις δε αναφέρουν ότι στις επόμενες δεκαετίες είναι πιθανό το κόστος αυτό να επταπλασιαστεί.

Συνεπώς η μελέτη (και συνεπώς πιθανή τροποποίηση) παραγόντων που ίσως να επιδρούν στη NA, είναι σημαντικότερη ως εργαλείο βαθύτερης γνώσης της παθογένειας της νόσου, αλλά και για λόγους κοινωνικούς, πολιτικούς και οικονομικούς.

Η αιτία της NA δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονίδια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν τη σπάνια «οικογενή» μορφή της νόσου που αντιπροσωπεύει το 2-3% και που αρχίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (πχ ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97-98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί

αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλήρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί - περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνουν τους κάτωθι: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακοί παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογόνα, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντιφλεγμονώδη κλπ), παράγοντες επηρεάζοντες το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές, κοινωνικές δραστηριότητες, φυσική άσκηση κλπ) και διατροφικοί παράγοντες(2).

Εξ' αυτών η αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύλο (αμφισβητούμενος παράγων κινδύνου)(3) και το σύνδρομο Down είναι προφανώς μη τροποποιήσιμοι.

Ός προς του καρδιαγγειακούς παράγοντες είναι σαφές ότι προδιαθέτουν για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αγγειακή ανοια (ένα είδος ανοίας διαφορετικό από τη NA). Ωστόσο το εάν συνιστούν παραγόντες κινδύνου για τη NA αφ'εαυτή παραμένει ασαφές στη βιβλιογραφία. Φαίνεται ότι διαβήτης(4, 5), υπέρταση(6-8), δυσλιπιδαιμία(9, 10), και παχυσαρκία στη μέση ηλικία(11) πιθανώς να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου μερικές δεκαετίες μετά. Ωστόσο, αν και εν μέρει οξύμωρο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία λίγα έτη πριν την εμφάνιση της νόσου δεν φαίνεται να αποτελούν παραγόντες κινδύνου. Ο διαβήτης φαίνεται να έχει την ισχυρότερη συσχέτιση γιατί έχει διασυνδεθεί με τη NA όχι μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και σε μελέτες βασικής έρευνας (υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί ανάμεσα στη βιολογία της ινσουλινης και αυτή του αμυλοειδούς - της βασικής παθολογοανατομικής βλάβης που προκαλεί τη NA).

Με βάση την πιθανή συσχέτιση καρδιαγγειακών παραγόντων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία κλπ) με τη NA, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι φάρμακα που θεραπεύουν τις παθήσεις αυτές (αντιυπερτασικά(12), στατίνες(13) κλπ) πιθανόν να προστατεύουν. Επίσης, επειδή η NA χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων και από υψηλά επίπεδα φλεγμονής έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι στεροειδή αντιφλεγμονώδη (κορτιζονη), αλλά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη(14) (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε καθημερινή βάση για αντιμετώπιση μυοσκελετικών και άλλων πόνων) πιθανόν να προστατεύουν. Ωστόσο οι μέχρι τώρα μελέτες είναι αντικρουόμενες και δεν υπάρχει σαφής βοήθεια ως προς τη NA από τα φάρμακα αυτά.

Παλαιότερες μελέτες είχαν υποστηρίξει ότι το κάπνισμα πιθανώς να είναι προστατευτικό ως προς τη NA. Ωστόσο, νεότερες καλύτερες μελέτες που πάσχουν από λιγότερα μεθοδολογικά σφάλματα καταδεικνύουν ότι το κάπνισμα σαφώς αυξάνει την πιθανότητα NA(15, 16).

Οι εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα όχι μόνο για άνοια εκ τραυ-

ματικής κάκωσης ('dementia pugilistica' ένα είδος ανοίας διαφορετικό από τη ΝΑ), αλλά και για ΝΑ αφ'ε-αυτής. Αυτό φαίνεται να ισχύει για εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά ειδικότερα για σοβαρότερες κακώσεις που είχαν οδηγήσει σε διάσειση και απώλεια συνειδησης για μεγάλο χρόνο (πχ μεγαλύτερο των μερικών λεπτών ή ημιώρου).

Η κατάθλιψη πιθανώς να σχετίζεται με άνοια και ΝΑ μέσω πολυπληθών βιολογικών μηχανισμών(17). Παλαιότερες μελέτες έδειχναν ότι παρουσία καταθλιψης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΝΑ λίγα ετη αργότερα. Ωστόσο είναι σαφώς διαπιστωμένο ότι οι ασθενείς με ΝΑ δεν εκδηλώνουν μόνο συμπτώματα από τη νοτική σφαίρα, αλλά και συμπεριφορικά – ψυχοπαθικά, ένα από τα συχνότερα των οποίων είναι η κατάθλιψη. Για το λόγο αυτό δεν είναι σαφές αν η κατάθλιψη πραγματικά αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ ή απλώς αντιπροσωπεύει μια πρώιμη εκδήλωση της ίδιας της νόσου. Παρα ταύτα, νεώτερες μελέτες δείχνουν ότι κατάθλιψη στη μέση ηλικία πιθανώς να οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα για ΝΑ πολλές δεκαετίες αργότερα(18, 19).

Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς αυξημένες πιθανότητες για ΝΑ σε σχέση με τους άντρες(3). Αυτό έχει αποδοθεί είτε στη μεγαλύτερη μακροβιοτητα των γυναικών (αρα και περισσότερες ευκαιρίες να αναπτυχθούν τη νόσο) είτε στις θηλικές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Με βάση πολλές μελέτες τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη πιθανώς να δρουν προστατευτικά στον εγκέφαλο και τις νοτικές λειτουργίες. Όταν λοιπόν οι γυναίκες με την εμμηνόπαυση χάσουν την προστασία τους, ο κίνδυνος για ΝΑ πιθανώς να αυξάνει. Ωστόσο μια μεγάλη πρόσφατη πολυετής κλινική μελέτη κατέδειξε ότι υποκατάσταση με οιστρογόνα ή προγεστερόνη σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες όχι μόνο δεν προστατεύει από ΝΑ ή άλλα νοτικά προβλήματα, αλλά πιθανώς να δρουν και επιβαρυντικά(20-22). Το εάν η χρήση τους ετη νωρίτερα, στην περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο, βοηθά δεν είναι ξεκάθαρο.

Η θεωρία του «νοτικού αποθέματος» προτείνει ότι υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο ως προς τη δυνατότητα καταπολέμησης της ΝΑ (23-25). Παραδείγματος χάριν σημαντικό ποσοστό των ανθρώπων που έχουν βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλο τους δεν πασχουν από συμπτώματα της ΝΑ. Υποστηρίζεται ότι άνθρωποι με μεγαλύτερο νοτικό απόθεμα πιθανώς να μπορούν να αντιρροπούν βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλο τους (πχ χρησιμοποιώντας υγιείς – μη προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου ή λόγω πιο 'αποτελεσματικής' λειτουργίας του εγκεφάλου) ώστε να εκδηλώνουν τη νόσο αργότερα ή και καθόλου. Παράγοντες που επηρεάζουν το νοτικό απόθεμα και επομένως και τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΑ περιλαμβάνουν το νοτικό ηλικίο (IQ), το επάγγελμα, την εκπαίδευση, και τις γενικότερες βιωματικές εμπειρίες. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι άνθρωποι με υψηλότερο νο-

τικό ηλικίο, υψηλότερη εκπαίδευση, πιο απαιτητικά επαγγέλματα και περισσότερες δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου(26, 27) (συμπεριλαμβανομένων πνευματικών, κοινωνικών, αλλά και φυσικών-σωματικών δραστηριοτήτων(28, 29)) έχουν μικρότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΝΑ. Το αν οι συσχετίσεις αυτές είναι πραγματικά αιτιολογικές (δηλαδή υπάρχει πραγματική προστασία) ή απλώς μεθοδολογικά σφάλματα επιστημονικών μελετών είναι αντικείμενο διαφωνίας στην επιστημονική κοινότητα.

Στην πληθώρα των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με τη ΝΑ, δε μπορούσε να λείπει και η διατροφή. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα(30). Υψηλότερη πρόσληψη διαφόρων βιταμινών όπως C, E, B6, B12, φυλικού οξέως, φλαβονοειδών, ακόρεστων λιπαρών και ψαριών και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (καθώς και μια σειρά άλλων αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών συμπληρωμάτων διατροφής, τροφών και θρεπτικών συστατικών) έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ ή με βραδύτερη νοτική έκπτωση. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο κίνδυνος για ΝΑ ή νοτική έκπτωση δε συσχετίζεται με την πρόσληψη των ανωτέρω. Μια από τις πιθανές αιτίες των παραπάνω αντικρουόμενων ερευνών είναι και το γεγονός ότι εξετάζουν διατροφικά στοιχεία απομονωμένα και όχι ως μέρη μιας συνολικής διαίτας. Η εξέταση συνολικών διατροφικών σχημάτων παρέχει τα πλεονεκτήματα της συνεκτίμησης πολλών διατροφικών στοιχείων ταυτόχρονα ενσωματώνοντας πιθανές αλληλεπιδράσεις τους και της αποφυγής πολυπληθών συγκρίσεων(31). Ένα τέτοιο διατροφικό σχήμα είναι η Μεσογειακή Δίαιτα. Η Μεσογειακή Δίαιτα χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, δημητριακών, μέτρια προς υψηλή πρόσληψη ψαριών, υψηλή πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (κυρίως υπό τη μορφή ελαιολάδου), χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, χαμηλή πρόσληψη κρεατοκομικών και γαλακτοκομικών προϊόντων και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως υπό τη μορφή κρασιού και συνήθως κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Η Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, αρκετών ειδών καρκίνου και συνολικής θνησιμότητας (32, 33). Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πιθανώς να σχετίζεται και με μειωμένη πιθανότητα για ΝΑ(28, 34). Ωστόσο γενικότερα, τα υφιστάμενα δεδομένα ως προς τη διατροφή δεν επαρκούν ώστε να μπορούν να συσταθούν με υψηλό βαθμό επιστημονικής βεβαιότητας συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες.

Συνοψίζοντας, οι σαφώς και χωρίς καμία αμφιβολία διαπιστωμένοι παράγοντες κινδύνου για ΝΑ είναι η γενετική προδιάθεση και η αύξηση της ηλικίας, δηλαδή είναι παράγοντες μη τροποποιήσιμοι. Ο ρόλος τροποποιήσιμων παραγόντων παραμένει ασαφής και δεν υπάρχει επιστημονικό consensus ως προς τη σημασία τους. Ωστόσο, με δεδομένο (α) τις επιπτώσεις

ως προς άλλα προβλήματα υγείας και παθήσεις και (β) την εστώ και αμφισβητούμενη πιθανότητα προστασίας για τη ΝΑ θα ήταν σωφρον να αποφεύγουμε κраниοεγκεφαλικές κακώσεις και κάπνισμα, να προλαμβάνουμε ή να θεραπεύουμε καρδιαγγειακές νοσους όπως διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία ήδη από τη μέση ή και νεαρά ηλικία, να επιδιώκουμε υψηλή εκπαίδευση και απαιτητικά επαγγέλματα, να είμαστε πνευματικά, κοινωνικά και σωματικά δραστήριοι και να ακολουθούμε την παραδοσιακή, αλλά περιθωριοποιημένη στις μέρες μας, Μεσογειακή μας διατροφή. Εντατικές μελέτες είναι εν εξελίξει ως προς το θέμα αυτό και τα επόμενα έτη θα μας δώσουν ελπίζουμε όχι μόνο αποτελεσματικότερες θεραπείες, αλλά και καλύτερες τακτικές προληψής της ΝΑ, μιας μαστίγας της εποχής μας.

Βιβλιογραφία

1. Alzheimer's A. 2011 Alzheimer's Disease Facts and Figures. 2011; Available from: http://www.alz.org/downloads/Facts_Figures_2011.pdf.
2. NIH. NIH consensus development conference statement on preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. 2010; Available from: http://consensus.nih.gov/2010/docs/alz/ALZ_Final_Statement.pdf.
3. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
4. Forum AR. Alz Risk Factor Overview Diabetes Mellitus. [cited 2012]; Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=3>.
5. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4144.
6. Forum AR. Alz Risk Factor Overview Blood Pressure. [cited 2012]; Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=1>.
7. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996 Apr 27;347(9009):1141-5.
8. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):233-40.
9. Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):201-12.
10. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1239-44.
11. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005 June 11, 2005;330(7504):1360-.
12. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004034.
13. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD003160.
14. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*. 2008 Jul;65(7):896-905.
15. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78.
16. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):333-9.
17. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):345-57.
18. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41.
19. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27-34.
20. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama*. 2004 Jun 23;291(24):2947-58.
21. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003 May 28;289(20):2651-62.

22. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama*. 2004 Jun 23;291(24):2959-68.
23. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):625-33.
24. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Oct;4(5):374-80.
25. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448-60.
26. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2236-42.
27. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):359-65.
28. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):627-37.
29. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 Jan;269(1):107-17.
30. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 Sep;7(5):366-72.
31. Gu Y, Scarmeas N. Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Aug 1;8(5):510-9.
32. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jul 26;348(26):2599-608.
33. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
34. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006 Apr 18;59(6):912-21.

Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού του ιπποκάμπου επί νόσου του Alzheimer

Αλκισίς Σταυροπούλου-Δελή, Σοφία Αναγνωστοπούλου
Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Η νόσος του Alzheimer (AD) αποτελεί το 60% όλων των περιστατικών άνοιας, ενώ δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη δοκιμασία για τη διάγνωση της. Πρόσφατα γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης φαρμάκων που θα αλλάζουν την πορεία της νόσου, με άμεση συνέπεια την ανάγκη ανίχνευσής της σε πρώιμο στάδιο, με στόχο την αποτελεσματική αντιμετώπιση. Εξελιξίσεις στον τομέα της νευροαπεικόνισης υπόσχονται την αύξηση της ακρίβειας της διάγνωσης μέσω της ανίχνευσης ειδικών αλλαγών σε περιοχές του εγκεφάλου. Ο ιπποκάμπος είναι μια από τις κύριες δομές που μελετούνται, λόγω των συσχετίσεών του με τη λειτουργία της μνήμης.

Οι πρώτες μελέτες ολικής MRI ογκομέτρησης του ιπποκάμπου σε ασθενείς με AD έδειξαν ατροφία του ιπποκάμπου, η οποία καθ' εαυτή φαίνεται να μην αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου του Alzheimer, καθώς απαντάται σε άνοιες με συμμετοχή του κροταφικού λοβού. Ειδικά γνωρίσματα της AD, όσον αφορά σε μορφομετρικά γνωρίσματα του ιπποκάμπου αφορούν σε διαφορές στην εντόπιση της ατροφίας στην πλάγια περιοχή, τα υποπεδίων του ιπποκάμπου και το νευροίλημα της κορυφής. Μειωμένος όγκος του ιπποκάμπου σχετίζεται επίσης ισχυρά με μείωση στην ένταση της λευκής και της φαιάς ουσίας στις συνδέσεις του ιπποκάμπου. Νέες πιο εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης όπως η 1H-MRS, η οποία προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για το νευροχημικό προφίλ του ιπποκάμπου επί νόσου του Alzheimer, και η fMRI, που παρέχει μοναδικές πληροφορίες για την κατάσταση της λειτουργίας του, αποτελούν πολλά υποσχόμενες μεθόδους για την πρώιμη ανίχνευση της AD. Τέλος, η DWI και η DTI, τεχνικές απεικόνισης της υδατικής διάχυσης και της ανισοτροπίας, υπόσχονται πρώιμη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: ιπποκάμπος, Alzheimer, MRI, ογκομετρία, πρώιμη διάγνωση

Magnetic Resonance imaging of the hippocampus in Alzheimer's disease

Alcestis Stavropoulou-Deli, Sofia Anagnostopoulou

Laboratory of Descriptive Anatomy, Department of Descriptive-Functional Studies, Medical School, University of Athens

Abstract

A 60% of all dementia cases suffer from Alzheimer's disease, while there is no definite diagnostic test for the disorder. The current effort for the development of drugs that will change the illness course intensifies the urgency for an early diagnosis that will render the effective treatment of the disease possible. Neuroimaging techniques aim at the accurate detection of specific changes related to Alzheimer's, at certain brain regions. Due to its crucial role in memory, the hippocampus is one of the primary regions of interest.

The first MRIs used for total hippocampal volumetry on AD patients revealed atrophy of the hippocampus. This finding however is not specific for AD, as it can also be caused by other types of dementia involving the temporal lobe. Specific morphometric findings include focal atrophy of the lateral hippocampus, the hippocampal fields and the apical neuropil. A decrease in hippocampal volume is also strongly correlated with a reduction in gray to white matter tissue contrast in areas of hippocampal efferent connection.

Recent studies are exploring the diagnostic potential of new MR imaging modalities. 1H-MRS, which allows a direct in vivo assessment of the **neurochemical profile of the hippocampus, has been proved to be useful for an early diagnosis**. In addition, fMRI, by providing unique information about real-time hippocampal activation, may become an adjunct to clinical evaluation in the near future. Finally, DWI and DTI, MR modalities focused on molecular diffusion and anisotropy, can provide an early diagnosis as well as differential diagnosis of AD.

Keywords: hippocampus, Alzheimer's disease, MRI, volumetry, early diagnosis

1. Εισαγωγή

Ιπποκάμπος και μνήμη

Ο ιπποκάμπος είναι ένα επίμκες έπαρμα φαίάς ουσίας, το οποίο προβάλλει στο έδαφος του κροταφικού κέρατος της πλάγιας κοιλίας. Τοποθετείται στους νευρωνικούς σχηματισμούς του μέσου κροταφικού λοβού. Έχει το σχήμα κοίλιου κυλίνδρου, με πρόσθιο αποπλάτυσμένο άκρο: τον πόδα του ιπποκάμπου.

Απαγωγές οδοί του ιπποκάμπου περιλαμβάνουν την καλύπτρα, τους διαφραγματικούς πυρήνες, και το πρόσθιο τμήμα του υποθαλάμου. Οδοί που ξεκινούν από τον ιπποκάμπο κατευθύνονται σε φλοιώδεις περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ενώ κάποιες πληροφορίες οδεύουν προς τους θαλαμικούς πυρήνες. Οι προσαγωγές οδοί περιλαμβάνουν την υπερμεσολόβια έλικα, την οδοντωτή και την ιπποκάμπια έλικα.

Εντός του ιπποκάμπου, η πληροφορία αρχικά προβάλλεται στην οδοντωτή έλικα. Μετά περνά μέσα από μια σειρά στιβάδων που αποτελούνται από πυκνά διατεταγμένα κύτταρα, το πεδίο CA3 και το πεδίο CA1 (συνολικά ο ιπποκάμπος περιέχει τέσσερα τέτοια πεδία, CA1 έως CA4). Κατόπιν αφού περάσει από το υπόθεμα του ιπποκάμπου, κατευθύνεται έξω από τον ιπποκάμπο στο γειτονικό ενδορινικό φλοιό. Κάθε μια από αυτές τις επιμέρους δομές περιέχει περίπλοκα εσωτερικά κυκλώματα και εκτεταμένες επιμήκεις συνδέσεις¹.

Ψυχολόγοι και νευροεπιστήμονες συμφωνούν ότι ο ιπποκάμπος διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην επεισοδιακή μνήμη^{2,3}. Μέρος αυτού του ρόλου είναι η ανίχνευση νέων γεγονότων, τόπων και ερεθισμάτων⁴. Ο ιπποκάμπος θεωρείται μέρος ενός ευρύτερου μνημονικού συστήματος, το οποίο εδράζεται στο μέσο κροταφικό λοβό και είναι υπεύθυνο για την δηλωτική μνήμη, δηλαδή για αναμνήσεις που μπορούν να περιγραφούν λεκτικά σε εκτεταμένο βαθμό⁵.

Μελέτες συμπεριφοράς έδειξαν ότι καταστροφή του ιπποκάμπου οδηγεί σε αδυναμία πραγματοποίησης ελεύθερων (arbitrary) συνειρμών^{6,7,8,9,10}. Επιπρόσθετα, μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η ακεραιότητα του ιπποκάμπου είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση συνειρμών μεταξύ ατόμων και κατοικιών¹¹, μεταξύ λέξεων^{12,13}, μεταξύ αντικειμένων και συναφών εκφράσεων¹⁴, ατόμων και ονομάτων¹⁵.

Η σοβαρή βλάβη του ιπποκάμπου προκαλεί σημαντική δυσχέρεια σχηματισμού νέων αναμνήσεων (εμπροσθόδρομη αμνησία - anterograde amnesia), ενώ συχνά επηρεάζει αναμνήσεις πριν την βλάβη (οπισθόδρομη αμνησία - retrograde amnesia). Αυτό το γεγονός οδήγησε στην θεωρία ότι στην παγίωση των αναμνήσεων συμμετέχει η μεταφορά τους από τον ιπποκάμπο σε άλλες εγκεφαλικές δομές³. Χωρίς έναν πλήρως λειτουργικό ιπποκάμπο, οι άνθρωποι μπορεί να μην θυμούνται πού πήγαν ή πως θα πάνε κάπου, ενώ ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα της αμνησίας είναι ότι οι ασθενείς χάνονται συχνότατα¹⁶.

Λόγω των συσχετίσεων του ιπποκάμπου με τη λειτουργία της μνήμης, η οποία διαταράσσεται πρωτίστως επί της νόσου του Alzheimer, η περιοχή αυτή είναι μια από τις κύριες που μελετούνται σε σχέση με τις αλληλώσεις λόγω της νόσου.

Νόσος του Alzheimer και νευροαπεικόνιση

Η νόσος του Alzheimer αποτελεί το 60% όλων των περιστατικών άνοιας¹⁷, ενώ αποτελεί όλο και πιο επείγον πρόβλημα λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Πρόσφατα γίνεται μια προσπάθεια ανάπτυξης φαρμάκων που θα αλλιάζουν την πορεία της νόσου, με άμεση συνέπεια την ανάγκη ανίχνευσης της νόσου σε πρώιμο στάδιο, με στόχο την αποτελεσματική αντιμετώπισή της^{18,19,20}.

Δεν υπάρχει κάποια καθορισμένη δοκιμασία για τη διάγνωση της AD. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με απόλυτη βεβαιότητα μόνο post mortem, μέσω παθολογοανατομικής ανίχνευσης των πλάκων και των νευροϊνδιακών κόμβων που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Παρ' όλα αυτά, η ακρίβεια της διάγνωσης είναι σχετικά υψηλή (αγγίζει το 90%) με τις ισχύουσες εξετάσεις.

Εκτός από τη φυσική και νευρολογική εξέταση, τον εργαστηριακό έλεγχο και τη νευροψυχιατρική αξιολόγηση, ένα ανερχόμενο διαγνωστικό εργαλείο είναι οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Η αξονική (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) καθώς και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως στη διαφορική διάγνωση της νόσου από άλλες αιτίες απώλειας μνήμης, όπως λ.χ. η νεοπλασία, οι μετατραυματικές βλάβες και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Παρ' όλα αυτά, εξελίξεις στον τομέα της νευροαπεικόνισης που τώρα χρησιμοποιούνται πειραματικά ή βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, υπόσχονται την αύξηση της ακρίβειας της διάγνωσης μέσω της ανίχνευσης ειδικών αλλαγών που προκαλεί η AD στην εγκεφαλική ουσία. Μελλοντικές χρήσεις του MRI περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ατροφίας του εγκεφαλικού παρεγχύματος, σε περιοχές που εμπλέκονται στη νόσο. Επίσης, νέες εφαρμογές της PET περιλαμβάνουν την ανίχνευση πλάκων αμυλοειδούς, οι οποίες τυπικά συσσωρεύονται επί της AD.

2. MR απεικόνιση του ιπποκάμπου επί AD

Όλική MRI ογκομέτρηση του ιπποκάμπου

Οι πρώτες μελέτες MRI σε ασθενείς με AD έδειξαν ότι ο ιπποκάμπος είχε μέγεθος μικρότερο από το φυσιολογικό (της τάξης του -50%), όπως διαπιστώθηκε από την έλλειψη επικάλυψης μεταξύ των αποτελεσμάτων των μετρήσεων μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών^{21,22}. Το 85% των όγκων του ιπποκάμπου των ασθενών σε μία έρευνα ήταν μικρότερο

από αυτό των μαρτύρων²³, ενώ βρέθηκαν ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά διαφοράς μεγέθους²⁴.

Παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου T2 σε ασθενείς με AD, καθώς και ότι το γεγονός αυτό συσχετίζεται με την κλινική σοβαρότητα της ασθένειας²⁵. Στα απεικονιστικά δηλαδή ευρήματα των ασθενών, παρατηρήθηκε υψηλότερο σήμα στην T2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι μετρήσεις έγιναν με απεικόνιση χαμηλού πεδίου (0,04T). Παρόμοια ευρήματα συσχετίζονται με επιληψία του κροταφικού λοβού (TLE) στην οποία η μέτρηση του T2 έχει δείξει ότι είναι μια σχετικά ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης μια επιληπτικής εστίας στον ιπποκάμπο²⁶.

Αντίθετα όταν οι μετρήσεις γίνονται σε υψηλό πεδίο (7T) *in vitro*, η T2 συνιστώσα δεν υποδεικνύει την ύπαρξη ή τη βαρύτητα της AD²⁷.

Στεφ. T1 εικόνα MRI.: Ατροφία ιπποκάμπων. Ενδεικτικό Voxel φασματοσκοπίας.

Η ατροφία του ιπποκάμπου φαίνεται να μην αποτελεί ειδικό εύρημα της νόσου του Alzheimer, καθώς απαντάται σε άνοιες με συμμετοχή του κροταφικού λοβού. Η έλλειψη ατροφίας του ιπποκάμπου είναι, παρόλα αυτά, ένδειξη υψηλής ακρίβειας για τον αποκλεισμό της AD, και ίσως και άλλων ειδών άνοιας.

Είναι σημαντικό λοιπόν να τονιστούν τυχόν ειδικά γνωρίσματα της AD, όσον αφορά σε μορφομετρικά γνωρίσματα του ιπποκάμπου (μέγεθος, όγκος, εστιακή ή μη εντόπιση των αλλοιώσεων, κλπ).

Φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στην εντόπιση της ατροφίας του ιπποκάμπου μεταξύ των ασθενών με AD και των ασθενών με άνοια αγγειακής αιτιολογίας (VaD), παρά το ότι οι όγκοι του ιπποκάμπου δεν φάνηκε να διαφέρουν μεταξύ των δυο παθήσεων σε στατιστικά σημαντικό βαθμό²⁸. Το σχήμα του ιπποκάμπου διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στον αριστερό αηλιά όχι στον δεξιό ιπποκάμπο. Η περιοχή που διέφερε σταθερά μεταξύ ασθενών με AD και VaD ήταν η πηλίγια περιοχή του αριστερού ιπποκάμπου. Η ερμηνεία των ερευνητών όσον αφορά στη λειτουργία αυτής της περιοχής ήταν ότι διασταυρώνεται με την CA1 υποπεριοχή σε σημαντικό βαθμό, ενώ επίσης περιλαμβάνει την οδοντωτή έλικα και το υπόθεμα.

MRI ογκομέτρηση των υποπεδίων του ιπποκάμπου

Ενδείξεις από ζωικά μοντέλα και παθολογοανατομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι διαφορετικές παθολογικές διεργασίες επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τα υποπεδία του ιπποκάμπου. Παρ' όλη τη χρησιμότητα της ξεχωριστής εξέτασής τους, η πραγματοποίηση μετρήσεων με τη χρήση MRI *in vivo* απαιτεί να μπορούν να απεικονιστούν, ως ανατομικά σημεία αναφοράς, οι λεπτομέρειες του ιπποκάμπτου σχηματισμού, έτσι ώστε να βοηθηθεί ο προσδιορισμός της θέσης των υποπεδίων. Σε έναν τομογράφο κλινικής χρήσης, των 1.5 Tesla, η ευαισθησία του σήματος εί-



Στεφ. T1 εικόνα MRI.: Ατροφία ιπποκάμπων. Ενδεικτικό Voxel φασματοσκοπίας.

ναι συνήθως πολύ χαμηλή για να αποκτηθεί επαρκής ανάλυση, ώστε να αναγνωριστούν οι διάφορες υποπεριοχές χωρίς την εφαρμογή περίπλοκων και χρονοβόρων απεικονιστικών πρωτοκόλλων.

Εξελίξεις στην τεχνολογία MRI υψηλού πεδίου (3-4 Tesla) είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αντίθεσης μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, καθιστώντας επιφύλαξη τη λήψη εξαιρετικών ανατομικών εικόνων σε επίπεδο ανάλυσης μικρότερο του 1 mm και σε διάστημα λίγων λεπτών^{29,30}.

Έτσι, εικόνες μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης στα 4 Tesla απεικονίζουν λεπτομέρειες της εσωτερικής δομής του ιπποκάμπου και επιτρέπουν την *in vivo* ογκομέτρηση των διαφορετικών υποπεδίων.

Τα πρότυπα της ατροφίας των υποπεδίων στην AD και την ήπια γνωσιακή δυσλειτουργία (MCI) φαίνεται πως είναι συνεπή με τα πρότυπα απώλειας νευρωνικών κυττάρων και μειωμένης συναπτικής πυκνότητας που περιγράφονται ιστοπαθολογικά³¹.

Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι πάσχοντες από νόσο του Alzheimer παρουσίαζαν μικρότερους όγκους του ενδορινικού φλοιού (ERC), του υποθέματος, της περιοχής CA1, της ζώνης μετάβασης από την CA1 στη CA2 (CA1-2), καθώς και του ολικού όγκου του ιπποκάμπου. Οι πάσχοντες από MCI εμφάνιζαν μικρότερους όγκους της ζώνης μετάβασης από την CA1 στη CA2 (CA1-2), σε σχέση με τους υγιείς. Διαχωριστικές και δυναμικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο όγκος της CA1-2 υπερτερούσε του ολικού όγκου του ιπποκάμπου ως μέσο διάκρισης μεταξύ υγιών και πασχόντων από MCI.

Τα προκαταρκτικά αυτά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ογκομέτρηση των υποπεδίων του ιπποκάμπου πιθανά αποτελεί καλύτερο μέτρο διάγνωσης πρώιμης AD και ανίχνευσης άλλων συνεπειών της νόσου από την μέτρηση όλου του ιπποκάμπου.

Απεικόνιση της ατροφίας του νευροπλήγματος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης³², η ατροφία στο νευροπλήγμα της κορυφής του ιπποκάμπου (περιοχή CA1) είναι προφανής σε ασθενείς που πάσχουν από ήπια AD. Προσφέροντας ανώτερης ποιότητας χωρική ανάλυση, η MRI υπέρ-υψηλού πεδίου (στα 7 Tesla: 7-T MRI) επιτρέπει in vivo ανάλυση ενός πολύ εστιακού, πρώιμου σημείου ανάπτυξης των παθολογοανατομικών αλληλώσεων της AD.

Πραγματοποιήθηκε 7-T MRI σε πάσχοντες από ήπια νόσο του Alzheimer, και σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες, εξομοιωμένους με τους πάσχοντες ως προς την ηλικία. Με τη χρήση μιας ακολουθίας τύπου GRE (T2*-weighted gradient-recalled echo sequence), αποκτήθηκαν εγκάρσιες τομές του ιπποκάμπου με διακριτικό όριο τα 195 μm.

Σε εικόνες που αποκαλύπτουν ανατομικά ορόσημα των υποπεδίων και στρωμάτων του ιπποκάμπου, οι ερευνητές παρατήρησαν λήπτυνση του νευροπλήγματος της κορυφής του ιπποκάμπου (περιοχή CA1) σε άτομα με ήπια AD, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στο πάχος του κυτταρικού στρώματος της CA1 περιοχής, ή ολόκληρου του υποπεδίου CA1. Ο όγκος του ιπποκάμπου, όταν μετρηθεί με συμβατική MRI με T1 ακολουθίες (T1-weighted), σε τομογράφο των 3 Tesla, επίσης δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς με ήπια AD από την ομάδα ελέγχου.

Απεικονιστικές αλλαγές στις συνδέσεις του ιπποκάμπου

Παρ' ότι τα χαρακτηριστικά του εγκεφαλικού παρεγχύματος στην AD έχουν μελετηθεί με MRI, ελάχιστα εστίασαν στην αλληγή συγκεκριμένων απεικονιστικών ιδιοτήτων των ιστών, πέραν της ογκομετρίας, και στην κλινική σημασία που μπορεί να έχει κάτι τέτοιο. Έρευνες που το έκαναν πρότειναν το συνδυασμό των αποτελεσμάτων με την ατροφία του φλοιού επί AD³³. Νέα δεδομένα συσχέτισαν τα ευρήματα με περιοχές συνδέσεων του ιπποκάμπου, και ανέδειξαν τη στενή σχέση τους με τη μείωση του όγκου του.

Σε μια πρόσφατη μελέτη³⁴ **εξετάστηκαν μεταβολές στην λευκή και τη φαιά ουσία σε ασθενείς με AD, και κατά πόσον η εντόπισή τους σχετίζεται με ατροφία του ιπποκάμπου. Οι πάσχοντες από AD και η ομάδα ελέγχου των υγιών εξετάστηκαν με T1-MRI, και εξετάστηκε ο λόγος αντίθεσης φαιάς και λευκής ουσίας [gray/white ratio (GWR)] στον μέσο και πλάγιο κροταφικό φλοιό, καθώς και στην έλικα του προσαγωγίου, την παραιπποκάμπειο έλικα, το σφηνοειδές λόβιο και τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό.**

Ο όγκος του ιπποκάμπου σχετιζόταν ισχυρά με το GWR σε πάσχοντες από AD και σε υγιείς. Παρατηρήθηκε μείωση του σήματος της φαιάς ουσίας, η οποία

σε ασθενείς με AD εντοπιζόταν σαφώς στο προσαγωγίο και την παραιπποκάμπειο έλικα σε σχέση με τους υγιείς. Η μείωση στο σήμα της λευκής ουσίας ήταν ακόμα πιο έντονη, οδηγώντας σε αύξηση του GWR στο προσαγωγίο, τον κροταφικό και τον προμετωπιαίο φλοιό πάλι σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, το αυξημένο GWR στις παραπάνω περιοχές σχετιζόταν με αυξημένη βαρύτητα της νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά σε βαθμό μεγαλύτερο από αυτόν που θα αναμενόταν λόγω της εκφύλισης των δομών στα ευρύτερα πλαίσια της νόσου, ενώ οι αλλαγές παρατηρήθηκαν σε άτομα με πρώιμη AD. Αυτό ενισχύει τη σημασία των ευρημάτων ως μελλοντικοί ευαίσθητοι δείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρώιμη διάγνωση της νόσου.

Νέες τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης στην άνοια λόγω νόσου του Alzheimer

Εκτός από την καθιερωμένη μαγνητική τομογραφία (MRI) του ιπποκάμπου ασθενών με AD, νέες πιο εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου αποτελούν πολύ ελκυστικά πιθανά εργαλεία διάγνωσης της νόσου.

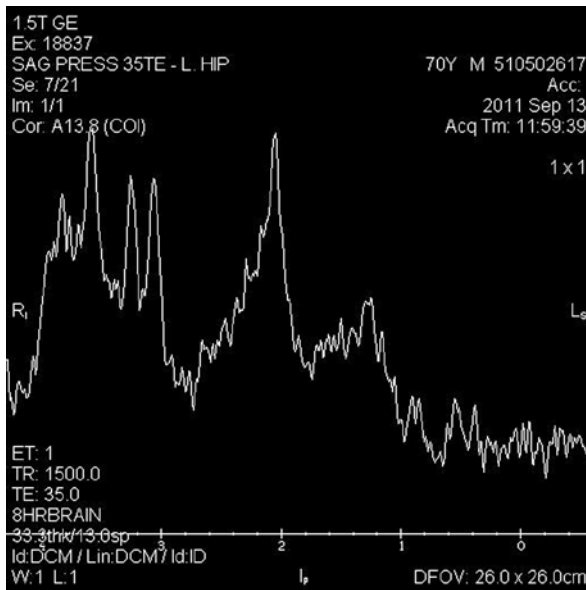
Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (1H-MRS)

Οι μεταβολίτες του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις παθολογικές διεργασίες που διενεργούνται κατά τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος του Alzheimer.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού ¹H-MRS (MR proton spectroscopy) - μια τεχνική φασματομετρίας μαζών με τη χρήση πρωτονίων - προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για το νευροχημικό προφίλ διαφορετικών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων^{35,36} από καθορισμένους όγκους εγκεφαλικής ουσίας in vivo. Οι μεταβολίτες που μετρώνται αντιπροσωπεύουν διαφορετικές παραμέτρους των παθολογικών διεργασιών της νόσου του Alzheimer³⁶.

Παραδείγματα μετρήσιμων μεταβολιτών είναι το N-ακέτυλο ασπαρτικό (NAA), δείκτης της νευρωνικής πυκνότητας και/ή λειτουργίας, η μυοϊνοσιτόλη (mi), δείκτης της αστρογλοίωσης και/ή του ωσμωτικού stress, και η χολίνη (Cho), δείκτης της ανακύκλωσης των κυτταρικών μεμβρανών και της αποικοδόμησής τους³⁷. Επίσης μελετώνται τα επίπεδα κρεατίνης, τα οποία όντας σταθερά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως σημείο αναφοράς για τις κορυφές που παρουσιάζουν οι άλλοι μεταβολίτες του μελετώμενου φάσματος³⁸.

Μια νέα μελέτη εστίασε στη διάγνωση διάφορων τύπων άνοιας, συμπεριλαμβανομένης και της άνοιας επί νόσου του Alzheimer, χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού ¹H-MRS³⁹.



MRS: Χαρακτηριστική μείωση NAA σε φάσμα αριστερού ιπποκάμπου.

Χρησιμοποιήθηκε φασματογραφία μονήρους ογκοστοιχείου (voxel - δηλαδή ένα μικρό νοπό κυβοειδές - SVS). Οι περιοχές ογκομετρικού ενδιαφέροντος (VOI), ήταν ο μετωπιαίος λοβός, η παρακοιλιακή και η πλευρική ινιακή περιοχή και ο ιπποκάμπος. Οι λόγιοι σχετικών συγκεντρώσεων (RCR) υπολογίστηκαν για επιλεγμένους μεταβολίτες (NAA, Cho, ml, Cr), με τη συγκέντρωση του Cr να αποτελεί την εσωτερική σταθερά. Η κάθε ομάδα αναλύθηκε λεπτομερώς αφού συγκρίθηκε με την ομάδα ελέγχου.

Τα φάσματα που προέκυψαν από τη χρήση ^1H -MRS στους ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer αποκαλύπτουν χαρακτηριστικές αλλαγές: αύξηση του λόγου ml/Cr RCR και μείωση των λόγων NAA/Cr και NAA/ml RCRs, μεταβολές στατιστικά σημαντικές σε όλες σχεδόν τις περιοχές ενδιαφέροντος. Υπάρχει μια ξεκάθαρη αλλαγή στο φασματομετρικό προφίλ: η χαμηλότερη NAA κορυφή και η αυξημένη ml. Στους λόγους σχετικών συγκεντρώσεων των ασθενών με άνοια αγγειακής αιτιολογίας δεν βρέθηκαν χαρακτηριστικές αλλαγές στην ποιοτική ή την ποσοτική ανάλυση του φάσματος.

MRS: Χαρακτηριστική μείωση NAA σε φάσμα αριστερού ιπποκάμπου.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει ότι, με βάση τα δεδομένα της ανάλυσης των λόγων σχετικών συγκεντρώσεων (RCR) για επιλεγμένους μεταβολίτες (NAA, Cho, Cr, ml) καθώς και τα φάσματα, μπορούμε να διαγνώσουμε την άνοια τύπου Alzheimer.

Σε μια νέα έρευνα⁴⁰, διερευνήθηκε το κατά πόσον η διάκριση μεταξύ πασχόντων από AD και υγιών ηλικιωμένων μπορεί να βελτιωθεί με την επιπρόσθετη

MRS, παράλληλα με την ήδη εφαρμοζόμενη απεικόνιση MRI.

Παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη των μετρήσεων της MRS σε αυτές της MRI υπερδιπλασίασε το λόγο πιθανοφάνειας θετικής δοκιμασίας (likelihood ratio) από 7 σε 17. Ο συνδυασμός των μετρήσεων της MRI και της MRS είχε ως αποτέλεσμα ευαισθησία 97% και ειδικότητα 94%, τιμές σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές που αποκτούμε με τη χρήση μόνο MRI ή μόνο MRS (ευαισθησία: 93%, 76%, και ειδικότητα: 86%, 83% αντίστοιχα).

Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Η fMRI βασίζεται στην αυξημένη οξυαιμοσφαιρίνη και τη μειωμένη δεοξυαιμοσφαιρίνη που παρατηρείται σε ενεργείς νευρωνικές περιοχές, λόγω της αύξησης της αιμάτωσης. Ειδικότερα μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης, λιγότερο σήμα χάνεται στην $T2^*$, και έτσι προκύπτει φωτεινότερη εικόνα στις ενεργείς περιοχές του εγκεφάλου (αντίθεση BOLD). Η απεικόνιση του ιπποκάμπου με fMRI είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την πρώιμη ανίχνευση της AD, προσφέροντας μοναδικές πληροφορίες για την κατάσταση της λειτουργίας του.

Όσον αφορά στα πρώιμα στάδια της AD, δηλαδή σε ασθενείς που ακόμα εμφανίζουν διαταραχές ανάλογες με την MCI, οι μελέτες fMRI χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Μια ομάδα μελετητών^{41,42,43,44} αναφέρουν μικρότερη δραστηριότητα του ιπποκάμπου σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Αυτά τα ευρήματα όμως αντικρούει μια άλλη ομάδα^{45,46,47,48,49}, η οποία υποστηρίζει ότι στα αρχικά στάδια της AD η δραστηριότητα του ιπποκάμπου αυξάνεται.

Ειδικότερα, παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του δεξιού ιπποκάμπου σε συνδυασμό με μικρότερη φλοιική δραστηριότητα. Αυτό ίσως να εξηγείται από μια προσπάθεια αναπλήρωσης της λειτουργίας του ιπποκάμπου μέσω υπερδραστηριότητας των υπάρχουσών συνδέσεων με το μέσο κροταφικό λοβό στα αρχικά στάδια της νόσου όταν δεν υπάρχει ιδιαίτερα εκσεσημασμένη ατροφία του ιπποκάμπου και έκπτωση της νοτικής δραστηριότητας⁵⁰. Κατά την πορεία της νόσου η ατροφία του εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν επιτρέπει τη συνέχιση αυτού του μηχανισμού. Αυτή η υπερδραστηριότητα κατά την πρώιμη AD θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επικείμενης ανεπάρκειας του ιπποκάμπου και μετάπτωσης από την MCI στην AD⁵¹.

Μια νέα μελέτη⁵² παρουσίασε αποτελέσματα που γεφυρώνουν αυτά των δυο ομάδων. Ο ιπποκάμπος και η παράϊπποκάμπια έλικα καθορίστηκαν ως περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) σε πάσχοντες από MCI και σε εξομοιωμένους υγιείς. Εκτός από τη χρήση fMRI χρησιμοποιήθηκε κλασσικό T1-MRI έτσι ώστε να εκτιμηθεί η παρουσία ατροφίας των δομών. Έμφαση δόθη-

κε στην αλλαγή στο σήμα BOLD σε T2*-ακολουθίες των ROI, κατά την δοκιμασία PAL (Paired Associates Learning), που χρησιμοποιείται στο Πανεπιστήμιο του Cambridge για την πρώιμη ανίχνευση της AD.

Το αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι πάσχοντες από MCI εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη τόσο υπέρ-, όσο και υπό-δραστικότητα του ιπποκάμπου κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας. Ειδικότερα, σε υποκατηγορίες δοκιμασιών που χαρακτηρίζονταν ως μειωμένου φόρτου για τα μνήμη, οι πάσχοντες από MCI εμφάνιζαν υπερδραστικότητα στις ROI στο fMRI σε σύγκριση με τους υγιείς. Αντιθέτως, όπου απαιτείτο μεγαλύτερη μνημονική ικανότητα, ο ιπποκάμπος των πασχόντων από MCI υπολειτουργούσε. Παράλληλα, στην ομάδα αυτή ανιχνεύτηκαν αλλοιώσεις του εγκεφαλικού παρεγχύματος με MRI.

Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να υποστηρίζουν τη θεωρία που θέλει μια αρχική αντιρροπιστική υπερδιέγερση του ιπποκάμπου επί πρώιμης AD (η οποία σήμερα δεν μπορεί να διαχωριστεί από την MCI) να προηγείται της τελικής υποτυπώδους λειτουργίας του σε μεταγενέστερα στάδια, ενώ υποδεικνύουν τη δυνατότητα ακόμα πιο πρώιμης διάγνωσης της νόσου.

Μαγνητική απεικόνιση της διάχυσης (DWI)

Η μαγνητική απεικόνιση της διάχυσης (DWI) βασίζεται στα χαρακτηριστικά της μοριακής διάχυσης των ιστών. Η απεικόνιση συνήθως αφορά στις κινήσεις Brown των μορίων του νερού, και καθίσταται επικτική με την προσθήκη στις βαθμιδωτές μεταβολές (gradients) που χρησιμοποιούνται στη συμβατική MRI, ειδικών μεταβολών διάχυσης (diffusion gradients). Η διάχυση περιγράφεται από μια παράμετρο που ονομάζεται συντελεστής φαινομενικής διάχυσης (ADC).

Πρώιμες παρατηρήσεις έδειξαν πως σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, ο ADC του ιπποκάμπου αυξάνεται σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου⁵³, **παρ' ότι οι μετρήσεις της διάχυσης δεν συσχετίζονταν με το βαθμό βαρύτητας της άνοιας.**

Πρόσφατες έρευνες⁵⁴ έδειξαν πως στην DWI, τα χαρακτηριστικά του ιπποκάμπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της μετάπτωσης ενός ασθενούς με MCI σε AD. Οι πιο ατροφικοί ιπποκάμποι συνδέονταν με υψηλότερες τιμές του ADC στη συγκεκριμένη περιοχή, ενώ τόσο ο υψηλός βαθμός ατροφίας (ο οποίος μετρήθηκε με T1 ακολουθίες GRE), όσο και οι υψηλές τιμές ADC σε ασθενείς με MCI σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε νόσο Alzheimer. Οι ερευνητές έκριναν πως ο ADC ιπποκάμπου μπορεί να προβλέψει τη μετάπτωση από τη μια νόσο στην άλλη εξίσου καλά ή και καλύτερα από τη μέτρηση της ατροφίας του ιπποκάμπου, αφού η ογκομετρία του δεν φάνηκε να προσφέρει κάποια επιπρόσθετη προβλεπτική ικανότητα στον ADC.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε νέο λογισμικό, το οποίο προσπαθεί να εκμεταλλευθεί τις τιμές του ADC για την πρώιμη διάγνωση της AD και την εξέταση ασθενών με MCI, και το οποίο βασίζεται στον καθορισμό ανατομικών όγκων ενδιαφέροντος (AVOI)⁵⁵. Παρ' όλα αυτά, σε μελέτη σύγκρισης μεταξύ ¹H-MRS, ογκομετρίας με χρήση συμβατικής MRI και της DWI, ως προς την ικανότητα διάκρισης μεταξύ πασχόντων από AD και MCI, καθώς και φυσιολογικών υπερηλικών, η DWI φάνηκε να υστερεί των άλλων δυο μεθόδων⁵⁶. Εντούτοις, τα δεδομένα έδειξαν πως ο συνδυασμός μεθόδων υπερέχει διαγνωστικά έναντι μιας μόνο εξέτασης.

Μαγνητική απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης (DTI)

Παρ' ότι οι T2 ακολουθίες είναι ευαίσθητες στην καταστροφή της λευκής ουσίας, δεν προσφέρουν πληροφορίες για την ακεραιότητα της δομής της σε μικροσκοπικό επίπεδο. Μια νέα τεχνική, η DTI, που βασίζεται σε μετρήσεις των τυχαίων υδατικών κινήσεων στη λευκή ουσία, μπορεί να το καταφέρει. Η ποσοτικοποίηση αυτών των μετρήσεων είναι ένα ζεύγος παραμέτρων, η μέση διαχυτικότητα (MD) και η κλασματική ανισοτροπία (FA), οι οποίες καθορίζουν το ογκοστοιχείο (voxel) της DTI.

Η τεχνική αυτή είναι μια εξέλιξη των προϋπαρχουσών τεχνικών υδατικής διάχυσης, αλλά διαφέρει στο ότι συνυπολογίζει τη διαφορετική τρισδιάστατη κατανομή της ανισοτροπίας, με σημαντική επίδραση στην αντίθεση της εικόνας⁵⁷.

Οι εκφυλιστικές διαδικασίες συνοδεύονται από μια προοδευτική απώλεια των φραγμών που συγκρατούν τη κίνηση των μορίων του νερού στα κυτταρικά διαμερίσματα, με συνέπεια την αύξηση της διάχυσης. Η DTI αποκαλύπτει την εκφύλιση της εγκεφαλικής ουσίας μέσω της παθολογικά αυξημένης MD⁵⁸. Ο βαθμός του προσανατολισμού αυτής της κίνησης (ανισοτροπία) καταγράφεται ως FA, και αποτελεί δείκτη ακεραιότητας κυρίως της λευκής ουσίας, ο οποίος μπορεί να μειωθεί επί καταστροφής της. Παρ' όλα αυτά, σε περιοχές με πολύπλοκη δομή της λευκής ουσίας, τα ευρήματα της καταστροφής της μπορεί να είναι διαφορετικά από το πρότυπο μείωσης της FA και αύξησης της MD⁵⁹.

Αύξηση της MD σε ασθενείς με νόσο Alzheimer έχει παρατηρηθεί στον ιπποκάμπο και την παραϊπποκάμπια περιοχή^{60,61,62}. Επίσης, αύξηση παρατηρήθηκε και επί MCI⁶⁰, αλλά όχι σε τόσο σημαντικό βαθμό.

Αρκετές μελέτες συμφωνούν στη μείωση της FA σε ασθενείς με AD στις περιοχές του ιπποκάμπου, του ενδορινικού φλοιού και της παραϊπποκάμπιας λευκής ουσίας^{60,63,64,65,66}. Αυτά τα ευρήματα αποκτούν διαφοροδιαγνωστική σημασία παρουσία του στοιχείου πως επί MCI η μείωση αυτή δεν είναι τόσο εκσεμασμένη⁶⁰.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί πως υπάρχει μια ομάδα μελετών που δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ πασχόντων από AD και υγιών μαρτύρων όσον αφορά στα ευρήματα της απεικόνισης της λευκής ουσίας με DTI⁶⁷. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται σε μειωμένη στατιστική ισχύ λόγω μικρών δειγμάτων, ή σε διαφορές σε απεικονιστικές παραμέτρους όπως π.χ. το μέγεθος των ογκοστοιχείων, οι οποίες οδηγούν σε δυσταξινόμηση.

3. Επίλογος

Η συμμετοχή του ιπποκάμπου στην AD έχει αναγνωριστεί εδώ και δεκαετίες, και η ατροφία του επί της νόσου έχει καταγραφεί επιμελώς. Η μαγνητική απεικόνιση, με το μεγάλο πλεονέκτημα ότι δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία, έχει ένα ρόλο διαρκώς αυξανόμενης σημασίας στη διάγνωση της νόσου.

Από τις αρχικές έρευνες που εξέταζαν το συνολικό όγκο του ιπποκάμπου, νεότερες μελέτες εστιάζουν σε πιο ειδικές για τη νόσο αλληιώσεις που εντοπίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές υποπεριοχές του ιπποκάμπου και των συνδέσεών του. Στην προσπάθεια αύξησης της ακρίβειας της διάγνωσης συνεισφέρει και ο συνδυασμός τεχνικών, ο οποίος έχει αποδώσει ακρίβεια έως και 97%.

Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, ώστε οι πάσχοντες να επωφεληθούν το μέγιστο δυνατό από την αναπτυσσόμενη φαρμακοθεραπεία. Η ειδικότητα των πρώιμων απεικονιστικών ευρημάτων, σε συνδυασμό με νέες μεθόδους που επιτρέπουν την απεικόνιση του επιπέδου δραστηριότητας των δομών σε πραγματικό χρόνο, καθιστούν εφικτή την διάγνωση στο επίπεδο της πρώιμης ακόμα γνωσιακής δυσλειτουργίας, πριν η νόσος προσλάβει την καταστρεπτική της βαρύτητα.

Πολλές από αυτές τις διαγνωστικές δυνατότητες ακόμα βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο και ίσως το κόστος ακόμα είναι απαγορευτικό για την εφαρμογή στην κλινική πράξη. Όμως τα πλεονεκτήματα της μαγνητικής απεικόνισης του ιπποκάμπου είναι τέτοιας σημασίας, που καθιστούν την ευρείας κλίμακας, μελλοντική κλινική της εφαρμογή εξαιρετικά πιθανή κι ελκυστική.

Βιβλιογραφία

1. Amaral D, Lavenex P: «Ch. 3, Hippocampal Neuroanatomy», in Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J: *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2006.
2. Eichenbaum H, Cohen NJ: *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. MIT Press, 1993.
3. Squire LR, Schacter DL: *The Neuropsychology of Memory*. Guilford Press, 2002.
4. VanElzakker MB, Fevurly RD, Breindel T, Spencer RL: Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learning & Memory* 2008; 15(12):899–908.
5. Squire LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psych Rev* 1992; 99:195–231.
6. Kessels RP, De Haan EH, Kappelle LJ, Postma A: Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Rev* 2001; 35:295–303.
7. Gilbert PE, Kesner RP: Memory for objects and their locations: the role of the hippocampus in retention of object-place associations. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 81:39–45.
8. Crane J, Milner B: What went where? Impaired object-location learning in patients with right hippocampal lesions. *Hippocampus* 2005; 15:216–231.
9. Rolls E, Xiang J, Franco L: Object, space, and object-space representations in the primate hippocampus. *J Neurophysiol* 2005; 94:833–844.
10. Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Brushfield AM, Murphy C: Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations. *Exp Aging Res* 2008; 34:437–452.
11. Stark CE, Bayley PJ, Squire LR: Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region. *Learn Mem* 2002; 9:238–242.
12. Davachi L, Wagner AD: Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* 2002; 88:982–990.
13. Meltzer JA, Constable RT: Activation of human hippocampal formation reflects success in both encoding and cued recall of paired associates. *Neuroimage* 2005; 24:384–397.
14. Goh JO, Siong SC, Park D, Gutchess A, Hebrank A, Chee MW: Cortical areas involved in object, background, and object-background processing revealed with functional magnetic resonance adaptation. *J Neurosci* 2004; 24:10223–10228.
15. Chua E, Schacter D, Rand-Giovannetti E, Sperling RA: Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding. *Hippocampus* 2007; 17:1071–1080.
16. Chiu YC, Algase D, Whall A, Liang J, Liu H-C, Lin K-N, Wang P-N: Getting lost: directed attention and executive functions in early Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:174–80.
17. Beddington J, Cooper CL, Field J, Goswami U, Huppert FA, Jenkins R, et al: The mental wealth of nations. *Nature* 2008; 455:1057–1060.
18. Geerts H: Drug evaluation: (R)-flurbiprofen— an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2007; 10:121–133.
19. Masters CL, & Beyreuther K: Alzheimer's centennial

- legacy: Prospects for rational therapeutic intervention targeting the Aβeta amyloid pathway. *Brain* 2006; 129: 2823–2839
20. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, & Wilcock G: Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: A European taskforce consensus. *Lancet Neurology* 2007; 6: 56–62.
 21. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF: Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988; 8:200-208.
 22. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cottrnan CW: Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:5 I-54.
 23. Jack CR Jr., Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG: MR based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-188.
 24. Pearlson GD, Gordon JH, Powers RE, Barta PE, Camargo EE, Chase GA, Noga JT, Tune LE: Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:402-408.
 25. Kirsch SJ, Jacobs RW, Butcher LL, Beatty J: Prolongation of magnetic resonance T2 time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1992; 134:187-190.
 26. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grünwald RA, Gadian DG: Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43:1793-1799.
 27. Huesgen CT, Burger PC, Crain BJ, Johnson GA: In vitro MR microscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:145-152.
 28. Scher AI, Xu Y, Korf ES, Hartley SW, Witter MP, Scheltens P, et al: Hippocampal morphometry in population-based incident Alzheimer's disease and vascular dementia: the HAAS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, doi:10.1136/jnnp.2008.165902
 29. Mueller SG, Stables L, Du AT, Schuff N, Truran D, Cashdollar N, Weiner MW: Measurements of hippocampal subfields and age related changes with high resolution MRI at 4T. *Neurobiol Aging* 2007; 28:719–726.
 30. Zeineh MM, Engel SA, Bookheimer SY: Application of cortical unfolding techniques to functional MRI of the human hippocampal region. *Neuroimage* 2000; 11:668–683.
 31. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW: Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2010; 31(9):1339-47
 32. Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, Xu D, Rabinovici GD, Kelley DA, Vigneron DB, Nelson SJ, Miller BL: Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology*, 2010; 75:1381-7.
 33. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al: Increased sensitivity to effects of normal aging and Alzheimer's disease on cortical thickness by adjustment for local variability in gray/white contrast: A multi-sample MRI study. *NeuroImage* 2009; 47(4): 1545-1557.
 34. Salat DH, Chen JJ, van der Kouwe AJ, Greve DN, Fischl B, and Rosas HD: Hippocampal degeneration is associated with temporal and limbic gray matter/white matter tissue contrast in Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2011; 54(3): 1795-1802
 35. Firbank MJ, Harrison RM, O'Brien JT: A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14:64-76.
 36. Kantarci K: ¹H magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Br J Radiol* 2007; 80: Spec No 2, S146-152.
 37. Soares DP, Law M: Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol* 2009; 64:12-21.
 38. Brooks WM, Friedman SD, Stiedley CA: Reproducibility of ¹H MRS in vivo. *Magn Reson Med* 1999; 41:193-197.
 39. Urbanik A: The diagnostics of dementia using MR proton spectroscopy. *Przegl Lek* 2010; 67(4):237-42.
 40. Westman E, Wahlund LO, Foy C, Poppe M, Cooper A, Murphy D, Spenger C, Lovestone S, Simmons AJ: Combining MRI and MRS to Distinguish Between Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *Alzheimers Dis* 2010; 22(1):171-81.
 41. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, & Stern Y: Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1999; 45: 466–472.
 42. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC, et al: Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003; 61: 500–506.
 43. Johnson SC, Baxter LC, Susskind-Wilder L, Connor DJ, Sabbagh MN, & Caselli RJ: Hippocampal adaptation to face repetition in healthy elderly and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2004; 42: 980–989.
 44. Bai F, Zhang Z, Watson DR, Yu H, Shi Y, Yuan Y, et al: Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry* 2009; 65: 951–958.
 45. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al: Alterations in memory net-

- works in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 10222–10231.
46. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, et al: Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology* 2004; 56: 27–35.
 47. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, et al: Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 2005; 65: 404–411.
 48. Hamalainen A, Pihlajamaki M, Tanila H, Hanninen T, Niskanen E, Tervo S, et al: Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 2006.
 49. Trivedi MA, Murphy CM, Goetz C, Shah RC, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S, et al: fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2008; 26: 123–137.
 50. Dickerson BC, & Sperling RA: Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1624–1635.
 51. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, et al: Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology* 2010; 74: 1969–1976.
 52. DeRover M, Pironti VA, McCabe JA, Acosta-Cabrero J, Arana FS, Morein-Zamir S, et al: Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: A functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia* 2011 Jun; 49(7): 2060–70. Epub 2011 Apr 6.
 53. Sandson TA, Felician O, Edelman RR, Warach S. **Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 Mar-Apr; 10(2): 166-71.
 54. Kantarci K, Petersen R, Boeve B, Knopman D, Weigand S, O'Brien P, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005 March 8; 64(5): 902–904.
 55. Zhang B, Zhang JG, Zhao H, Zhang X, Li M, Qian L, et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient mappings in amnesic mild cognitive impairment using an image analysis software brain search. *Acta Radiol* 2011 Dec 1; 52(10): 1147-54. Epub 2011 Oct 3.
 56. Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, O'Brien PC, Cha RH, Smith GE, et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14(4): 198-207.
 57. La Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR Imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, November 1986; 161: 401-407.
 58. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111: 209-219.
 59. Stebbins GT, Smith CA, Bartt RE, Kessler HA, Adeyemi OM, Martin E, et al. HIV-associated alterations in normal-appearing white matter: a voxel-wise diffusion tensor imaging study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 564–73.
 60. Fellgiebel A, Wille P, Müller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 101–108.
 61. Kavcic V, Ni H, Zhu T, Zhong J, Duffy CJ. White matter integrity linked to functional impairments in aging and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2008; 4: 381–389.
 62. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, Bayne W, Mori S, Schad L, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurology* 2007; 68: 13–19.
 63. Choo IH, Lee DY, Oh JS, Lee JS, Lee DS, et al. Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.015
 64. Rose SE, McMahon KL, Janke AL, O'Dowd B, de Zubicaray G, et al. Diffusion indices on magnetic resonance imaging and neuropsychological performance in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1122–1128.
 65. Salat DH, Tuch DS, van der Kowe AJW, Greve DN, Pappu V, Lee SY, et al. White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.013
 66. Zhou Y, Dougherty JH, Hubner KF, Bai B, Cannon RL, Hutson RK. Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* 2008; 4: 265–270.
 67. Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex* 2004; 14: 410–423.

Οι επιδόσεις Ελλήνων στο Mini Mental State Examination με βάση την ηλικία και τη νοτική κατάσταση από την παιδική στην τρίτη ηλικία.

Τσάνταλη, Ε.^{1,2,3}, Οικονομίδης, Δ.¹, Ρηγοπούλου, Σ.², & Πόρποδας, Κ.³

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Γηριατρική Μονάδα, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

²Νευρολογική Κλινική, Παράρτημα Παναγία, Γ.Ν.Θ. Άγιος Παύλος, Θεσσαλονίκη

³Σχολή Ανθρωπιστικών και Κοινωνικών Επιστημών, Τμήμα Δημοτικής Εκπαίδευσης, Πανεπιστήμιο Πάτρας

Περίληψη

Στην κλινική πράξη η χρήση σύντομων ανιχνευτικών εργαλείων για την εκτίμηση νοτικών διαταραχών συχνά υποβαθμίζει το ρόλο της ηλικίας και της εκπαίδευσης. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι να προσφέρει ένα πίνακα γρήγορης εκτίμησης της γνωστικής κατάστασης χρήσιμο στην κλινική πράξη αξιοποιώντας την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης στην επίδοση του Mini Mental State Examination (MMSE) και η σύγκριση της γνωστικής έκπτωσης με βάση την ηλικία. Επίσης, να διερευνήσει τη χρονική έναρξη ενδείξεων γνωστικής έκπτωσης στους ενήλικες.

Μέθοδος: Το δείγμα μας ήταν 1114 έλληνες συμμετέχοντες ηλικίας 7-15 και 46-90 ετών χωρίς άνοια, με Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ) και με άνοια τύπου Alzheimer (ΑΤΑ) σε 3 στάδια (ήπιο, μεσαίο, σοβαρό).

Αποτελέσματα: Οι μεταβλητές της ηλικίας, της εκπαίδευσης και της νοτικής κατάστασης επηρέασαν την επίδοση στο MMSE. Η πιο μικρή διακύμανση βρέθηκε στους εφήβους (13-15 ετών), ενώ η μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους 71-90-ετών. Οι ασθενείς με ΗΓΔ παρουσίασαν επίδοση 0.18 τυπική απόκλιση (Τ.Α.) χαμηλότερη από τους μαθητές της Β-Γ Δημοτικού που δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ οι ασθενείς με ΑΤΑ όλων των σταδίων κατά μέσο όρο 3.2 Τ.Α., στατιστικά σημαντική.

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με ΗΓΔ έχουν επίδοση στο MMSE ανάλογη με αυτή παιδιών των πρώτων τάξεων του δημοτικού σχολείου, ενώ η επίδοση των ανοϊκών ασθενών από τα πρώτα μέχρι τα σοβαρά στάδια της νόσου είναι σημαντικά χαμηλότερη των παιδιών αυτών με εύρος από 1.72 - 6.4 Τ.Α.. Η γνωστική έκπτωση φαίνεται να ξεκινά από την πενταετία 56-60 έτη, αυξάνει στην πενταετία 66-70, ενώ η μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση σημειώνεται στη δεκαετία των 70 και κυρίως των 80 ετών.

Λέξεις κλειδιά: άνοια, MMSE, Alzheimer, γνωστική επίδοση, παιδιά, ηλικιωμένοι

The Greek performance in the MMSE scores according to age and mental state from childhood to aging

Tsantali, E.,^{1,2,3} Economidis, D.,¹ Rigopoulou, S.,² & Porpodas, C.³

1. B Internal Medicine, Geriatric Unit, Aristotle University of Thessaloniki, Hippocraton Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

2. Neurologic Clinic, department Panagia, General hospital of Thessaloniki, Agios Pavlos, Thessaloniki, Greece

3. School of Humanities and Social Studies, Department of Primary Education, University of Patras, Rion, Greece

Abstract

In everyday clinical practice, clinicians administer screening tools for the assessment of mental disorders usually underestimating the variables of age and years of education. The aim of this study 1) is to provide a percentile table of quick cognitive assessment, useful in clinical practice considering the variables of age and years of education in the Mini Mental State Examination (MMSE) scores and 2) to compare the cognitive decline according to age. We also investigate the start time of cognitive decline indications in old adults. Method: Our sample were 1114 Greek participants aged 7-15 and 46-90 years old without dementia, with mild cognitive impairment (MCI) and dementia of Alzheimer's type (AD) according to 3 stages (mild, moderate, severe). Results: The variables of age, years of education and mental status affected the

performance on the MMSE scores. The smallest variation was found in adolescents (13-15 years old), while the biggest in old elderly, 71-90 years old. Patients with MCI had achieved 0.18 standard deviation (SD) lower than the first grades of elementary school pupils, whereas AD patients of all stages performed an average 3.2 SD significant lower compared to that of the first grades children.

Conclusion: Patients with MCI have showed a similar performance in the MMSE scores comparable to that of children of the first grade of elementary school, while the performance of dementia patients from the first to the severe stages of the disease is significantly lower than that of children with a range of 1.72 - 6.4 S.D. The cognitive decline seems to start during 56-60 years old, increases during 66-70 years old, while greater cognitive decline noted in the beginning of the 7th decade and especially of the 8th decade.

Key words: dementia, MMSE, Alzheimer, cognitive performance, children, elderly

Εισαγωγή

Η ραγδαία γνωστική ανάπτυξη που συντελείται κατά την παιδική ηλικία συνεχίζεται κατά την εφηβική ηλικία και ολοκληρώνεται κατά τη νεότητα, ενώ η γνωστική κάμψη αρχίζει με την τρίτη ηλικία και ενδεχομένως λίγο πριν. Όλες οι βασικές γνωστικές λειτουργίες δεν έχουν την ίδια εξέλιξη, ανάλογα και οι επιμέρους. Έτσι το λεξιλόγιο φαίνεται να αυξάνεται μέχρι τα μέσα της δεκαετίας των 50, στη συνέχεια παραμένει σταθερό και αρχίζει μια μικρή κάμψη τη δεκαετία των 70. Αντίθετα, η ταχύτητα, η συλλογιστική ικανότητα και η μνήμη συσχετίζονται αρνητικά με την ηλικία (-.47, -.48, -.43 αντίστοιχα). Σε αυτές τις ικανότητες έρευνες έδειξαν ότι η επίδοση των νέων ενηλίκων (δεκαετία 20) βρίσκεται στο 75^ο εκατοστημόριο της επίδοσης του πληθυσμού, ενώ για την τρίτη ηλικία (δεκαετία 70) στο 20^ο εκατοστημόριο²³. Βέβαια εκτός από τους επιμέρους γνωστικούς παράγοντες δεν πρέπει να παραγνωρίζονται η γενικότερη υγεία του ατόμου, τα κίνητρα, η επιμονή, τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας, η συμβολή του περιβάλλοντος και της εκπαίδευσης αλλά και βιολογικοί παράγοντες, όπως η συρρίκνωση του εγκεφάλου κατά την πολύ προχωρημένη ηλικία.

Για την τρίτη ηλικία, παθολογική γνωστική έκπτωση αποτελεί η άνοια. Συγκεκριμένα η άνοια τύπου Alzheimer (ATA) θεωρείται παλινδρόμηση σε γνωστικές ικανότητες της παιδικής ηλικίας, καθώς υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ATA παρουσιάζουν γνωστική επίδοση ανάλογη με αυτή παιδιών του νηπιαγωγείου¹⁻⁵. Το Mini Mental State Examination (MMSE),⁶ είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σύντομο ανιχνευτικό εργαλείο για την εκτίμηση γνωστικών διαταραχών, την παρακολούθησή τους στο χρόνο και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της φαρμακευτικής παρέμβασης στις γνωστικές λειτουργίες⁷. Εκτιμά τον προσανατολισμό σε τόπο και χρόνο, την προσοχή, την υπολογιστική ικανότητα, γλωσσικές ικανότητες, γραφή, αντιγραφή και άμεση και ετεροχρονισμένη ανάκληση (3 λέξεις). Έχει μεταφραστεί σε περισσότερες από 100 γλώσσες, αλλά η εγκυρότητά του δεν είναι σε όλες ικανοποιητική⁸. Ο λόγος που χρησιμοποιείται κυρίως είναι γιατί είναι σύντομο και διευκολύνει την κλινική πράξη.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν συσχετίσεις ανάμεσα στο MMSE ως μέσο εκτίμησης της γενικότερης γνωστικής κατάστασης και άλλων γνωστικών λειτουργιών, όπως τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, τη ρέουσα νοημοσύνη, την ανάγνωση, την ταχύτητα, την αριθμητική και χωρική ικανότητα²⁴. Η συσχέτιση με το λεκτικό δείκτη νοημοσύνης (IQ) (WAIS) είναι υψηλή (pearson R=.078), ενώ με τον πρακτικό δείκτη νοημοσύνης μεσαία (pearson R=.066)²⁵. Εντούτοις, η βιβλιογραφία δεν είναι αρκετά διαφωτιστική για το εάν μετρά τις ίδιες ικανότητες μεταξύ διαφορετικών ηλικιών ή των ίδιων ανθρώπων σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Τρεις δομές, το λεξιλόγιο, η συλλογιστική ικανότητα και η μνήμη συσχετίστηκαν με την επίδοση στο MMSE, αλλά η επίδρασή τους φάνηκε να είναι αποτέλεσμα της ηλικίας και του χρόνου. Για παράδειγμα η συλλογιστική ικανότητα ήταν η πιο ευαίσθητη γνωστική λειτουργία στη νεότητα, ενώ η μνήμη στη τρίτη ηλικία. Το MMSE αν και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της γενικής γνωστικής λειτουργίας, δεν εκτιμά όλες τις σημαντικές γνωστικές ικανότητες²⁴. Η βαθμολογία του μπορεί να υποδηλώνει διαφορετική συμβολή των ικανοτήτων σε διαφορετικές ηλικίες ή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές για τα ίδια άτομα. Η βαθμολογία του επηρεάζεται όμως από δημογραφικούς παράγοντες, όπως η ηλικία και η εκπαίδευση που συχνά δεν λαμβάνονται υπόψη στην κλινική πράξη, χρησιμοποιώντας ως προτεινόμενο όριο κατωφλίου το 24/30⁹ σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Ανάμεσα στις επικρίσεις που του έγιναν είναι ότι είναι λιγότερο ευαίσθητο στην ήπια άνοια ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλή λειτουργικότητα και εκπαίδευση, ενώ άτομα με λίγα χρόνια εκπαίδευσης σημειώνουν επιδόσεις μικρότερες του 25 χωρίς υποχρεωτικά να εκδηλώσουν άνοια^{11,12}. Επομένως, υπερδιαγιγνώσκει άνοια σε άτομα με χαμηλή εκπαίδευση και υποδιαγιγνώσκει σε άτομα με υψηλή εκπαίδευση^{12,13}. Από τη βιβλιογραφία, αλλά και από την κλινική πράξη δε λείπουν περιπτώσεις ασθενών με υψηλή μόρφωση που πέτυχαν την υψηλότερη βαθμολογία (30/30) και εντούτοις είχαν άνοια.¹⁴ Σε αυτή τη μελέτη δε θα ασχοληθούμε με τη χορήγηση, τις διεθνείς νόρμες, την αξιοπιστία και εγκυρότητα του MMSE που μπορεί να τη βρει κανείς ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία.⁷

ΗΛΙΚΙΕΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	N	%	MMSE	T.A.	ΗΛΙΚΙΑ		ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	
					M.O	T.A.	M.O	T.A.
7-8 1*	37	3.3	26.08	2.25	7.51	.65	1.91	.61
9-10 1	74	6.6	27.45	1.65	9.64	.49	4.06	.57
11-12 2*	47	4.2	27.72	1.71	11.44	.50	5.51	.76
ΣΥΝΟΛΟ 7-12	158	14.1	27.08	1.87	9.53	.54	3.82	.64
13-15 3*	80	7.2	28.70	1.52	14.24	.72	8.43	1.14
46-55 2	27		28.11	1.86				
3	6		28.33	1.03				
4*	50		29.08	1.15				
5*	51		29.27	1.23				
ΣΥΝΟΛΟ	134	12.0	28.92	1.41	51.13	2.74	12.00	3.72
56-65 1	5		24.80	1.30				
2	92		24.93	3.79				
3	5		28.00	2.91				
4	42		27.90	1.73				
5	30		28.63	1.27				
ΣΥΝΟΛΟ	174	15.6	26.37	3.39	61.39	2.84	9.13	4.02
66-70 1	19		25.05	2.99				
2	88		24.82	3.53				
3	6		26.00	2.44				
4	22		26.04	4.68				
5	10		26.50	3.40				
ΣΥΝΟΛΟ	145	13.0	25.20	3.62	68.43	1.36	7.24	3.51
71-75 1	18		22.72	3.64				
2	96		22.61	4.81				
3	5		26.20	4.76				
4	27		24.25	5.44				
5	6		23.83	8.86				
ΣΥΝΟΛΟ	152	13.6	23.08	5.01	73.07	1.43	7.13	3.20
76-80 1	16		23.43	2.63				
2	110		21.31	5.11				
3	7		24.00	2.60				
4	27		24.62	3.13				
5	13		24.61	2.14				
ΣΥΝΟΛΟ	173	15.5	22.28	4.68	77.79	1.45	7.40	3.32
81-85 1	6		24.83	2.04				
2	64		19.62	5.28				
4	8		23.62	3.29				
5	4		21.50	4.43				
ΣΥΝΟΛΟ	82	7.4	20.48	5.16	82.56	1.22	6.85	2.84
86-90 2	10		18.30	5.45				
4	4		22.75	6.07				
5	2		19.00	4.24				
ΣΥΝΟΛΟ	16	1.4	19.50	5.50	87.00	1.03	8.50	3.38
ΤΕΛΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ	1114	100.0	25.20	4.57				
1	183	16.4	25.90	2.81				
2	537	48.2	23.37	5.20				
3	97	8.7	28.28	2.03				
4	180	16.2	26.66	3.83				
5	117	10.5	27.64	3.52				
ΣΥΝΟΛΟ	1114	100.0	25.20	4.57				

Πίνακας 1. Μέσοι όροι, T.A., συχνότητες ηλικίας, εκπαίδευσης, MMSE.

*1=Β-Δ Δημοτικού, 2=Ε-ΣΤ Δημοτικού, 3=7-9 έτη εκπαίδευσης, 4=10-12 έτη εκπαίδευσης, 5>12 έτη εκπαίδευσης

Η ελληνική έκδοση του MMSE είχε προσαρμοστεί σε ένα σχετικά μικρό δείγμα 151 ηλικιωμένων (64 μη ανοϊκών και 87 ανοϊκών) κατά βάση δημοτικής εκπαίδευσης. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 68.31 έτη (Τ.Α.= 11.02) και εκπαίδευσης 5.95έτη (Τ.Α. = 3.1).¹⁵ Οι μη ανοϊκοί είχαν επίδοση στο MMSE μέσο όρο 26.90 (Τ.Α. = 2.75) και οι ανοϊκοί 15.44 (Τ.Α.= 2.8), ήταν δηλαδή στα μεσαία στάδια της νόσου.

Η παρούσα έρευνα επεξεργάζεται τμήματα υλικού μιας μεγαλύτερης έρευνας⁴ και στόχος της είναι να προσφέρει ένα πίνακα γρήγορης εκτίμησης της γνωστικής έκπτωσης χρήσιμο στην κλινική πράξη αξιοποιώντας την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης στην επίδοση του MMSE και η σύγκριση της γνωστικής έκπτωσης με βάση την ηλικία. Επίσης, να διερευνήσει τη χρονική έναρξη ενδείξεων γνωστικής έκπτωσης στους ενήλικες.

Υλικά και Μέθοδος

Το δείγμα μας ήταν 1114 συμμετέχοντες στην παιδική, πρώιμη εφηβική, μέση και τρίτη ηλικία με βάση την υπόθεση ότι οι περισσότερες αλλαγές στις παραπάνω γνωστικές λειτουργίες συμβαίνουν σε αυτά τα στάδια (με εξαίρεση τη βρεφική που δεν ήταν στους στόχους της μελέτης) και αποτελούνταν από 869 συμμετέχοντες των παραπάνω ηλικιακών ομάδων χωρίς άνοια και 245 ανοϊκούς με ΑΤΑ. Οι μη ανοϊκοί συμμετέχοντες επιλέχτηκαν με τυχαία δειγματοληψία από περιοχές της ηπειρωτικής και νησιωτικής Ελλάδος, αστικές και ημιαστικές και για τη συλλογή τους συνεργάστηκαν οι παρακάτω φορείς: Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ, Γηριατρική μονάδα, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Νευρολογική Κλινική, Παράρτημα Παναγία, Γ.Ν.Θ. Άγιος Παύλος, Θεσσαλονίκη και Παιδαγωγικό Τμήμα Δημοτικής Εκπαίδευσης, Πανεπιστήμιο Πατρών. Η διεπιστημονική ομάδα αποτελούνταν από υψηλής εξειδίκευσης νευρολόγους, ψυχίατρο, παθολόγο-γηρίατρο, ψυχολόγους, ακτινολόγους και εκπαιδευμένους φοιτητές του Πανεπιστημίου Πατρών για τις ψυχομετρικές δοκιμασίες και τα ερωτηματολόγια που χορηγήθηκαν στα παιδιά και στους γονείς τους. Για τους συμμετέχοντες στην παιδική, εφηβική και μέση ηλικία χορηγήθηκε ερωτηματολόγιο που αφορούσε αναλυτικό προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό και το MMSE, ενώ για τους ηλικιωμένους έγινε νευρολογική, εργαστηριακή, νευροαπεικονιστική και νευροψυχολογική εξέταση.

Οι ενήλικες ήταν επισκέπτες των εξωτερικών ιατρείων των δυο κλινικών και των νοσοκομείων που εδράζονται, μέλη των Κ.Α.Π.Η, διαφόρων συλλόγων και ακροατήριο ομιλιών σε όλη την Ελλάδα που αφορούσαν τη μνήμη και τις διαταραχές της στην παιδική και τρίτη ηλικία. Τα κριτήρια ένταξης στο δείγμα για τα παιδιά ήταν: κανονική φοίτηση σε σχολείο, έλλειψη μαθησιακών δυσκολιών και στοιχειώδη γνώση γραφής και ανάγνωσης. Γι' αυτό το λόγο αποκλείστηκαν μαθητές της Α' δημοτικού και του Νηπιαγωγείου.

ΝΟΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΗΛΙΚΙΑ	MMSE	T.A	N	
ΧΩΡΙΣ ΑΝΟΙΑ				
56-65	28.34	1.53	76	
66-70	27.67	1.51	28	
71-75	26.16	2.72	24	
76-80	24.75	2.95	12	
81-85	26.71	1.97	7	
ΣΥΝΟΛΟ	27.48	2.22	147	
ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ				
56-65	26.19	2.25	76	
66-70	26.21	2.12	83	
71-75	25.65	2.51	73	
76-80	25.02	1.91	87	
81-85	24.53	2.39	28	
86-90	25.60	2.88	5	
ΣΥΝΟΛΟ ΗΓΔ	25.67	2.27	358	
ΗΠΙΑ ΑΤΑ				
56-65	22.57	1.55	14	
66-70	22.37	1.98	27	
71-75	21.92	1.67	28	
76-80	22.48	1.85	37	
81-85	21.26	1.38	15	
86-90	22.50	2.12	2	
ΣΥΝΟΛΟ ΗΠΙΑ ΑΤΑ	22.21	1.79	125	
ΜΕΣΑΙΑ ΑΤΑ				
56-65	17.60	1.14	5	
66-70	16.00	.00	2	
71-75	17.43	.89	16	
76-80	17.84	1.11	19	
81-85	17.28	1.23	21	
86-90	17.16	.75	6	
ΣΥΝΟΛΟ ΜΕΣΑΙΑ ΑΤΑ	17.44	1.09	69	
ΣΟΒΑΡΗ ΑΤΑ				
56-65	13.33	1.15	3	
66-70	13.60	3.13	5	
71-75	10.45	2.65	11	
76-80	11.72	2.51	18	
81-85	11.27	1.90	11	
86-90	12.00	2.00	3	
ΣΥΝΟΛΟ ΣΟΒΑΡΗ ΑΤΑ	11.64	2.48	51	
ΣΥΝΟΛΟ ΑΤΑ	17.09	1.78	245	
ΣΥΝΟΛΟ	56-65	26.37	3.39	174
	66-70	25.20	3.62	145
	71-75	23.08	5.01	152
	76-80	22.28	4.68	173
	81-85	20.48	5.16	82
	86-90	19.50	5.50	16
ΣΥΝΟΛΟ		23.72	4.81	742

Πίνακας 2. Μέσοι όροι και Τ.Α. με βάση την ηλικία και τη νοητική κατάσταση

Τα κριτήρια αποκλεισμού για όλους τους συμμετέχοντες ήταν: εξάρτηση από φάρμακα ή αλκοόλη, φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες, προβλήματα ακοής και όρασης που εμποδίζουν την εκτίμηση. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα με ιστο-

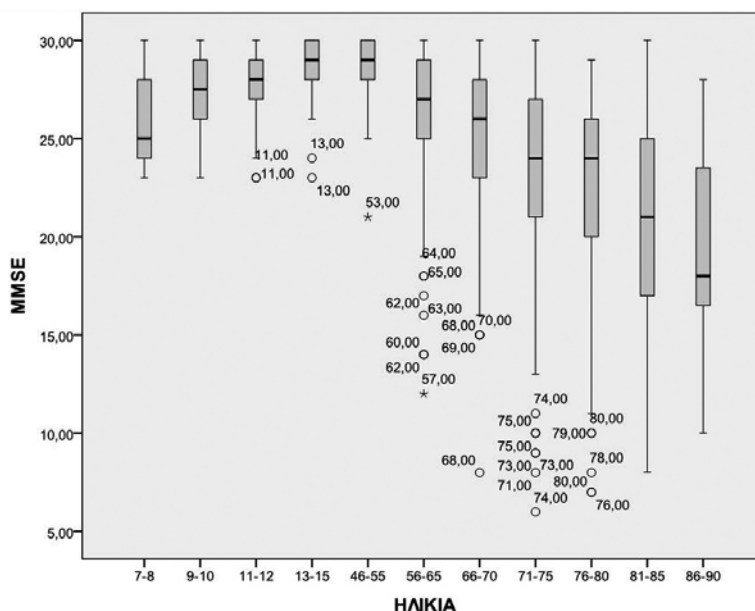
ΗΛΙΚΙΑ	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
7-8	23	23	24	25	28	29	29
9-10	24	25	26	27	29	29	30
11-12	23.4	25.6	27	28	29	30	30
13-15	26	26	28	29	30	30	30
46-55	26	27	28	29	30	30	30
56-65	19.8	22	25	27	29	30	30
66-70	17.2	21	23	26	28	29	29
71-75	10.7	17	21	24	27	29	29
76-80	12	15	20	24	26	27	28
81-85	10.3	13	17	21	25	27	28
86-90	10	11.4	16.25	18	23.75	28	-

Πίνακας 3. Εκατοστημώρια της επίδοσης του MMSE με βάση την ηλικία

ρικό κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, απώλεια συνείδησης, καρδιακή ανεπάρκεια, υπερ/υποθυρεοειδισμού, παραληρήματος, κατάθλιψη, ψύχωσης ή νοτικής υστέρησης. Υπήρξε προφορική συναίνεση για τη συμμετοχή όλων και των γονέων για τα παιδιά και κανείς δεν πήρε χρήματα. Όλοι ήταν Έλληνες στην καταγωγή, μη ιδρυματοποιημένοι και μιλούσαν ελληνικά ως πρώτη γλώσσα. Οι ανοϊκοί επιλέχτηκαν επίσης τυχαία από τους εξωτερικούς ασθενείς των 2 κλινικών, από τα Κ.Α.Π.Η και από το ακροατήριο ομιλιών που αφορούσαν μνημονικές διαταραχές. Η κλινική διάγνωση βασίστηκε στα κριτήρια του National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders.¹⁶ Η γενική νοτική κατάσταση των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε με την ελληνική έκδοση του MMSE¹⁵, ως τμήμα ευρύτερης νευροψυχολογικής εκτίμησης.

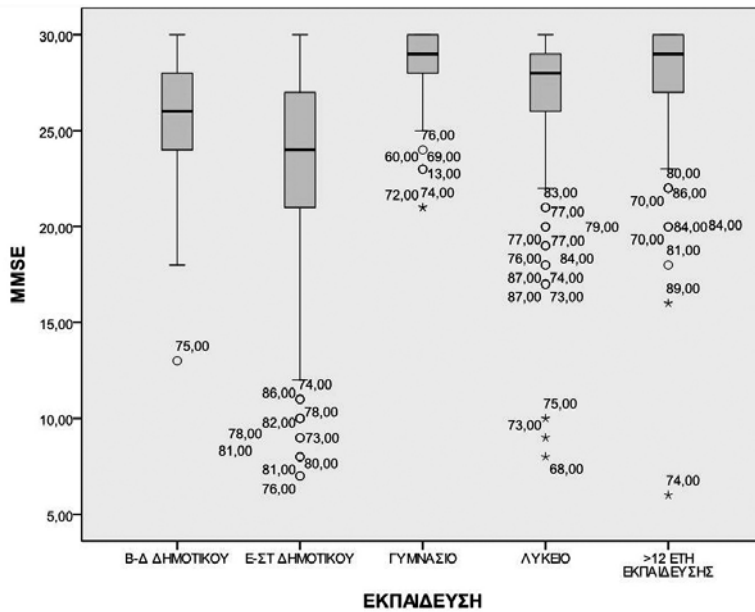
Αναφορικά με τη νοτική κατάσταση, από τους 1114 του δείγματος οι 509(45.7%) ήταν μη ανοϊκοί, 245 (22 %) ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer και 360 με Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ-αμνησικού τύπου) (32.3%). Η ΗΓΔ είναι ένα σύνδρομο γνωστικής έκπτωσης μεγαλύτερης από την αναμενόμενη για την ηλικία ενός ατόμου και το εκπαιδευτικό του επίπεδο, αλλά χωρίς λειτουργική έκπτωση¹⁷. Από επιδημιολογικές μελέτες προέκυψε ότι 3% με 19% των ηλικιωμένων πάνω από τα 65 έτη το εκδηλώνουν, ενώ η βιβλιογραφία δε συμφωνεί στο ποσοστό των ανθρώπων που φαίνεται να παραμένουν στο σύνδρομο, επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση ή εξελίσσονται σε ανοϊκούς¹⁸. Ο αμνησικός τύπος αυτού του συνδρόμου διατρέχει υψηλό κίνδυνο να εξελιχθεί σε ΑΤΑ και να αποτελέσει πρόδρομο στάδιο της. Από το δείγμα επίσης, εξαιρέθηκαν παιδιά με επίδοση στο MMSE 18-20, καθώς υπήρχε υποψία μαθησιακών διαταραχών (N = 7), δεδομένου ότι από άλλη έρευνα³ προέκυψε ότι το όριο κατωφλίου για παιδιά 7-8 ετών ήταν MMSE = 25/30, παρόλο ότι δεν αναφέρθηκε στο ιστορικό τους κάποιο τέτοιο στοιχείο. Σε σχέση με το φύλο 61.5% (N = 685) του δείγματος ήταν γυναίκες και 38.5% (N = 429) άνδρες.

Αναφορικά με την ηλικία το δείγμα αποτελούσαν παιδιά ηλικίας 7-12 ετών (14.1%), έφηβοι 13-15 ετών



Διάγραμμα 1

(7.2 %), μεσήλικες (27.6%) και ηλικιωμένοι (51%). Το δείγμα χωρίστηκε περαιτέρω με βάση την ηλικία και εκπαίδευση στις παρακάτω κατηγορίες: Με βάση την ηλικία: παιδιά 7-8 ετών (N=37), 9-10 (N=74), 11-12 (N=47), έφηβοι 13-15 ετών (N=80), μεσήλικες 46-55(N=134) και 56-65 (N=174) ετών, ηλικιωμένοι 66-70 (N=145), 71-75 (N=152), 76-80(N=173), 81-85(N=82), 86-90(N=16). Η παραπάνω ηλικιακή ταξινόμηση βασίστηκε σε ερευνητικά δεδομένα άλλης έρευνας⁴ σε ελληνικό πληθυσμό που χρησιμοποίησε το MMSE και βρήκε ότι στο ηλικιακό φάσμα 13-55 ετών υπάρχει σταθερότητα στην επίδοση στο MMSE (εύρος: 28.7-28.9), ενώ έκπτωση κατά το 56-90 ηλικιακό έτος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκαν διαφορές στην επίδοση μεταξύ των μικρών και μεγάλων παιδιών (7-8 και 9-12 αντίστοιχα), αλλά καμία διαφορά επίδοσης ανάμεσα στην πρώιμη και μέση εφηβεία. Έτσι με βάση την εκπαίδευση προέκυψαν οι παρακάτω κατηγορίες 2-4 χρόνια εκπαίδευσης, 6 χρόνια, 9 χρόνια, 12 χρόνια και πάνω από 12 χρόνια. Επίσης, η παραπάνω διαίρεση προέκυψε, γιατί από άλλη μελέτη³ βρέθηκε ότι υπάρχουν στον ελληνικό πληθυσμό αρκετοί



Διάγραμμα 2

Η κατανομή του MMSE αναφορικά με την ηλικία. Η βαθμολογία των ηλικιακών ομάδων στο MMSE. Τα θηκογράμματα (Boxes) αντιπροσωπεύουν το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι οριζόντιες γραμμές μέσα στο θηκογράμμα (box) αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο. Οι μύστακες (whiskers) δείχνουν το 10^ο και 90^ο εκατοστημόριο. Οι κύκλοι δείχνουν τις ακραίες τιμές και οι αριθμοί δίπλα στους κύκλους την ηλικία αυτών που πέτυχαν ακραίες τιμές σε κάθε ηλικιακή κατηγορία.

Η κατανομή του MMSE αναφορικά με την εκπαίδευση. Η βαθμολογία στο MMSE με βάση τα χρόνια εκπαίδευσης. Τα θηκογράμματα (Boxes) αντιπροσωπεύουν το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι οριζόντιες γραμμές μέσα στο θηκογράμμα (box) αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο. Οι μύστακες (whiskers) δείχνουν το 10^ο και 90^ο εκατοστημόριο. Οι κύκλοι δείχνουν τις ακραίες τιμές και οι αριθμοί δίπλα στους κύκλους την ηλικία αυτών που πέτυχαν ακραίες τιμές σε κάθε εκπαιδευτική κατηγορία.

Από την ηλικία των 56 και μετά, εφαρμόζοντας μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (Univariate ANOVA) αναφορικά με την εκπαίδευση βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την αλληλεπίδραση νοητικής κατάστασης και εκπαίδευσης $F(1, 14) = 3.9$ $p = .000$. Η ανάλυση του Tuckey HSD έδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με 2-4 έτη δημοτικής εκπαίδευσης και τους αποφοίτους Δημοτικού, με αυτούς του Γυμνασίου, Λυκείου και περισσότερων από 12 χρόνια εκπαίδευσης.

Οι επιδόσεις των συμμετεχόντων με βάση τη νοητική κατάσταση (χωρίς άνοια, ήπια, μέτρια, σοβαρή ATA) παρουσιάζονται στον πίνακα 2 και το διάγραμμα 3. Η επίδοση στο MMSE με βάση τη εκπαίδευση και τη νοητική κατάσταση παρουσιάζονται στον πίνακα 2 και στο διάγραμμα 4.

έλληνες ηλικιωμένοι που δεν τελείωσαν τη δημοτική εκπαίδευση, αλλά και γιατί υπήρχαν παιδιά που δεν τελείωσαν το δημοτικό σχολείο, λόγω χρονολογικής ηλικίας. Δεν έγινε περαιτέρω διαίρεση σε σχέση με τη Πανεπιστημιακή εκπαίδευση, γιατί στον ελληνικό πληθυσμό⁴ βρέθηκε ότι με βάση την εκπαίδευση δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίδο-

ση του MMSE σε όσους έχουν 7-9 έτη εκπαίδευσης και πάνω, ανάλογα αναφέρει και η βιβλιογραφία²⁵. Επιπλέον οι ανοϊκοί ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες: όσους είχαν ήπια ATA (N=125), όσους βρίσκονταν στο μεσαίο στάδιο της άνοιας (N=69) και όσους ήταν σε σοβαρότερο στάδιο άνοιας (N=51) με βάση την κλίμακα Clinical Dementia Rating scale- CDR¹⁹, κλινικά, και νευροψυχολογικά κριτήρια. Οι πίνακες 1 και 2 δείχνουν τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος, το μέσο όρο και τις τυπικές αποκλίσεις του MMSE και τα ποσοστά των υποομάδων αναφορικά με την ηλικία, την εκπαίδευση και τη νοητική κατάσταση αντίστοιχα (χωρίς άνοια, ΗΓΔ, ήπια ATA, μεσαίο στάδιο ATA, σοβαρότερο στάδιο ATA).

Αποτελέσματα. Η μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (Univariate ANOVA) έδειξε ότι η κύρια επίδραση της ηλικίας και της εκπαίδευσης στην επίδοση του MMSE είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων [$F(1, 10) = 12.9$, $p = .000$, $F(1, 4) = 5.9$, $p = .000$, αντίστοιχα], ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδοση από την αλληλεπίδραση ηλικίας και εκπαίδευσης [$F(1, 24) = 1.3$, $p > .05$]. Οι μέσοι όροι στην επίδοση του MMSE αναφορικά με την ηλικία και την εκπαίδευση, αλλά και ο αριθμός και το ποσοστό των ατόμων με βάση τις παραπάνω μεταβλητές παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Από προηγούμενη έρευνα βρήκαμε ότι η συσχέτιση της επίδοσης με βάση την ηλικία και εκπαίδευση ήταν -0.586 και 0.315 $p = 0.001$ αντίστοιχα (συντελεστής συσχέτισης Spearman)⁴. Η ανάλυση παραγόντων έδειξε ότι οι φορτίσεις της επίδοσης του MMSE αναφορικά με τις ηλικιακές ομάδες ήταν υψηλές και κυμαίνονταν από .730 (7-8 ετών) μέχρι .857 (56-65 ετών). Τα διαγράμματα 1-2 δείχνουν την επίδοση στο MMSE με βάση την κατανομή της ηλικίας και εκπαίδευσης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

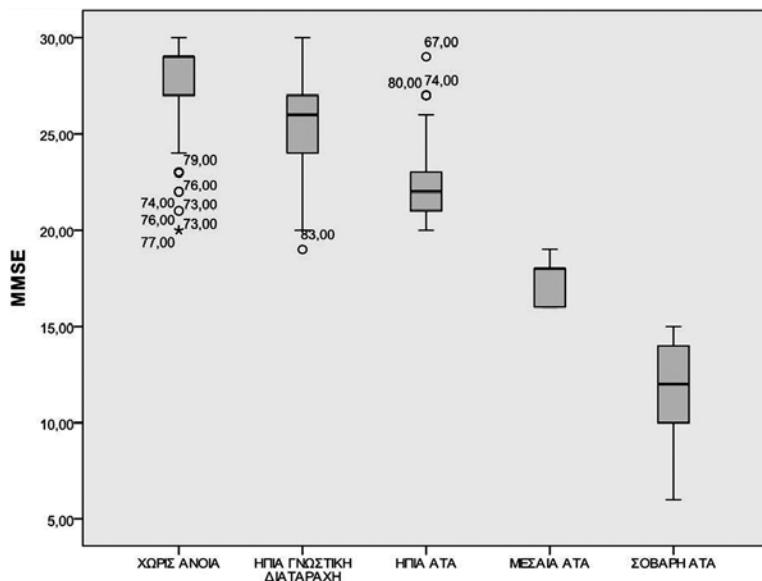
Με βάση πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα περίπου 39% της γνωστικής αλλαγής ενός ατόμου οφείλεται σε γενικότερες αναπτυξιακές διεργασίες, 33% σε αναπτυξιακές διεργασίες σε συγκεκριμένους τομείς και 28% σε μεταβλητές που σχετίζονται με συγκεκριμένες αναπτυξιακές διεργασίες. Η διεργασία της γνωστικής γήρανσης (cognitive aging) είναι ένα φαινόμενο που οφείλεται και σε γενικές και ειδικές αναπτυξιακές διεργασίες και οι αλλαγές ξεκινούν από την πρώιμη τρίτη ηλικία²⁶.

Σύντομα ανιχνευτικά εργαλεία μπορούν να δώσουν πληροφορίες για το ποσοστό της γνωστικής έκπτωσης σε συνάρτηση με την ηλικία, καθώς η εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών είναι απαραίτητη για τη διάγνωση νοητικών διαταραχών. Πρώτος στόχος της συγκεκριμένης έρευνας που αποτελεί τμήμα μιας ευρύτερης έρευνας⁴ ήταν να δώσει στον κλινικό ένα χρήσιμο πίνακα, ώστε να μπορεί να κάνει γρήγορα και αξιόπιστα εκτιμήσεις για τη γνωστική κατάσταση, τόσο μετα-

ξύ των μελών μιας ηλικιακής ομάδας όσο και με άλλες ηλικιακές ομάδες. Οι εκτιμήσεις αυτές βασίστηκαν στην τεχνική των εκατοστημορίων με βάση την ηλικία από την παιδική μέχρι την τρίτη ηλικία. Η κατασκευή του πίνακα των εκατοστημορίων βασίστηκε στη χρονολογική ηλικία, καθώς σε άλλες έρευνες στην Ελλάδα⁴ και στο εξωτερικό²⁵ φάνηκε ότι τα άτομα με εκπαίδευση 7-9 έτη και ανώτερη από αυτή δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίδοση στο MMSE, παρά μόνο όσοι ηλικιωμένοι είχαν μέχρι 4 χρόνια εκπαίδευσης και όσοι τελείωσαν το δημοτικό σχολείο.

Η επίδοση στο MMSE από την παιδική στην τρίτη ηλικία σταδιακά αυξάνει από 26.0/30 (T.A. = 2.25) βαθμούς στη Β - Γ Δημοτικού σε 27.7 (T.A.=1.71) στη 6^η Δημοτικού και 28.7 (T.A. = 1.52) στο Γυμνάσιο. Σταθεροποιείται στην ηλικία των 13-55⁴ ετών (εύρος= 28.7-28.9) και η κάμψη αρχίζει στην πενταετία 56-60, όπου παρουσιάζεται και μεγαλύτερη διακύμανση της επίδοσης αναφορικά με τις μικρότερες ηλικίες. Εδραιώνεται στην ηλικία 66-70 και συνεχίζεται μέχρι τα 90 (εύρος= 26.4-19.5) έτη, καθώς ήταν δύσκολη η συλλογή συμμετεχόντων πάνω από αυτή την ηλικία. Αναλυτικότερα, η πορεία της γνωστικής έκπτωσης που αρχίζει στα 56-60 περίπου έτη συνεχίζεται βαθμιαία μέχρι τα 70 έτη, ενώ γίνεται περισσότερο έντονη από το 71^ο έτος μέχρι το 90^ο έτος (μ.ο. MMSE = 26.4 για 56^ο -65^ο έτος, 25.2 για το 66^ο -70^ο έτος, 23.1 για το 71^ο -75^ο έτος, 22.3 για το 76^ο -80^ο έτος, 20.5 για το 81^ο -85^ο έτος, 19.5 για το 86^ο -90^ο έτος).

Με βάση την ανάλυση του Tukey HSD (Honestly Significant Difference) φάνηκε ότι οι ηλικιακές ομάδες 7-8 ετών, 56-65 και 66-70 ετών δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στην επίδοση στο MMSE ($p > .05$). Άρα, οι συμμετέχοντες ηλικίας 56-70 ετών δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές στην επίδοση από τους μαθητές των μικρών τάξεων του δημοτικού (Β-Γ δημοτικού). Ανάλογα και οι ηλικιακές υποομάδες 9-10, 11-12, 13-15 και 46-55 ετών ($p > .05$). Οι μαθητές των μεσαίων και μεγάλων τάξεων του δημοτικού σχολείου δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίδοση του MMSE με τους εφήβους και τους μέσους ενήλικους. Επιπρόσθετα, δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην επίδοση μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 7-8 ετών, 56-65, 9-10 και 11-12 ετών ($p > .05$), ενώ οι παραπάνω ηλικιακές ομάδες είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές υπέρ τους με όλες τις ομάδες των ηλικιωμένων. Επομένως, το MMSE δεν μπορεί να εκτιμήσει τις γνωστικές αλλαγές που συμβαίνουν πριν την τρίτη ηλικία και είναι σημαντικές ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία, μεταξύ των ομάδων στις μικρές, μεσαίες, και μεγάλες τάξεις του δημοτικού σχολείου. Οι υψηλές φορτίσεις (.730-.857) μεταξύ των ηλικιακών ομάδων δείχνουν ότι μετρά σε όλες τις ομάδες τη γενικότερη γνωστική κατάσταση. Επίσης, η έλλειψη στατιστικά σημαντικών διαφορών στην επίδοση σε επίπεδο πενταετίας μεταξύ διαδοχικών ηλικιακών ομάδων της τρίτης ηλικίας



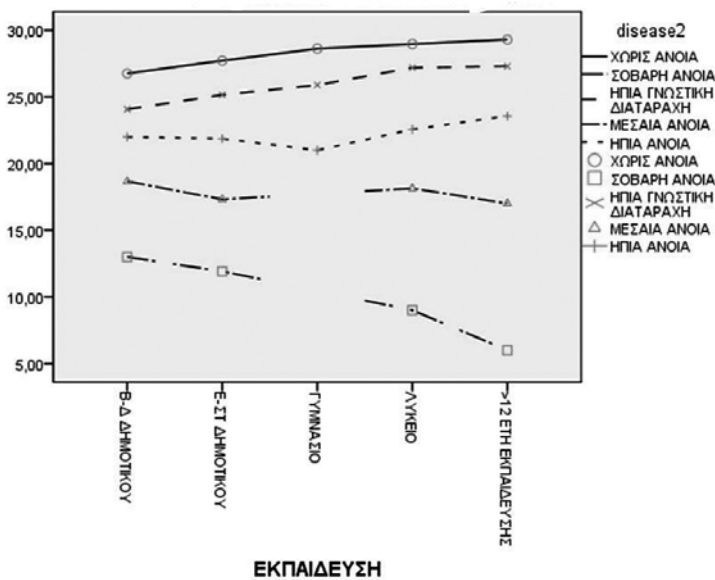
Διάγραμμα 3

Οι επιδόσεις στο MMSE με βάση τη νοτική κατάσταση. Εφαρμόζοντας την Tukey HSD (Honestly Significant Difference) βρήκαμε ότι οι ηλικιακές ομάδες 7-8 ετών, 56-65 και 66-70 ετών δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στην επίδοση στο MMSE ($p > .05$). Ανάλογα και οι ηλικιακές υποομάδες 9-10, 11-12, 13-15 και 46-55 ετών ($p > .05$). Επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν εντοπίστηκαν μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 7-8 ετών, 56-65, 9-10 και 11-12 ετών ($p > .05$). Έλλειψη στατιστικά σημαντικών διαφορών παρατηρήθηκε συγκρίνοντας ανά δυο και τις ηλικιακές ομάδες 66-70 με 71-75, 71-75 με 76-80, 76-80 με 81-85, και 81-85 με 86-90 ($p > .05$).

Στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε την τεχνική των εκατοστημορίων που ταξινομεί τις τιμές σε αύξουσα σειρά από την χαμηλότερη στην υψηλότερη, μια απλή προσέγγιση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους κλινικούς και είναι κατάλληλη για δεδομένα με κατανομές που δεν είναι Gauss, όπως ισχύει για το MMSE.20 Η βαθμολογία ξεκινά από τη χαμηλότερη δυνατή (10/30) στην υψηλότερη 30/30 αναφορικά με την επίδοση στο MMSE. Χρησιμοποιήσαμε τα εκατοστημόρια με βάση την ηλικία (Πίνακας 3), καθώς και σε αυτή τη μελέτη, αλλά και σε άλλες σε ελληνικές 3,4 μελέτες βρέθηκε ότι όσοι είχαν 7-9 και περισσότερα έτη εκπαίδευσης δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στην επίδοση ($p > 0.05$).

Η σύγκριση της επίδοσης του μ.ο. των παιδιών ηλικίας 7-8 ετών με τη νοτική κατάσταση έδειξε ότι όσοι είχαν ΗΓΔ διέφεραν μόνο κατά 0.18 T.A. από την επίδοση αυτής της ηλικιακής κατηγορίας, μια διαφορά μη στατιστικά σημαντική. Όσοι είχαν ήπια ΑΤΑ διέφεραν κατά 1.72 T.A., όσοι είχαν μεσαίας σοβαρότητας ΑΤΑ 3.84 T.A. και όσοι είχαν σοβαρότερη ΑΤΑ 6.42 T.A. από την παραπάνω ηλικιακή ομάδα.

[66-70 με 71-75, 71-75 με 76-80, 76-80 με 81-85, και 81-85 με 86-90 ($p > .05$)] δείχνει ότι στους ηλικιωμένους εμφανή γνωστική έκπτωση με βάση τη συγκεκριμένη κλίμακα (MMSE) συντελείται σε επίπεδο 10ετίας και όχι πενταετίας ή ότι το MMSE είναι ανεπαρκές να εκτιμήσει μια τέτοια έκπτωση. Επομένως, τα χρόνια που αρχίζει να διαφαίνεται διακριτή γενική



Διάγραμμα 4

Οι επιδόσεις στο MMSE με βάση την εκπαίδευση και τη νοτική κατάσταση.

γνωστική έκπτωση με τη συγκεκριμένη ανιχνευτική κλίμακα (MMSE) είναι η πενταετία των 56-60, εδραιώνεται στα 66-70 έτη, συνεχίζει στις αρχές της δεκαετίας των 70 με αποκορύφωμα τη δεκαετία των 80 (διάγραμμα 1). Αυτό δε σημαίνει αναγκαστικά ότι η γνωστική έκπτωση που διαφαίνεται στα 56 έτη είναι παθολογική, όταν η λειτουργικότητα του ατόμου είναι εφάμιλλη αυτής του πρόσφατου παρελθόντος και δεν εμποδίζεται η καθημερινότητά του. Η εκπαίδευση από το Γυμνάσιο και μετά δε φαίνεται να αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει την επίδοση στο MMSE.

Με βάση τη νοτική κατάσταση ο μέσος όρος της επίδοσης στο MMSE για την ομάδα των ασθενών με ΑΤΑ ήταν 17.09 (Τ.Α. = 1.78), 27.48 (Τ.Α. = 2.22) για τους ηλικιωμένους χωρίς άνοια, και 25.67 (Τ.Α. = 2.5) για όσους είχαν ΗΓΔ (MCI) που θεωρείται ως μεταβατική περίοδος από το γήρας χωρίς άνοια στο γήρας με άνοια, χωρίς να σημαίνει ότι όσοι είχαν αυτή τη διάγνωση όλοι θα εξελιχθούν σε ανοϊκούς. Με βάση διεθνείς έρευνες ένα ποσοστό αυτών των ασθενών γίνονται ανοϊκοί, το οποίο διαφέρει από έρευνα σε έρευνα καθώς χρησιμοποιούνται διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, αλλά και νευροψυχολογικές δοκιμασίες, αλλά και η επανεξέταση γίνεται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα¹⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτοί που βρίσκονταν πιο κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο στην επίδοση του MMSE με βάση τη νοτική κατάσταση (διάγραμμα 3), όλοι ήταν πάνω από 73 ετών. Επίσης, οι διακυμάνσεις στην επίδοση του MMSE στο πλαίσιο της ίδιας νοτικής κατάστασης (ΗΓΔ, ήπια ΑΤΑ, μεσαία ΑΤΑ, σοβαρή ΑΤΑ) στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (56^ο-90^ο έτος) ήταν μικρές (πίνακας 2). Αναφορικά με τις τυπικές αποκλίσεις η συνολική επίδο-

ση των ανοϊκών ήταν 3.5 Τ.Α. χαμηλότερη από των παιδιών με ηλικία 7-8 έτη που παρακολουθούν κανονικά το σχολείο και δεν παρουσιάζουν κάποια μαθησιακή δυσκολία. Επομένως, η γνωστική επίδοση των ανοϊκών ασθενών φτάνει στο επίπεδο του νηπιαγωγείου ή ακόμη μικρότερο, στοιχεία που επαληθεύτηκαν και από άλλες έρευνες¹⁻⁴. Το όριο κατωφλίου 24/30, που θεωρείται ως διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στους ασθενείς με άνοια και στους συμμετέχοντες χωρίς άνοια εμφανίζεται στο 25^ο εκατοστημόριο των παιδιών ηλικίας 7-8 ετών. Η χαμηλή επίδοση των παιδιών αυτής της ηλικίας (μ.ο=26.08) οφείλεται στο ότι η λειτουργία της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών εξακολουθούν να αναπτύσσονται⁵. Η επίδοση των ελληνόπαιδων στο MMSE είναι ανάλογη με αυτή των παιδιών της Ισπανίας και Ιαπωνίας^{1,2} (Ιαπωνία: Β Δημοτικού 25.4/30, Γ Δημοτικού 26.0, Δ Δημοτικού 27.4, και Ε Δημοτικού 28/30) κι μετά την ηλικία των 8 με εκείνη των παιδιών από την Ισπανία (50^ο 28-29). Αυτό σημαίνει ότι το MMSE μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παιδιά με διαφορετική κουλτούρα και να έχει έγκυρα αποτελέσματα.

Οι ασθενείς με ΗΓΔ πέτυχαν ανάλογες επιδόσεις με αυτές των παιδιών 7-8 ετών, όπως φάνηκε σε άλλη έρευνα^{3,4}. Εντούτοις, αυτό χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση, γιατί οι ασθενείς αυτοί στην πλειοψηφία τους ήταν δημοτικής εκπαίδευσης λόγω των κοινωνικών συνθηκών της εποχής τους.

Όσοι δεν είχαν άνοια και είχαν τα περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης (>12) φάνηκε να είχαν καλύτερη επίδοση στο MMSE, χωρίς αυτή να είναι στατιστικά σημαντική από όσους είχαν εκπαίδευση Γυμνασίου και Λυκείου. Ανάλογα και για όσους όσοι είχαν ΗΓΔ. Σε όσους είχαν ήπια άνοια φαίνεται ότι τα περισσότερα από τα 12 χρόνια εκπαίδευσης βοήθησαν να πετύχουν καλύτερη βαθμολογία, ανάλογη με αυτή των ασθενών με ΗΓΔ, πράγμα που καθιστά δύσκολη τη διαφοροδιάγνωση ΗΓΔ και ήπιας ΑΤΑ με βάση το MMSE. Αυτό δικαιολογεί και την άποψη ότι το MMSE υποδιαγιγνώσκει ασθενείς με υψηλή εκπαίδευση (>12 έτη) και υποστηρίζει τη θεωρία του νοτικού αποθέματος ότι η εκπαίδευση είναι προστατευτικός παράγοντας για την άνοια. Το ίδιο ισχύει και για αυτούς που βρίσκονταν στα μεσαία στάδια της ΑΤΑ με υψηλή εκπαίδευση.

Συνοψίζοντας, η πιθανότητα εμφάνισης άνοιας και άλλων γνωστικών διαταραχών φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση του μέσου όρου ζωής της τρίτης ηλικίας, όπως βρέθηκε και από άλλη μελέτη⁹. Με την αύξηση της ηλικίας φαίνεται να υπάρχει μια σταθερή γνωστική έκπτωση κατά μήκος των εκατοστημορίων. Η κατανομή της βαθμολογίας του MMSE παρουσιάζει μεγαλύτερη διακύμανση με την αύξηση της τρίτης ηλικίας. Η βαθμολογία του MMSE με βάση την εκπαίδευση δεν επηρεάζεται από την εκπαίδευση από τα 7-9 έτη εκπαίδευσης και μετά (διάγραμμα 2). Όσο αυξάνονται τα χρόνια εκπαίδευσης, αυξάνεται και η βαθμολογία του MMSE και στενεύει η διακύμανση.

Άτομα με χαμηλή εκπαίδευση έχουν μεγαλύτερη διακύμανση στην επίδοσή τους, ενώ από το Γυμνάσιο και μετά δεν παρουσιάζεται μεγάλη διακύμανση. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν σημαντική αύξηση της γνωστικής έκπτωσης από την ηλικία των 86 ετών και μετά, όπως άλλοι ερευνητές ανέφεραν²² και για τους ανοϊκούς ασθενείς επίδοση χαμηλότερη από αυτή των παιδιών της Β Δημοτικού από 1.72 (ήπια ΑΤΑ) -6.4 Τ.Α. (σοβαρότερη ΑΤΑ). Αντίθετα, οι ασθενείς με ΗΓΔ φαίνεται να πετυχαίνουν επιδόσεις ανάλογες με αυτές των παιδιών της Β-Δ Δημοτικού. Τα παραπάνω αποτέλεσμα είναι χρήσιμα για τη σύγκριση της γνωστικής επίδοσης με βάση την ηλικία, αλλά μπορεί να αξιοποιηθεί και από τους κλινικούς ώστε να παρέχουν κατάλληλες οδηγίες για τη διαχείριση της άνοιας αντιστοιχίζοντας την επίδοση των ασθενών με την αντίστοιχη επίδοση παιδιών. Τέλος, υπενθυμίζουμε ότι το MMSE δεν είναι διαγνωστικό εργαλείο, αλλά κλινικό που βοηθάει στην εκτίμηση των γνωστικών αλλαγών αναφορικά με την ηλικία κυρίως και δευτερογενώς με τη χαμηλή εκπαίδευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Rubial-Alvarez S, Machado M-C, Sintas E, de Sola S, Bohm P, Pena-Casanova JP. A preliminary study of the Mini Mental State Examination in a Spanish child population. *J Child Neurol* 2007; 22: 1269-1273.
2. Shoji M, Fukushima K, Wakayama M et al. Intellectual faculties in patients with Alzheimer's disease regress to the level of a 4-5 years old child. *Geriatr Gerontol Int* 2002; 2:143-147.
3. Tsantali E, Economidis D, Rigopoulou S. Comparison of cognitive profile of normal children, middle aged and elderly people with and without cognitive impairments. 14th International Conference of the Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children. May, 5-8, 2009. Athens. Greece.
4. Tsantali E, Economidis D, Rigopoulou S, Porpodas C. Comparison of cognitive performance in mild cognitive impairment and dementia patients with that in normal children and adults. *Geriatr Gerontol Int* 2011; doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00744.x_ggi_7
5. Ouvrier RA, Goldsmith RF, Ouvrier S, Williams IC. The value of the Mini Mental State Examination in childhood: a preliminary study. *J Child Neurol* 1993; 8: 145-149.44 1..9
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PE. "Mini Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
7. Strauss E, Sherman E, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. Oxford: university Press, 2006; 168-189.
8. Auer S, Hampel H, Moller H-J, Reisberg B. Translations of measurements and scales: opportunities and diversities. *Internat Geriatr* 2000; 12: 391-394.
9. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1991; 269:2386-2391.
10. Escobar JI, Burnam A, Karno M, Forsythe A, Landsverk J, Golding JM. Use of the mini-mental state examination (MMSE) in a community population of mixed ethnicity. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174 (10): 607-614.
11. Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B, Thal LJ. The mini mental state examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 49-52.
12. Frolich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K. Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer's type. *Psychiat Res* 1992; 44: 93-106.
13. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The MMSE: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922-935.
14. Shiroky JS, Schipper HM, Bergman H, Chertkow H. Can you have dementia with a MMSE score of 30? *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 22 (5): 406-415.
15. Fountoulakis K, Tsolaki M, Chantzi H, Kazis A. Mini Mental State Examination. (MMSE): a validation study in Greece. *J Alzheimers Dis* 2000; 15 (6): 342-346.
16. McKhann G, Drachman D, Folstein U, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS/ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
17. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58 (12): 1985-1992.
18. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262-70.
19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-72.
20. Folstein M, Anthony JC, Parhad I, Duffy B, Gruenberg EM. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 228-235.
21. O'Connor DW, Pollitt PA, Treasure FP. The influence of education and social class on the diagnosis of dementia in a community population. *Psychol Med* 1991; 21: 219-224.
22. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zon-

- derman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 2000; 54:2072-2077.
23. Salthouse T. What and When of Cognitive Aging. *Curr Dir Psychol Sci* 2004; 13, 4:140-144.
24. Soubelet A, Salthouse TA. Correlates of level and change in the Mini-Mental State Examination. *Psychol Assessment* 2011; 23, 4:811-818.
25. Shulman K, Feinstein A. Quick cognitive screening for clinicians. London: Taylor & Francis, 2003: 29-42.
26. Tucker-Drob EM. Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Dev Psychol* 2011; 47, 2: 331-343.

δραστηριότητες συνεργατικό βιβλίο

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

10ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Σάββατο 28 Απριλίου 2012

Αμφιθέατρο 3^{ου} ορόφου του νέου κτιρίου
του ΑΧΕΠΑ (Νευροεπιστήμες)
Θεσσαλονίκη

Πρόγραμμα

Θέμα: «Κεφαλαλγία»

Συντονιστές:

**Ν. Αρτέμης, Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ,
Β' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»**

**Γ. Γεωργιάδης, Συντονιστής - Διευθυντής Νευρολογικής
Κλινικής Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Ιπποκράτειο»**

- 09.30 **Κεφαλαλγία λόγω κατάχρησης ουσιών**
Σ. Δοϊτσίνη, Διευθύντρια Νευρολογίας Ε.Σ.Υ,
Γεν. Νοσ. Θεσ/νίκης «Άγιος Παύλος»
- 10.00 **Κεφαλαλγία και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο**
Ν. Αρτέμης, Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ, Β' Νευρολογική
Κλινική Νοσ. «ΑΧΕΠΑ»
- 10.30 **Διάλειμμα - Καφές**
- 11.00 **ΕΝΥ και κεφαλαλγία**
Γ. Γεωργιάδης, Συντονιστής - Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής
Π.Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
- 11.30 **Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα**
Θ. Καραπαναγιωτίδης, Επιμ. Β' Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Θ.
«Ιπποκράτειο»

Θα καταβληθεί προσπάθεια το σεμινάριο να μεταδοθεί διαδικτυακά μέσω της
σελίδας www.livemedia.gr.

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2012

• **1st- 3rd March, 2012**

THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON HEART & BRAIN

Paris France

E-mail: heart-brain@kenes.com

www.kenes.com/heart-brain

• **4th – 8th March, 2012**

XIII PAN AMERICAN CONGRESS OF NEUROLOGY

La Paz, Bolivia

http://www2.kenes.com/pcn2012/pages/home.aspx

aspx

• **7th – 10th March 2012**

27th INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE

London, UK

Tel: + 44 (0) 1730821969

E-mail: adi2012@mci-group.com

http://www.adi2012.org/en/home.aspx

• **8th – 11th March, 2012**

The 6th WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)

Vienna, Austria

http://www.comtecmed.com/cony/2012/Welcome_

Note.aspx

• **14th-17th March, 2012**

10th AUSTRIAN NEUROLOGICAL SOCIETY

Graz, Austria

E-mail: weinhart@oegn.at

http://www.oegn.at/kongress2012

• **21st-25th March, 2012**

9th WORLD CONGRESS ON BRAIN INJURY

Edinburgh, Scotland, UK

E-mail: mjroberts@internationalbrain.org

http://www.internationalbrain.org

• **22nd – 25th March, 2012**

9th ASIAN AND OCEANIAN EPILEPSY CONGRESS

Manila,

http://www.epilepsymanila2012.org/

• **22nd-25th March, 2012**

2nd INTERNATIONAL CONFERENCE ON NEUROLOGY AND EPIDEMIOLOGY

Seville, Spain, Congress Organizer

GL Events, Package Organization

10 quai Charles de Gaulle

69463 Lyon Cedex 06, France

Tel: +33 478176176, Fax: +33 478176257

http://www.neuro-conference.com

• **29th -31st March, 2012**

2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON EPILEPSY, BRAIN AND MIND

Prague, Czech Republic

E-mail: ebm2012@guarant.cz

http://www.epilepsy-brain-mind2012.eu

• **30 Μαρτίου – 1 Απριλίου 2012**

7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Αθήνα, Ζάππειο Αίγλην, Erasmus

Τηλ: 2107414718, www.erasmus.gr

• **21st – 28th April, 2012**

64th AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

Annual Meeting, April 21 – April 28

New Orleans, Louisiana, www.aan.com

• **27th April – 1st May, 2012**

THE FOUR SEASONS OF MEDICINE CROSS-MATCHING ISSUES BETWEEN MEDICAL SPECIALITIES II

Under the auspices of International Society of Quality Medicine

Trabzon, Turkey, E-mail: info@is-qu.eu

• **3rd – 6th May, 2012**

8th INTERNATIONAL CONGRESS ON MENTAL DYSFUNCTION & OTHER NON-MOTOR FEATURES IN PARKINSON'S DISEASE

Berlin, Germany

E-mail: dnuriel@kenes.com, http://www2.kenes.com

• **9th-12th May, 2012**

7th BALTIC CONGRESS OF NEUROLOGY – BALCONE

Tartu, Estonia

E-mail: info@lapub.ee, http://www.balcone2012.ee

• **10th-13th May, 2012**

EFNS ACADEMY – SPRING SCHOOL FOR YOUNG NEUROLOGISTS

Stare Splyvy, http://www.efns.org

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

- **15th – 18th May, 2012**
17th INTERNATIONAL A.P.A.C CONGRESS
Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children
 Hotel Hilton, Athens, www.appac.gr
- **16th -19th May, 2012**
WCNR 2012
 Melbourn, Australia
<http://www.dconferences.com.au/wcncr2012>
- **16-19 Μαΐου 2012**
38ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Hilton, Αθήνα
 Τηλ: 2107211845
 Fax: 2107243161
www.mednet.gr
- **18-20 Μαΐου 2012**
7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ
Grand Hotel Palace
 Θεσσαλονίκη
 Voyager Complete Travel Services
 E-mail: drodakopoulos@voyagertravel.gr
www.voyagertravel.gr
- **22nd -25th May, 2012**
EUROPEAN STROKE CONFERENCE
Lisbon, Portugal
Congress Secretariat
ESC 2012
 c/o Congrex Switzerland Ltd
 Peter-Merian- Strasse 80
 PO Box 4002 Basel, Switzerland
 Tel: + 41 61 686 77 11
 Fax: + 41 61 686 77 88
 E-mail: esc@congrex.com
www.eurostroke.eu
- **28th May - 1st June, 2012**
18th EUROPEAN CONGRESS OF PHYSICAL & REHABILITATION MEDICINE
 Thessaloniki, Greece, Congress Secretariat
 Goldair Congress
www.congress.goldair.gr
- **30rd May - 2nd June 2012**
EFNS REGIONAL TEACHING COURSE IN IASI Iasi, Romania
<http://www.efns.org/Regional-Teaching-Course-iasi-2012.723.0.html>
- **31st May – 1st June, 2012**
3rd INTERNATIONAL CONFERENCE
ADVANCES IN CLINICAL
NEUROIMMUNOLOGY
 Vienna, Austria, www.acn2012.eu
- **7th-9th June, 2012**
44th INTERNATIONAL DANUBE NEUROLOGY SYMPOSIUM
 Szeged, Hungary
<http://www.congress-service.hu/2012/danube>
- **9th-12th June, 2012**
ENS 2012
22nd MEETING OF THE EUROPEAN NEUROLOGICAL SOCIETY
 Prague, Czech Republic
<http://www.congrex.ch>
- **17th – 21st June, 2012**
16th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
 Dublin, Ireland
<http://www.mdscon-gress2012.org>
- **21st-23rd June, 2012**
1st AFRICAN EPILEPSY CONGRESS
 Nairobi, Congress Secretariat, ILAE/IBE
 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland
 Tel: +353-1-2056720, Fax: +353-1-2056156
 Email : nairobi@epilepsycongress.org
<http://epilepsynairobi2012.org/awards/awards.html>
- **8th – 13th July, 2012**
THE 6th BALTIC SEA SUMMER SCHOOL ON EPILEPSY
 Rostock, Germany
<http://www.epilepsiestiftung-wolf.de/7.html>
- **14th – 18th July, 2012**
8th FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES (FENS) FORUM OF NEUROSCIENCE
 Barcelona, Spain
<http://www.fens.2012.neurosciences.asso.fr/index.php>
- **27th August-1st September, 2012**
10th WORLD CONGRESS ON SLEEP APNEA
 Rome, Italy, E-mail:mario.fabiani@uniroma1.it
[http:// www.wcsaroma2012.com](http://www.wcsaroma2012.com)

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

- **29th August -1st September, 2012**
1st PAN-SLAVIC CONGRESS OF CHILD NEUROLOGY

Ljubljana, Slovenia

- **4th - 8th September, 2012**
21st CONGRESS OF THE EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY

Paris, France

<http://www.congrex.ch/esrs2012.html>

- **6th - 9th September, 2012**
10th MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NEUROONCOLOGY

Marseille, France

E-mail: eano2012@medacad.org

- **8th -11th September, 2012**
16th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

Stockholm, Sweden

E-mail: headoffice@efns.org

<http://www.efn.org/efns2012>

- **20th -23rd September, 2012**
3rd EUROPEAN HEADACHE AND MIGRAINE TRUST INTERNATIONAL CONGRESS 2012

London, UK, <http://www.ehmtic2012.com>

- **30rd September - 4th October, 2012**
10th EUROPEAN CONGRESS ON EPILEPTOLOGY

London, <http://www.epilepsylondon2012.org/>

- **10th -13th October, 2012**
8th WORLD STROKE CONGRESS

Brazil, www.stroke-congress.com

- **10th -13th October, 2012**
28th ECTRIMS CONGRESS
Lyon, France

ECTRIMS Secretariat, Peter Merian-Strasse 80
CH-4002 Basel, Switzerland

E-mail: secretariat@ectrims.eu

<http://www.ectrims.eu/conferences.htm>

- **25th - 28th October, 2012**
43rd ANNUAL MEETING OF AMERICAN ACADEMY OF PSYCHIATRY

Montreal, Canada

Tel: + 8602425450, Fax: + 8003311389

<http://www.aapl.org/contact.htm>

- **1-4 Νοεμβρίου 2012**
XII NEYPOMESOGEIAKO SYNEΔΡΙΟ

Coral Beach, Πάφος

E-mail: neuromed2012@cing.ac.cy

<http://www.cing.ac.cy/neuromed2012>

- **8th-10th November, 2012**
ICNE2012
2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROLOGY & EPIDEMIOLOGY

Nice, France, <http://www.neuro-conference.com/2012>

- **8th - 11th November, 2012**
THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON CLINICAL PRACTICE IN ALZHEIMER - CPAD

Budapest, Hungary, <http://www.cpadconference.com>

2013

- **23rd - 27th June, 2013**
30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS

Montreal
Congress Secretariat, ILAE / IBE
7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland
Tel: +353 1 205 6720, Fax: +353 1 205
<http://epilepsycongress.org/index.php?id=83>

- **18th-23rd August, 2013**
15th INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROIMMUNOLOGY

Rome, Italy, CongressSecretariat
Fax:39-06-3534-0213
E-mail: ici2013@gruppotriumph.it

- **21st -26th September, 2013**
XXI WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY

Vienna, Austria
E-mail: wcn@kenes.com
<http://www.wcn-neurology.com>

2014

- **Spring 2014**
17th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

Istanbul, Turkey

Σας ενημερώνουμε ότι οι εκπαιδευτικές δραστηριότητες της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για το μήνα ΑΠΡΙΛΙΟ 2012 έχουν ως εξής:

ΠΡΟΣΟΧΗ: Μέχρι τέλους του Ακαδημαϊκού έτους η ώρα όλων των εκδηλώσεων θα είναι 5-8 μ.μ.

Α) ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΤΟΥ ΜΗΝΑ

Τετάρτη 4 Απριλίου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.
Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS, Μιχαλακοπούλου 50

Παρουσίαση:

**Β' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
«Αττικό Νοσοκομείο»**

Β) Η συνάντηση 1^{ος} ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ της Παρασκευής 20 Απριλίου 2012 με θέμα «**Εγκεφαλικά ημισφαίρια-μήνιγγες**» μετατέθηκε την Τρίτη 15 Μαΐου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Γ) ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Τετάρτη 25 Απριλίου 2012, ώρα 5-8μ.μ.
Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS, Μιχαλακοπούλου 50
«Δευτεροπαθείς άνοιες»

Συντονιστής:

Π. Σγουρόπουλος

Ομιλητές:

Π. Σγουρόπουλος

«Άνοιες οφειλόμενες σε αγγειακά και συστηματικά νοσήματα»

Β. Βαγενάς

«Άνοιες οφειλόμενες σε τοξικά και μεταβολικά αίτια»

Ε. Καπάκη

«Άνοιες οφειλόμενες σε δομικές εγκεφαλικές διαταραχές»

Αγαπητοί Συνάδελφοι,
Σας ενημερώνουμε ότι οι εκπαιδευτικές δραστηριότητες
της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών
για το μήνα **ΜΑΙΟ 2012** έχουν ως εξής:

**ΠΡΟΣΟΧΗ: Έχουν γίνει αλλαγές στις ημερομηνίες
των εκδηλώσεων.**

A) ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΤΟΥ ΜΗΝΑ

Τετάρτη 9 Μαΐου 2012, ώρα 5-8 μ.μ

Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS, Μιχαλακοπούλου 50
Παρουσίαση : Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών - «Αιγινήτειο Νοσοκομείο»

**B) Η συνάντηση 1^{ος} ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ
ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ**

Παρασκευή 18 Μαΐου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Θέμα: « Περιφερικό νευρικό σύστημα»
Αμφιθέατρο Αιγινήτειου Νοσοκομείου

Ομιλητές : Σ. Δωρής
Θ. Αβραμίδης
Π. Κοκότσης

Τετάρτη 23 Μαΐου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Θέμα : Εγκεφαλικά ημισφαίρια-μήνιγγες
Αμφιθέατρο Αιγινιτείου Νοσοκομείου

Ομιλητές: Π. Σγουρόπουλος- Κ.Πόταγας

Γ) ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Δευτέρα 28 Μαΐου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS,
Μιχαλακοπούλου 50
«Νευρολογία και κύηση»

Συντονίστρια: Ε. Κούτρα
Ομιλητές: Ε. Κούτρα
«Νευρολογικές επιπλοκές της κύησης»

Ν. Τριανταφύλλου
« Η κύηση των γυναικών με επιληψία»

Α. Ρόμπος
«Η κύηση των γυναικών με ΣΚΠ»

Α. Αγαθονίκου
«Η κύηση των γυναικών με παθήσεις του ΠΝΣ»

Εκ της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής

Communications of the European Neurological Society

 April 2012 • www.ensinfo.org


Topics

- [I. Agenda of the ENS Business Meeting 2012](#)
- [II. Invitation to Attend Subcommittee Meetings in Prague](#)
- [III. Satellite Symposia at the 22nd Meeting of the ENS](#)
- [IV. Preliminary Programme of the 22nd ENS Meeting in Prague Now Online](#)
- [V. Register Now for the ENS Prague Meeting](#)
- [VI. Book Low-Priced Flight to Prague Meeting Online via an ENS Website](#)
- [VII. Activities for Junior Neurologists during the 22nd Meeting of the ENS in Prague](#)
- [VIII. ENS Fellowship Stipends 2013: 1st Deadline 17 May 2012](#)
- [IX. Fourth Board Examination in Neurology in Stockholm](#)

**Neurology: Learning, knowledge,
progress and the future**

I. Agenda of the ENS Business Meeting 2012

The **Business Meeting 2012 of the European Neurological Society** will take place at the Prague Congress Centre, Prague, Czech Republic, during the Twenty-second Meeting of the ENS on Tuesday, 12 June 2012, 11.00-12.00 h.

On behalf of the ENS Executive Committee, Prof. Gustave Moonen, Secretary General of the Society, cordially invites all ENS members to attend this most important meeting. [More »](#)
[Top](#)

II. Invitation to Attend Subcommittee Meetings in Prague

The aim of the subcommittees is to promote and advance continuing education within their neurological specialties. Members of the ENS are cordially invited to attend one or more of these Subcommittee Meetings taking place at the Prague Convention Centre during the 22nd ENS Meeting in Prague. In this way a member plays a role in contributing to the scientific programme of the ENS' annual meetings, and to promote the growth and excellence of a subspecialty. It's a perfect place to exchange ideas and to network with other participants. The respective Subcommittee, its coordinator, day and time of convening, as well as location, is given below in the Overview of the Subcommittee Announcements. We are looking forward to seeing you at these meetings! [More »](#)

[Top](#)

III. Satellite Symposia at the 22nd Meeting of the ENS

Dear participant of the ENS 2012

Please be aware of the many interesting Satellite Symposia organised and sponsored by pharmaceutical companies and covering the latest topics in various fields of neurology.

We are delighted to announce some of the most renowned speakers presenting the following topics: [More »](#)

[Top](#)

IV. Preliminary Programme of the 22nd ENS Meeting in Prague Now Online

The Preliminary Programme for the Twenty-second Meeting of the European Neurological Society, which is scheduled to take place in Prague, Czech Republic, 9-12 June 2012, is available on the ENS website. Refer to www.ensinfo.org; then click ENS Congresses, followed by Next Congress and [ENS Meeting 2012](#). Online registration is also available on this website.



For information on the venue of the 22nd Meeting which is *Prague Congress Centre*, Prague, Czech Republic; please refer to www.kcp.cz.

[Top](#)

V. Register Now for the ENS Prague Meeting

You certainly don't want to miss the unique 22nd Meeting of the ENS in Prague! All the aspects of a broad-spectrum, dynamic and state-of-the-art meeting in experimental and clinical neurology are realised in this congress.

Register now at the ENS Meeting Website www.congrex.ch/ens2012, click [Registration](#).

[Top](#)

VI. Book Low-Priced Flight to Prague Meeting Online via an ENS Website

The ENS is making it easy to find and book a low-priced flight through its relationship with the Star Alliance network, i.e. Lufthansa, Austrian Airlines, Swiss International Air Lines, Spanair, TAP Air Portugal, SAS, United Airlines. By booking online you can obtain a very attractive ENS Congress air fare to the 22nd Meeting in Prague. Congrex Travel offers up to 20% discounted airfares for participants plus one accompanying person attending the 22nd ENS. These special fares are available for flights to Prague and back between 2 June and 19 June 2012. You can book via the website of the ENS at www.congrex.ch/ens2012, click [Flight](#).

[Top](#)

VII. Activities for Junior Neurologists during the 22nd Meeting of the ENS in Prague

The European Association of Young Neurologists and Trainees (EAYNT), an independent organisation representing young European neurologists, will arrange several exciting programmes in collaboration with the European Neurological Society during their Prague Meeting, 9-12 June 2012. [More »](#)

[Top](#)

VIII. ENS Fellowship Stipends 2013: 1st Deadline 17 May 2012

A research opportunity is waiting to be taken if you have an experimental or clinical project in neurology of your own design, and would like to carry it out during the year 2013. Capitalise on this unique chance by applying for a scholarship granted by the programme *ENS Fellowship Stipends 2013*. The first deadline for application is **17 May 2012**. [More »](#)

[Top](#)

IX. Fourth Board Examination in Neurology in Stockholm

The 4th European Board Examination in Neurology will be held in conjunction with the 16th EFNS Congress on Friday, 7 September 2012, in Stockholm, Sweden. Application for the examination is via www.uems-neuroboard.org and will be open until the deadline on **31 May 2012**. Further details concerning the examination, as well as eligibility criteria, can be found at this website.

[Top](#)



Editor

Dr. Clay E. Reilly
Gstaltenrainweg 73
CH-4125 Riehen
Switzerland

E-mail: cer@datanetworks.ch

European Neurological Society: <http://www.ensinfo.org> · info@ensinfo.org

Unsubscribe to this Newsletter: <http://www.ensinfo.org/unsubscribe>

Το Δ.Σ της Ε.Ν.Ε ευχαριστεί τους κριτές του περιοδικού «Νευρολογία» για το έτος 2011

Κ. Βουμβουράκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Γ. Γεωργιάδης

Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Ν. Γρηγοριάδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ. Β' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Γ. Δερετζή

Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

Ι. Ευδοκίμίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Β. Ζns

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Ε. Καπάκη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Α. Καράβατος

Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Δ. Καρακώστας

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ. Β' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Ζ. Κατσαρού

Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Νευρολογική Κλινική, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

Σ. Κονιτσιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κ. Κυλινητρέας

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Χ. Μπαϊρακτάρης

Τ. Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής 401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Σ. Μπαλογιάννης

Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.

Σ. Μποσαντζοπούλου

Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ. Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

Ε. Νικολούση

Καθηγήτρια Ιστολογίας - Εμβρυολογίας & Ανθρωπολογίας Α.Π.Θ.

Π. Ουλής

Αναπληρωτής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Σ. Παπαγεωργίου

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Σ. Πελίδου

Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κ. Πόταγας

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Γ. Ρούντολφ

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

Α. Σερντάρη

Λέκτορας Παιδοψυχιατρικής Δ.Π.Θ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως

Κ. Σπέγγος

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο «Αιγινήτειο»

Π. Στάθης

Επιμελητής, Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο»

Β. Στεργίου

Διδάκτωρ Ψυχιατρικής Α.Π.Θ.

Λ. Στεφανής

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Ν. Τάσκος

Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ, Β' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Θ. Τέγος

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ. Α' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Ι. Τσίτσιος

Συντονιστής- Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

Α. Χαριτάντη

Καθηγήτρια Ακτινολογίας Α.Π.Θ.

Γ. Χατζηγεωργίου

Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας