

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 23, Τεύχος 3, Μάιος-Ιούνιος 2014

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee2.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυήντηρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Κ. Κουμάκης
Μέλη: Ν. Αρτέμης
Κ Σιτζόγλου†
Ν Τριανταφυλλίου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ν. Αρτέμης
Ν. Γρηγοριάδης
Γ. Ρούντολφ
Γ. Τσιβούλης
Γ. Δερετζή
Σ. Κοντσιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΤΕΥΧΟΥΣ

Κ. Βαδικόλιας - Ν. Αρτέμης

Τεχν. Υποστήριξη: Δ. Μαντζάρης
Γραμματεία: Γ. Τίγκαράκη
Μ. Σιντροφιού

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΠΟΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ 6

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

▲ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΟΠΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ
*Ηλιοπούλος Ιωάννης, Πατούση Αθανασία, Τριανταφυλλιά Μαγδαληνή,
Δαρδαμπούνης Δούκας* 10

▲ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΑΤΑΞΙΕΣ
Κούτσπς Γεώργιος, Πάνας Μάριος 20

▲ ΙΛΙΓΓΟΣ: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΑΙΘΟΥΣΑΙΩΝ
ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ
Αναγνώστου Ευάγγελος 27

▲ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ
ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ Ι
*Χρησιτίδη Φωτεινή, Βάρβογλη Λίζα, Γκιάτα Αννίκα, Λυκούδη Ακριβή,
Μπουγέα Αναστασία, Ζαλώνης Ιωάννης, Καραρίζου Ευαγγελία* 33

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

▲ PERIPHERAL NERVE – LONGITUDINAL SECTION
Lambroulou Maria 42

▲ CEREBELLAR CORTEX - PURKINJE CELLS
Lambroulou Maria 43

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 23:3 May-June 2014

Official Journal of the Hellenic
Neurological Society
10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee2.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President:	K. Vadikolias
Vice President:	K. Kilintireas
Gen Secretary:	T. Avramidis
Treasurer:	K. Koumakis
Members:	N. Artemis
	K. Sitzoglout
	N. Triantafyllou

EDITORIAL BOARD

N.Artemis
N.Grigoriadis
J. Rudolf
G. Tsigoulis
G. Deretzi
S. Konitsiotis

ISSUE EDITORS

K. Vadikolias - N. Artemis

HNS secretariat:	G Tigaraki
Technical assist:	D Mantzaris
	M Sintrofiou

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRODUCTION - PRINTED EDITION

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

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

IN MEMORIAM

6

REVIEW ARTICLES

- ▲ DIAGNOSTIC APPROACH OF OPTIC NEUROPATHIES
Heliopoulos I., Patousi A., Triantafylla M., Dardabounis D. 10
- ▲ APPROACHING THE HEREDITARY ATAXIAS
Koutsis G., Panas M. 20
- ▲ VERTIGO: RECENT FINDINGS ON DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PERIPHERAL AND CENTRAL VESTIBULAR SYNDROMES
Anagnostou E. 27
- ▲ NEUROPSYCHOLOGICAL DYSFUNCTIONS IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS
*Christidi, F., Varvogli, L., Gkiata A., Linkudi A., Bougea A., Zalonis I.,
Kararizou E.* 33

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ PERIPHERAL NERVE - LONGITUDINAL SECTION
Lambropoulou M. 42
- ▲ CEREBELLAR CORTEX - PURKINJE CELLS
Lambropoulou M. 43

NEWS

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 δημοσιεύθηκε στο Φ.Ε.Κ. 1034/Β/1-08-2006, προστέθηκε στον κατάλογο των περιοδικών με Εθνική Αναγνώριση.

Υψη του Περιοδικού

1. Ανασκοπικά Άρθρα : Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6.000 λέξεις.
2. Εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων έως 6 πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευση τους σε άλλο έντυπο. Περιλαμβάνουν σελίδα τίτλου, δομημένη περίληψη, εισαγωγή, μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση και βιβλιογραφία
3. Σύνομες ανακοινώσεις και Γράμματα προς τη σύνταξη. Σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί ή σύντομες αναφορές σε ένα θέμα. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις και περιλαμβάνουν έως 2 πίνακες ή εικόνες.
4. Ενδιαφέροντα περιστατικά. Όριο λέξεων 1500, με τη σελίδα τίτλου, περίληψη και τις βιβλιογραφικές αναφορές. Επιτρέπονται μέχρι 2 εικόνες ή πίνακες.
5. Νευρολογικές Εικόνες με εκπαιδευτικό ενδιαφέρον. Όριο 4 εικόνες για το ίδιο θέμα και 200 λέξεις
6. Επιλογές και σχολιασμός της βιβλιογραφίας
7. Νευρολογικά Νέα – Ειδήσεις – Ενημερωτικές Σελίδες, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων.

Δομή της ύλης

Γίνονται δεκτές εργασίες στα ελληνικά ή αγγλικά.

Υποβάλλεται πάντοτε ο τίτλος, τα ονόματα των συγγραφέων και η περίληψη και στα αγγλικά.

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

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.

Λέξεις-κλειδιά: έως 6 λέξεις κλειδιά

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.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα, μετά το τέλος των βιβλιογραφικών αναφορών. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Να υποβάλλονται σαν αρχεία εικόνων ξεχωριστά από το κείμενο του MS Word. Αριθμούνται με τη σειρά εμφάνισης 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 έγγραφη συγκατάθεση.

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία Βραχεία εργασία- ενδιαφέρον περιστατικό Ανασκόπηση
 Βραχεία ανασκόπηση Ειδικό άρθρο Γράμμα στη σύνταξη Νευρο-εικόνες

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 ευρετηριασμού (*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

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 δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό
3. Δηλώνω υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει θέμα υποκλοπής πνευματικής ιδιοκτησίας (σε περίπτωση εικόνων, πινάκων ή υλικού από άλλες δημοσιεύσεις έχει ζητηθεί και ληφθεί η νόμιμη άδεια η οποία και συνηγοβάλλεται)
4. Δεν υπάρχουν θέματα σύγκρουσης συμφερόντων - σε περίπτωση εξωτερικής χρηματοδότησης αυτό θα πρέπει να αναφέρεται στο τέλος της εργασίας

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)



Αποχαιρετισμός

Με λύπη και μεγάλη συγκίνηση η Νευρολογική κοινότητα αποχαιρέτησε τον Συνάδελφο, Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ και αγαπητό φίλο Νευρολόγο Κωνσταντίνο Σιτζόγλου.

Η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία αποχαιρέτα ένα εξέχων **μέλος του σημερινού ΔΣ, πρώην Πρόεδρο του ΔΣ (2005-2009), Αντιπρόεδρο του ΔΣ (2004-2005 & 2011-2013), Γραμματέα του ΔΣ (2009-2011), μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του «Νευρολογία» (2005-2013)** με πολλές δραστηριότητες και πολύπλευρο έργο εντός της Εταιρείας αλλιά και στην καθημερινή Νευρολογία.

Ο Κώστας Σιτζόγλου γεννήθηκε στην Κατερίνη το 1950, όπου και περάτωσε τις σπουδές της στοιχειώδους και μέσης εκπαίδευσης το 1968. Έλαβε το πτυχίο της Ιατρικής από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης το Δεκέμβριο του 1974. Υπηρέτησε τη στρατιωτική θητεία ως γιατρός στις Ελληνικές Δυνάμεις της Κύπρου (ΕΛΔΥΚ) και σε θέση βοηθού ιατρού στην Παθολογική Κλινική του 424 ΓΣΝΕ Θεσσαλονίκης. Στα πλαίσια της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου υπηρέτησε ως αγροτικός ιατρός στον Κορινό Πιερίας (1978-1979).

Στα πλαίσια της άσκησης για την ειδικότητα ασκήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική του Ψ.Ν.Θ. και στην Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ και έλαβε τον τίτλο τον Νοέμβριο του 1980.

Εκπόνησε διδακτορική διατριβή στην Α΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, με τίτλο: «Μελέτη της ωρίμανσης της σωματοαισθητικής οδού με την μέθοδο των Προκλήτων Δυναμικών», η οποία έγινε δεκτή από το τμήμα της Ιατρικής με το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» (1983).

Από το 1981 μέχρι το 1984 διετέλεσε Διευθυντής του Ηλεκτροεγκεφαλογραφικού Εργαστηρίου στο Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Πέτρας Ολύμπου (Ψ.Ν.Π.Ο.), υπεύθυνος του νευροψυχιατρικού εξωτερικού ιατρείου, Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου και Σύμβουλος Νευρολόγος Ψυχίατρος του Ιδρύματος για παιδιά με ειδικές ανάγκες «Μέριμνα του παιδιού» στην πόλη της Κατερίνης (από το 1982-4).

Το 1986-7 μετεκπαιδεύτηκε για 6 μήνες στο Ινστιτούτο Νευρολογίας του Πανεπιστημίου του Λονδίνου (National Hospital for Nervous Diseases) και εργάστηκε για 6 μήνες στο Νευροφυσιολογικό Τμήμα του Ινστιτούτου Νευρολογικών Μελετών (Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies) του Νοσοκομείου Middlesex Medical School. Παρακολούθησε τις εργασίες του Νευροφυσιολογικού τμήματος του Οφθαλμιατρείου του Bristol (Eye Hospital) και συμμετείχε στις δραστηριότητες του ερευνητικού Νευρολογικού Ινστιτούτου (Burden neurological Institute), με αποτέλεσμα τη συμμετοχή του σε κλινική ερευνητική μελέτη, με θέμα: «Αμφιβληστροειδικοί παράγοντες οι οποίοι οδηγούν σε επιμήκυνση του χρόνου αγωγής πληροφοριών στον εγκεφαλικό φλοιό». Τον Μάρτιο του 1987 έλαβε πιστοποιητικό άδειας ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στη Μ. Βρετανία.

Στο διδακτικό του έργο περιλαμβάνονται η εκπαίδευση των ειδικευόμενων ιατρών του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, η συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα χορήγησης ειδικότητας Νοσηλευτικής στην Ψυχική Υγεία του Ψ.Ν.Θ. και η συμμετοχή του στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Νευροφυσιολογικού Εργαστηρίου της Α΄ Νευρολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής.

Παράλληλα από το 1994 συμμετείχε στο μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα του Εργαστηρίου Αθλητιατρικής των ΤΕΦΑΑ του ΑΠΘ, διδάσκοντας το μάθημα «Κακώσεις του Νευρομυϊκού Συστήματος» σε φοιτητές και πτυχιούχους. Επίσης από το 1997 συμμετείχε στο μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα της Αθλητιατρικής Εταιρείας Β. Ελλάδας με εισηγήσεις διαλέξεων με θέμα τις «Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις». Έχει περισσότερες από 50 δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις σε Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια, Ελληνικά και Διεθνή περιοδικά.

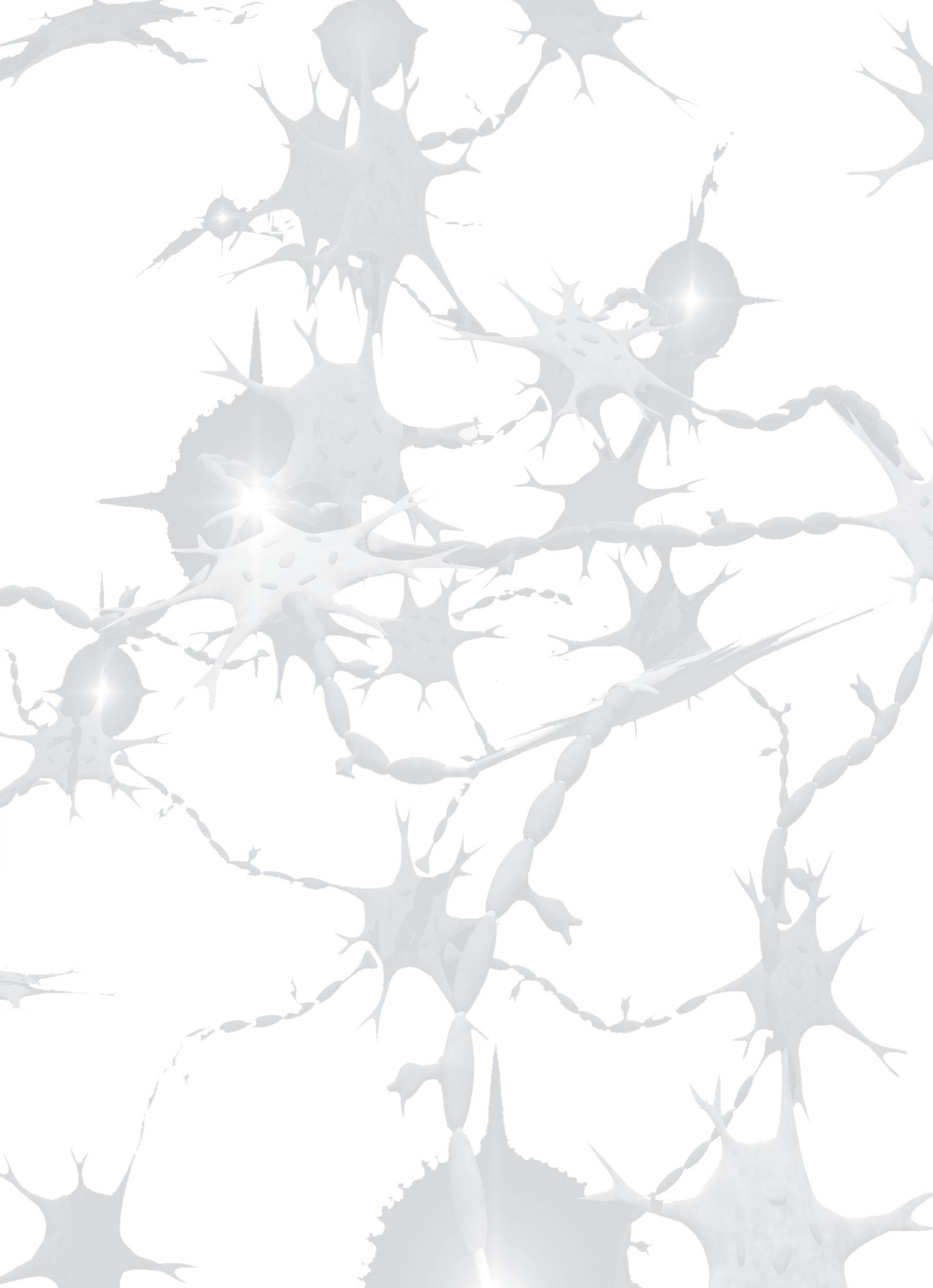
Συμμετείχε σε Υγειονομικές Επιτροπές, στην Επιτροπή Εξετάσεων για την Ειδικότητα της Νευρολογίας και ήταν μέλος πολλών Επιστημονικών Εταιρειών εκτός της ΕΝΕ όπως η Ελληνική Εταιρεία ΗΕΓ και Κλινικής Νευροφυσιολογίας, η Νευρολογική και Ψυχιατρική Εταιρεία Νοτιοανατολικής Ευρώπης, η Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, η International Society of Greek Neuroscientists, η International Organization of Psychophysiology, η American Association for the Advancement of Science (A.A.S.).

Συμμετείχε ως μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής σημαντικού αριθμού επιστημονικών εκδηλώσεων, ήταν υπεύθυνος οργάνωσης εκπαιδευτικού σχολείου της ΕΝΕ το 2013, ενώ πιο πρόσφατα ήταν Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής της Θεματικής Εκδήλωσης «Επιληψία» στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού Διασυνωριακού Προγράμματος «Epilepsy Spectrum» στις 15-16 Φεβρουαρίου 2014 στη Θεσσαλονίκη.

Ο Κώστας Σιτζόγλου κηδεύθηκε με την παρουσία συγγενών, συναδέλφων και φίλων του την Παρασκευή 6 Ιουνίου 2014 στην αγαπημένη του Θεσσαλονίκη. Θα λείπει πραγματικά ως πραγματικός φίλος στους συνεργάτες του αλλά ιδιαίτερα στην οικογένειά του, την σύζυγό του Ράνια και τα δύο παιδιά του, για τα οποία ήταν πάντα υπερήφανος.

Καλό ταξίδι

Εκ μέρους του ΔΣ της ΕΝΕ



δραστηριότητες
συγγραφέας
βιβλία

Εργασίες...



ημερίδες
νευρολογικά
ενδημερώση

"Η δημοσίευση άρθρων στο ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

Διαγνωστική Προσέγγιση των Οπτικών Νευροπαθειών

Ηλιοπούλος Ιωάννης¹, Πατούση Αθανασία¹, Τριανταφυλλιά Μαγδαληνή², Δαρδαμπούνης Δούκας²

¹ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική Δ.Π.Θ., ² Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Δ.Π.Θ. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης Δραγάνα 68100 Αλεξανδρούπολη

Περίληψη

Η οπτική νευροπάθεια είναι συχνή αιτία διαταραχής της όρασης στην καθημερινή κλινική πράξη. Το ιστορικό και η κλινική εικόνα παρέχουν σημαντικές πληροφορίες που περιορίζουν σημαντικά τη διαφορική διάγνωση και κατευθύνουν την επιλογή των διαγνωστικών εργαλείων, ώστε να επιτευχθεί ακριβής διάγνωση. Οι κυριότερες παθήσεις που οφείλονται σε βλάβη του οπτικού νεύρου είναι η οπτική νευρίτιδα απομυελινωτικής αιτιολογίας, η πρόσθια ισχαιμική νευροπάθεια, οι τοξικές, οι πιεστικές – διηθητικές και οι φλεγμονώδεις οπτικές νευροπάθειες καθώς και η κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber. Σε αυτή την ανασκόπηση δίνεται έμφαση στα κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία θα επιτρέψουν στον ιατρό μια αποτελεσματική και στοχευμένη εκτίμηση της οπτικής νευροπάθειας και τη συγκρότηση της διαφορικής διάγνωσης.

Λέξεις-κλειδιά: οπτική νευροπάθεια, οίδημα θηλών, κλινική εξέταση

“Diagnostic Approach of Optic Neuropathies”

Heliopoulos I., Patousi A. Triantafylla M., Dardabounis D.

Abstract

Optic neuropathy is a common cause of disturbance of vision in everyday clinical practice. The medical history and physical examination provide the clinician with valuable information, which limits the differential diagnosis and directs the choice of diagnostic tools in order to achieve accurate diagnosis. The main diseases caused due to an optic nerve lesion are demyelinating optic neuritis, anterior ischaemic optic neuropathy, toxic, infiltrating and inflammatory optic neuropathies and Leber’s hereditary optic neuropathy. In this review, we emphasize on the clinical features which allow the neurologist to evaluate optic neuropathy effectively and approach differential diagnosis.

Keywords: Optic Neuropathy, Papilloedema, Clinical Examination

ΓΕΝΙΚΑ

Οι οπτικές νευροπάθειες προκαλούν διαταραχή όρασης - σύμπτωμα το οποίο απαντάται συχνά στην κλινική πράξη – και μπορεί να αποτελούν συνέπεια νευρολογικού, οφθαλμιατρικού ή συστηματικού νοσήματος. Έτσι, το πρώτο βήμα στην κλινική προσέγγιση ασθενούς με διαταραχή της όρασης είναι η διάκριση μεταξύ νευροοφθαλμολογικού, οφθαλμιατρικού ή άλλου προβλήματος.

Ανατομικά στοιχεία. Η κλινική προσέγγιση των διαταραχών της όρασης απαιτεί γνώση των ανατομικών δομών που εμπλέκονται έμμεσα ή άμεσα με τη λειτουργία της όρασης και των δομών που γειτνιάζουν με αυτές:

- Οπτική οδός: οφθαλμός, οπτικό νεύρο-οπτικό χίασμα & αγκύλη του Wilbrand- οπτικές ταινίες – οπτική ακτινοβολία – φλοιώδης κέντρο της όρασης

- Νευρικό κύκλωμα αντανάκλαστικού της κόρης στο φως
- Αγγειακό δίκτυο της περιοχής: οφθαλμική αρτηρία, κύκλος του Willis και ιδιαίτερα η πρόσθια εγκεφαλική και η πρόσθια αναστομωτική αρτηρία
- Γειτονικές ανατομικές δομές: οφθαλμικός κόγχος, οσφρητική οδός, κογχική επιφάνεια μετωπιαίου λοβού, υπόφυση & τούρκικο εφίππιο

Αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί.

Ο όρος «οπτική νευροπάθεια» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις κλινικές εκδηλώσεις οι οποίες προκύπτουν από προσβολή του οπτικού νεύρου (νευράξονας – μυελίνη), του περιβλήματός του (μηνιγγες – ENY) και του αγγειακού του δικτύου με ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η οπτική νευροπάθεια μπορεί να προκληθεί από ποικίλα αίτια, τα σημαντικότερα από τα οποία φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί οπτικής νευροπάθειας και συννηθέστερα απαντώμενα νοσήματα.

ΑΓΓΕΙΑΚΑ	Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα Πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια
ΤΟΞΙΚΑ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ	Τοξίνες και φάρμακα (μεθανόλη, αιθαμβουτόλη, χλωροκίνη, στρεπτομυκίνη, χλωραμφενικόλη, εργοταμινικά παράγωγα) Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, θειαμίνης ή άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β Τοξική αμβλυωπία (καπνού – αλκοόλη)
ΛΟΙΜΩΔΗ	Παραρρινοκοιλίτιδα Σύφιλη Νόσος Lyme Τοξοπλάσμωση Λοίμωξη από CMV Λοίμωξη από κρυπτόκοκκο
ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ	Πολλήλαπλή σκλήρυνση Οπτική Νευρομυελίτιδα Απομυελίνωση μετά από λοίμωξη
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ – ΑΠΟΛΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ	Σαρκοείδωση Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος Σύνδρομο Sjögren
ΔΙΗΘΗΤΙΚΑ	Γλιόωμα οπτικού νεύρου (Νευρινωμάτωση τύπου Ι) Πολύμορφο γλιιοβλάστωμα οπτικού νεύρου Λέμφωμα Λευχαιμία Καρκινωμάτωση μηνίγγων Μετάσταση στο οπτικό νεύρο ή στο χίασμα
ΜΗΧΑΝΙΚΑ - ΠΙΕΣΤΙΚΑ	Βληννοκήλη παραρρινίων κόλπων Μηνιγγίωμα βάσης κρανίου (οσφρητικής ταινίας, σφηνοειδούς πτέρυγας) Μηνιγγίωμα ελίτρου του οπτικού νεύρου Κρανιοφαρυγγίωμα Όγκοι υπόφυσης, σύνδρομο κενού επιπέου Οστικές εξεργασίες (όπως σε Ινώδη Δυσπλασία) Θυροειδική οφθαλμοπάθεια (Graves) Κοκκιωμάτωση Wegener Ανευρύσματα
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ	Οπτική ατροφία του Leber Κληρονομική Νεανική Οπτική Ατροφία

Κλινική εικόνα. Τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά της οπτικής νευροπάθειας είναι: (α) *απώλεια κεντρικής όρασης*, (β) *διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων*, (γ) *οίδημα ή ωχρότητα της θηλής με καθαρή οφθαλμοσκοπική εικόνα του οπτικού δίσκου (clear view through to optic nerve)* και (δ) *διαταραχή του φωτοκινητικού αντανακλαστικού (προσαγωγού σκέλους)*. Η συνύπαρξη των τεσσάρων αυτών χαρακτηριστικών δηλώνει βέβαιη προσβολή του οπτικού νεύρου.

Ταξινόμηση και Διαφορική διάγνωση.

Ένας πρακτικός τρόπος ταξινόμησης και διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης της οπτικής νευροπάθειας μπορεί να γίνει με βάση :

α) την προσβολή ενός ή και των δύο οπτικών νεύρων.

β) τα ευρήματα της βυθοσκοπησης (παθολογικός ή φυσιολογικός οπτικός δίσκος).

γ) τον τρόπο εγκατάστασης (οξεία, υποξεία, χρόνια).^{2,3}

ΟΞΕΙΕΣ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΕΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Στις περισσότερες περιπτώσεις της ετερόπλευρης απώλειας όρασης η διάγνωση βασίζεται αποκλειστικά στο ιστορικό και στην κλινική εξέταση. Ο τρόπος εισβολής και εξέλιξης του συμπτώματος δίνει σημα-

ντικές ενδείξεις για την υποκείμενη αιτιολογία. Έτσι, για παράδειγμα, γνωρίζουμε πως *χαρακτηριστικό της οπτικής νευρίτιδας είναι ότι η απώλεια όρασης έχει αιφνίδια εισβολή και το έλλειμμα παρουσιάζει βραχεία (λίγες ώρες έως 1-2 ημέρες) επιδείνωση, ενώ στις ισχαιμικές οπτικές νευροπάθειες η απώλεια της όρασης έχει μεν αιφνίδια εισβολή αλλά συνήθως το έλλειμμα φτάνει στο μέγιστο σε λίγα λεπτά και δεν εξελίσσεται περαιτέρω (μη εξελισσόμενη απώλεια όρασης).*

A. Αιφνίδια απώλεια όρασης με βραχεία επιδείνωση.

Οπτική νευρίτιδα (O.N.)

Παρόλο που πολλές φλεγμονώδεις νόσοι μπορούν να προσβάλλουν το οπτικό νεύρο, η συνθεότερη αιτία είναι η οξεία απομυελίνωση, που μπορεί να εμφανιστεί είτε ως κλινικά μεμονωμένο επεισόδιο, είτε ως εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η O.N. εμφανίζεται συνήθως σε νέους ενήλικες ηλικίας 20 – 45 ετών και εμφανίζεται στις γυναίκες με συχνότητα τριπλάσια από ότι στους άντρες.^{3,4,5}

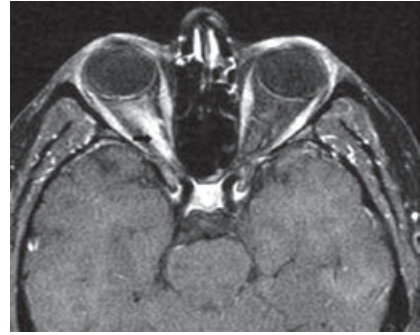
Οπτικά πεδία: Η εξέταση των οπτικών πεδίων μπορεί να αποβεί εξαιρετικά χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση οιδήματος θηλής από πιεστικές βλάβες (βλέπε παρακάτω στο τμήμα για τις αμφοτερόπλευρες οπτικές νευροπάθειες). Συνήθως στη οπτική νευρίτιδα υπάρχουν κεντρικά ή παρακεντρικά σκοτώματα, διότι προσβάλλεται το θηλαιοχωρικό δεμάτιο.³

Βυθοσκόπηση: Αν διαπιστωθεί οίδημα της οπτικής θηλής, σε συνδυασμό με κεντρικό ή παρακεντρικό σκότωμα στα οπτικά πεδία τότε πρόκειται για προσβολή της κεφαλής του οπτικού νεύρου, δηλαδή για **θηλίτιδα**. Το οίδημα είναι ήπιο, χωρίς αιμορραγίες και εντοπίζεται στο κροταφικό τμήμα του οπτικού δίσκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η βυθοσκόπηση είναι φυσιολογική («ο ασθενής δεν βλέπει τίποτα και ο γιατρός δεν βλέπει τίποτα») τότε πρέπει να διευκρινιστεί αν πρόκειται για **οπισθοβληθική νευρίτιδα**, δηλαδή για προσβολή του οπτικού νεύρου χωρίς συμμετοχή της θηλής.⁶

Επιπρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική προσέγγιση της οπτικής νευρίτιδας είναι οι παρακάτω.⁵

Η **MRI των οφθαλμικών κόγχων** με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (gadolinium) και με τεχνική καταστολής λίπους (fat suppression) δείχνει διόγκωση και εμπλουτισμό του οπτικού νεύρου (εικόνα 1). Η τεχνική αυτή είναι επίσης χρήσιμη για τη διάκριση της οπτικής νευρίτιδας από την οπτική περινευρίτιδα.

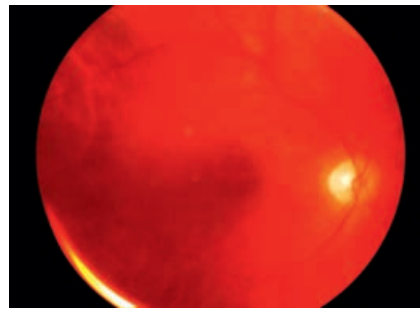
Τα **Οπτικά Προκλητά Δυναμικά** (Visual Evoked Potentials – VEP) μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμα σε περιπτώσεις στις οποίες αμφισβητείται η οξεία απομυελινωτική οπτική νευρίτιδα. Παθολογικά ευρήματα (αύξηση του λανθάνοντα χρόνου και ελάττωση του δυναμικού) είναι συμβατά με απομυελίνωση του προσαγωγού σκέλους της οπτικής οδού και παρατηρούνται στο 65% των ασθενών με οπτική νευρίτιδα.



Εικόνα 1. MRI των οφθαλμικών κόγχων με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (gadolinium) και με τεχνική καταστολής λίπους (fat suppression) δείχνει διόγκωση και εμπλουτισμό του οπτικού νεύρου.

Ωστόσο τα ΟΠΔ δε συστήνονται ως εξέταση ρουτίνας, ενώ παθολογικά ευρήματα μπορεί να προκύψουν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (πίεση, διήθηση, μη απομυελινωτικού τύπου φλεγμονή του οπτικού νεύρου).

Σε περίπτωση που καμία από τις παραπάνω εξετάσεις δεν οδηγήσει σε βέβαιη διάγνωση επαναλαμβάνεται η βυθοσκόπηση του ασθενούς σε 2 – 4 εβδομάδες οπότε, αν πρόκειται για οπτική νευρίτιδα διαπιστώνεται *ατροφία της οπτικής θηλής* συνήθως στο κροταφικό τμήμα της (εικόνα 2) και η αντίστοιχη παθολογία στην οπτική τομογραφία συνοχής.



Εικόνα 2. Φωτογραφία βυθού δεξιού οφθαλμού στην οποία παρατηρείται ατροφία του οπτικού νεύρου, ιδιαίτερα έκδηλη στο κροταφικό ήμισυ.

Η **Οπτική Τομογραφία Συνοχής** (Optical Coherence Tomography – OCT), είναι μια σχετικά νέα, μη επεμβατική μέθοδος, που προσδιορίζει το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (retinal nerve fiber layer-RNFL). Σε ασθενείς με ιστορικό απομυελινωτικής οπτικής νευρίτιδας ή πολλαπλής σκλήρυνσης (εικόνα 3), ακόμα και χωρίς ιστορικό O.N., έχει αποδειχθεί με μελέτες λήπτυνση της παραπάνω στιβάδας ινών.⁷ Η OCT αποτελεί επίσης μέθοδο εκλογής για την αποκάλυψη *ωχροπάθει-*

Οι παθήσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη διαφορική διάγνωση αναφέρονται παρακάτω, στο τμήμα «Υποξείες Οπτικές Νευροπάθειες». Σε τέτοιες περιπτώσεις προτείνεται ο περαιτέρω έλεγχος με:

Εξετάσεις Αίματος: RPR, Lyme, Bartonella henselae, West Nile Virus, HIV, HSV, ACE

Εξέταση του ENY: με PCR για νόσο Lyme, HSV, WNV

Γενετικός έλεγχος: μιτοχονδριακό DNA για νευροπάθεια Leber

Φθουροαγγειογραφία. ^{3,5}

B. Αιφνίδια απώλεια όρασης μη εξελισσόμενη Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια (ION)

Πρόκειται για τη συχνότερη αιτία οξείας οπτικής νευροπάθειας στους ηλικιωμένους και διακρίνεται στις εξής κατηγορίες:

Πρόσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια, στην οποία προσβάλλεται ο οπτικός δίσκος και η οποία διακρίνεται σε **αρτηριτιδική** (arteritic) και σε **μη αρτηριτιδική** (non arteritic).

Οπίσθια Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια, στην οποία δε συμμετέχει ο οπτικός δίσκος και είναι πολύ πιο σπάνια από την πρόσθια.

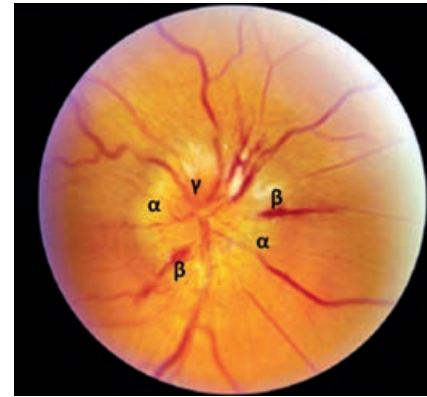
Μη αρτηριτιδική ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (Non Arteritic Ischemic Optic Neuropathy-NAION). Η μη αρτηριτιδική νευροπάθεια είναι μια σχετικά συχνή διαταραχή, που τυπικά εμφανίζεται σε άτομα μέσης ηλικίας ή σε ηλικιωμένους. Προκαλείται από ισχαιμία της κεφαλής του οπτικού νεύρου λόγω απόφραξης των τροφοφόρων αγγείων του, κυρίως των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από οξεία ανώδυνη ετερόπλευρη απώλεια όρασης, συχνά κατά την αφύπνιση.^{4,10}

Οπτικά πεδία: συνήθως παρατηρείται οριζόντια κάτω ημιανοψία, ενώ η οπτική οξύτητα μπορεί να παραμείνει ανεπηρέαστη. Η διαταραχή της όρασης συνήθως είναι μη εξελισσόμενη αλλιά σε ένα ποσοστό 20 - 30% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει προοδευτική εξέλιξη τις πρώτες 10 μέρες (εξελισσόμενη NAION). Μετά την αποδρομή του οιδήματος, μετά από μερικές εβδομάδες, η οπτική οξύτητα μπορεί να βελτιωθεί, αλλιά το έλλειμμα του οπτικού πεδίου συνήθως είναι μόνιμο.^{4,6}

Η βυθοσκόπηση αποκαλύπτει οίδημα του οπτικού δίσκου (διάχυτο ή τμηματικό), που αφορά κυρίως το άνω τμήμα του. Παρατηρείται επίσης υπεραιμία και στένωση των αρτηριολίων καθώς επίσης και γραμμοειδείς αιμορραγίες (εικόνα 4).

Η διάγνωση της NAION είναι κυρίως κλινική. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα τεχνικές ποσοτικής εκτίμησης της μορφολογίας του οπτικού νεύρου για τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με NAION.¹¹ Οι τεχνικές αυτές είναι :

Η **Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT)**, με την οποία, όπως προαναφέρθηκε, υπολογίζεται το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (Retinal Nerve Fibber Layer – RNFL). Στην



Εικόνα 4: Βυθοσκόπηση σε NAION. Παρατηρούνται ασαφопоίηση του περιγράμματος του δίσκου και οίδημα της κεφαλής του οπτικού νεύρου (α), γραμμοειδείς αιμορραγίες (β) και έντονη αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου (γ).

οξεία φάση της NAION παρατηρείται αύξηση του πάχους του RNFL, συμβατή με το οίδημα του οπτικού δίσκου και της θηλής.

Η **Συνεστιακή Βιομικροσκόπηση με Laser (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy – CSLO)**, με την οποία επιτυγχάνεται αντικειμενική εκτίμηση της μορφολογίας της κεφαλής του οπτικού νεύρου και του πάχους της RNFL. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της NAION σε χρόνια φάση.

Η **Πολαρομετρία Σάρωσης με Laser (Scanning Laser Polarimetry – SLP)**, με την οποία εκτιμάται το πάχος της στιβάδας των νευρικών ινών του οπτικού νεύρου.

Αρτηριτιδική ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (Arteritic Ischemic Optic Neuropathy-AION). Το αίτιο είναι η κροταφική (γίγαντοκυτταρική) αρτηρίτιδα (KA), μια αυτοάνοση διαταραχή η οποία εμφανίζεται κατ' αποκλειστικότητα σε άτομα της τρίτης ηλικίας. Εμφανίζεται πολύ σπάνια σε άτομα <60 ετών και πρακτικά δεν εμφανίζεται σε άτομα <50 ετών. Η αυτοάνοση διαταραχή προσβάλλει τον έσω ελαστικό χιτώνα των μέσου και μεγάλου μεγέθους αρτηριών προκαλώντας την απόφραξη του αυλού τους και συμπτώματα ισχαιμίας. Συνηθέστερα προσβάλλονται τα εξωκράνια αγγεία. Αποτελεί οξεία κατάσταση, η οποία αν δε διαγνωστεί και θεραπευτεί εγκαίρως μπορεί ταχέως να εξελιχθεί σε αμφοτερόπλευρη προσβολή των σφθαημάτων.¹²

Η κλινική εικόνα της KA περιλαμβάνει γενικά συμπτώματα (ανορεξία, πυρετός, νυχτερινή εφίδρωση, κακουχία) τα οποία προηγούνται κατά 1 - 2 μήνες της διαταραχής όρασης. Τα ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν: α) αιφνίδια ετερόπλευρη απώλεια όρασης, ορισμένες φορές με μεγάλη ελάττωση της οπτικής οξύτητας (μπορεί να υπάρχει ακόμα και διαταρα-

χή της αντίληψης του φωτός), β) άλγος στον οφθαλμό, στην κεφαλή, στο πρόσωπο ή στον αυχένα, γ) ευαισθησία στην ψηλάφηση και απουσία σφύξεων των επιπολής κροταφικών αρτηριών και σπανιότερα δ) νεκρωτικές εστίες στο τριχωτό της κεφαλής, στη γλώσσα, στο λαιμό ή στα ούλα.

Ορισμένες φορές μπορεί να προηγούνται επεισόδια παροδικής ετερόπλευρης απώλειας όρασης τα οποία μπορεί να εκληφθούν ως καρδιοεμβολικά. Ύπαρξη των επεισοδίων αυτών αποτελεί προγνωστικό δείκτη επικείμενης απώλειας όρασης.¹³

Η βυθοσκόπηση αποκαλύπτει οίδημα του οπτικού δίσκου, που στους περισσότερους ασθενείς προσβάλλει ολόκληρη την κεφαλή του Ο.Ν. και έχει χαρακτηριστική λευκή χροιά «σαν λευκή κιμωλία». Δεν παρατηρείται συμφύση των τριχοειδών, ενώ ανευρίσκονται συχνά φλογοειδείς αιμορραγίες, βαμβάκομορφα εξιδρώματα και ισχαιμία του αμφιβληστροειδή.^{11,14} Η διάγνωση υποστηρίζεται από εργαστηριακά ευρήματα: αιματολογικές εξετάσεις (αυξημένη Τ.Κ.Ε. και CRP), υπερηχογράφημα των κροταφικών αρτηριών και ανεύρεση του χαρακτηριστικού “halo sign”¹⁵ και επιβεβαιώνεται με βιοψία των κροταφικών αρτηριών. Η βιοψία αμφοτέρων των κροταφικών αρτηριών συχνά είναι απαραίτητη.¹⁶

ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΕΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΠΤΙΚΟ ΔΙΣΚΟ

Τα πιο συχνά αίτια είναι η οπισθοβολβική νευρίτιδα και οι πιεστικές βλάβες στο χίασμα. Υποξεία απώλεια όρασης με συνδό άνω κροταφικό τεταρτοκυκλικό ημιανοπτικό έλλειμμα στον υγιή οφθαλμό (πίεση αγκύλης Wilbrand) δηλώνουν πιεστική βλάβη στο χίασμα.

Η *διαφορική διάγνωση οπτικής νευρίτιδας από ωχροπάθεια* είναι το κυριότερο πρόβλημα στην εκτίμηση της ετερόπλευρης απώλειας όρασης στις περιπτώσεις που η βυθοσκόπηση είναι φυσιολογική (οπτικός δίσκος και ωχρά κηλίδα). Στην ωχροπάθεια συνήθως υπάρχει απώλεια όρασης με παραμόρφωση των αντικειμένων και η όραση αργεί να επανέλθει μετά από έκθεση σε έντονο φως, χαρακτηριστικά που δεν υπάρχουν στην οπτική νευρίτιδα. Πόνος στο βολβό και ιδιαίτερα στις οφθαλμικές κινήσεις και διαφυγή της κόρης (κόρη Marcus Gunn) αποτελούν παθογνωμονικά σημεία οπτικής νευρίτιδας. Η «δοκιμασία διαφυγής της κόρης» (swinging flashlight test) είναι πολύ ευαίσθητη στην αποκάλυψη ακόμα και ήπιες βλάβες του οπτικού νεύρου.^{5,16}

Η **οπίσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια**, που όπως προαναφέρθηκε είναι σπάνια νοσολογική οντότητα, μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (χωρίς προσβολή της οπτικής θηλής) ή βαριάς παρατεταμένης υπότασης (π.χ. κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης), καρδιακής ανακοπής ή μεγάλης αιμορραγίας, συχνά σε ασθενείς με αναιμία. Είναι μια διάγνωση που τίθεται εξ' αποκλεισμού και με μεγάλη προσοχή. Η απώλεια όρασης εί-

ναι συνήθως μεγάλου βαθμού και όχι σπάνια αμφοτερόπλευρη.⁴

ΥΠΟΞΕΙΕΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Σε αυτή την κατηγορία των παθήσεων η απώλεια της όρασης επιδεινώνεται προοδευτικά σε χρονικό διάστημα ημερών ή μηνών και οφείλεται συνήθως σε πιεστικές βλάβες οι οποίες τυπικά προκαλούν βραδεία προοδευτική και όχι οξεία απώλεια όρασης. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις το σύμπτωμα γίνεται αιφνίδια αντιληπτό από τον ασθενή, ενώ άλλοτε μπορεί να παρουσιασθεί οξεία μείωση της όρασης εξαιτίας ταχείας επέκτασης της μάζας, όπως σε αποπληξία της υπόφυσης ή σε ρήξη ανευρύσματος.

Οι κυριότερες αιτίες που μπορούν να προκαλέσουν οπτική νευροπάθεια υποξείας έναρξης, με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη προσβολή του οπτικού νεύρου παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Συνοπτικά ένας αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με ετερόπλευρη απώλεια όρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΕΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οίδημα Οπτικού Δίσκου (Papilledema)

Το αμφοτερόπλευρο οίδημα του οπτικού δίσκου προκαλείται συνηθέστερα από *αυξημένη ενδοκράνια πίεση* και μπορεί να είναι ασύμμετρο λόγω ανατομικών διαφορών στα μηνιγγικά περιβλήματα του ενδοκράνιου τμήματος των δύο οπτικών νεύρων. Άλλες συνήθεις αιτίες αμφοτερόπλευρου οιδήματος είναι η *διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια* και η *κακοήθης αρτηριακή υπέρταση*. Στην οξεία φάση του παρατηρείται συχνά εξεσημασμένο οίδημα του οπτικού δίσκου το οποίο δε συνοδεύεται ωστόσο από αντίστοιχες βαρύτητας διαταραχή της οπτικής οξύτητας, ή μπορεί να εμφανίζεται παροδικό θάμβος όρασης σε δοκιμασία Valsava. (χαρακτηριστικό σύμπτωμα για το οίδημα από στάση).^{3,4,6}

Αν η αυξημένη ενδοκράνια πίεση παραμείνει χωρίς θεραπεία, τελικά θα προκληθεί βλάβη των νευραξόνων του οπτικού νεύρου και θα αναπτυχθούν ελλείμματα στα οπτικά πεδία, ενώ το οίδημα θα υποχωρήσει και ο δίσκος θα αποκτήσει ωχρή, ατροφική χροιά.

Οπτικά πεδία. Κατά την εξέταση των οπτικών πεδίων παρατηρείται διεύρυνση της τυφλής κηλίδας, γεγονός που βοηθά στη διαφορική διάγνωση του οιδήματος λόγω πίεσης του οπτικού νεύρου από αυτό που οφείλεται σε βλάβη του από άλλη αιτία (απομυελίνωση, ισχαιμία, τοξική βλάβη) και στο οποίο παρατηρούνται κεντρικά ή παρακεντρικά σκοτώματα.

Βυθοσκόπηση: ο οπτικός δίσκος εμφανίζει υπεραιμία, ασαφопоίνηση των ορίων του και απώλεια των φλεβικών σφύξεων. Αργότερα αναπτύσσονται αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή, ανύψωση του οπτικού δίσκου και βαμβάκομορφα εξιδρώματα και τελικά ατροφία και ωχρότητα του δίσκου. Αξίζει να ση-

Πίνακας 3: Αιτίες υποξείας έναρξης οπτικής νευροπάθειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι λοιμώδους αιτιολογίας νευροπάθειες (και συχνότερα η προκαλούμενη από τη *Bartonella henselae*) συνοδεύονται συχνά και από αμφιβληστροειδοπάθεια (neuroretinitis), οπότε στη βυθοσκόπηση συνυπάρχουν το οίδημα του οπτικού δίσκου και εξιδρώματα της ωχράς κηλίδας.

Φλεγμονώδεις νόσοι	<ul style="list-style-type: none"> • Νευροσαρκοείδωση • Ερυθματώδης Λύκος • Σύνδρομο Sjögren
Λοιμώδεις Νόσοι	<ul style="list-style-type: none"> • Παραρρινοκοιλίτιδα • Νόσος εξ' ονύχων γαλής (<i>Bartonella henselae</i>) • Νευροσφιίλη (<i>Treponema pallidum</i>) • Νόσος του Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>) • Λοίμωξη HIV και ευκαιριακές λοιμώξεις (τοξοπλάσμωση, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, λοίμωξη από κρυπτόκοκκο)
Πιεστικές Βλάβες	<ul style="list-style-type: none"> • Βληννοκήλη παραρρινίων κόλπων • Μηνιγγίωμα του ελίπτρου του Οπτικού Νεύρου • Μηνιγγίωμα της βάσης του κρανίου • Ινώδης Δυσπλασία (οστικές εξεργασίες που πιέζουν το Ο.Ν.) • Διόγκωση οφθαλμικών μυών (π.χ. θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια) • Ανευρύσματα • Κοκκιωμάτωση Wegener
Νεοπλασίες	<ul style="list-style-type: none"> • Γλιώμα Οπτικού Νεύρου (Νευρινωμάτωση τύπου I) • Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα Οπτικού Νεύρου • Κρανιοφαρυγγίωμα • Λέμφωμα • Λευχαιμία • Καρκινωμάτωση των μηνίγγων • Μεταστάσεις στο Οπτικό Νεύρο ή στο Οπτικό Χίασμα • Όγκος υπόφυσης – αποπληξία υπόφυσης
Κληρονομικές Νόσοι	<ul style="list-style-type: none"> • Οπτική ατροφία του Leber • Επικρατητική Νεανική Οπτική Ατροφία

μειωθεί ότι βυθοσκοπική εικόνα οίδηματος οπτικού δίσκου αναπτύσσεται 24 ώρες μετά από την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.¹¹

Σύνδρομο Foster – Kennedy. Η παρουσία οίδηματος οπτικής θηλής στον έναν οφθαλμό και ατροφία της οπτικής θηλής στον άλλο είναι γνωστή ως σύνδρομο Foster – Kennedy και προκαλείται από όγκους του μετωπιαίου λοβού ή από μηνιγγίωμα του οσφρητικού νεύρου (στην πλευρά της ατροφικής θηλής). Στην πλήρη μορφή του, η οποία απαντάται σπάνια, υπάρχει συνήθως ανοσμία από την πλευρά της ατροφικής θηλής.¹

Παθήσεις με οίδημα οπτικής θηλής και κεφαλαλγία.

Η ύπαρξη κεφαλαλγίας σε ασθενή με αμφοτερόπλευρο οίδημα οπτικής θηλής μπορεί να δηλώνει ορισμένες νοσολογικές οντότητες, οι συνθεότερες από τις οποίες είναι:

Η **Ιδιοπαθής Ενδοκράνια Υπέρταση**, η οποία παρτηρείται συνήθως σε νεαρές υπέρβαρες γυναίκες και δε συνοδεύεται από εστιακή νευρολογική σημειολο-

γία. Ο πόνος περιγράφεται ως αμβλύς ή ως αίσθημα πίεσης και εντοπίζεται ινιακά ή διάχυτα σε όλο το κεφάλι. Σπανιότερα αναφέρονται συμπτώματα όπως ζάλη, θάμβος όρασης, αιμωδία στο πρόσωπο κ.τ.λ.

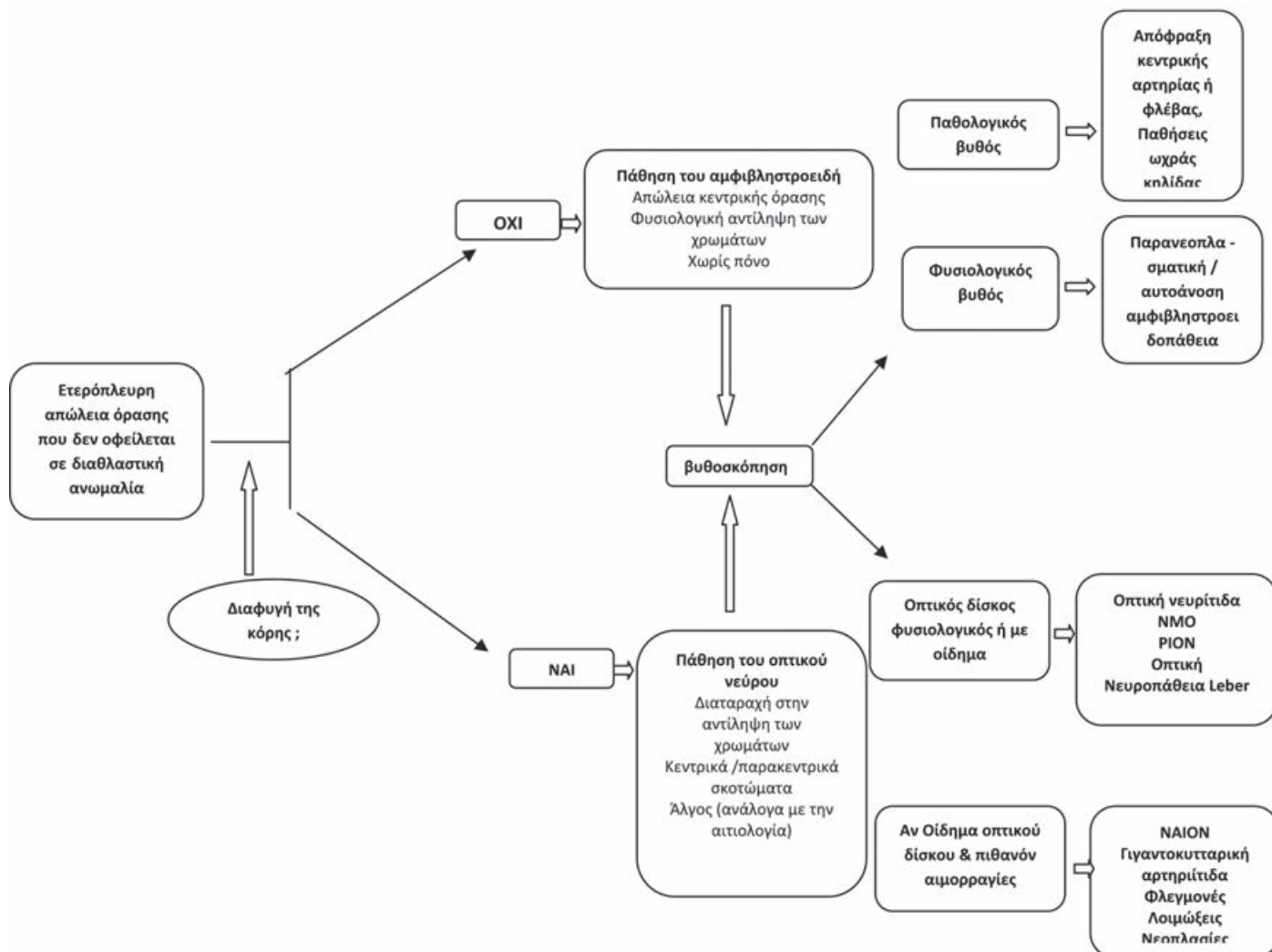
Η **Θρόμβωση Φλεβωδών Κόλπων**, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με μόνα συμπτώματα την κεφαλαλγία και το οίδημα οπτικής θηλής. Μπορεί όμως να συνοδεύεται από θάμβος όρασης, επιληπτικές κρίσεις, εστιακή νευρολογική σημειολογία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης.

Οι **Όγκοι του Οπίσθιου Κρανιακού Βόθρου**, παρουσιάζονται συνθεότερα σε νεαρούς ενήλικες, οι οποίοι συνοδεύονται κατά κανόνα από εστιακή νευρολογική σημειολογία.

Παθήσεις με οίδημα οπτικής θηλής χωρίς κεφαλαλγία.

Οι παθήσεις οι οποίες αναφέρονται στην επόμενη ενότητα («Αμφοτερόπλευρες Νευροπάθειες με Φυσιολογικό Οπτικό Δίσκο») παρουσιάζουν καθώς εξελίσσονται, οίδημα των οπτικών θηλών χωρίς να συνοδεύονται από κεφαλαλγία.

Σχήμα 1 : Διαγνωστικός αλγόριθμος για ασθενή με ετερόπλευρη απώλεια όρασης.



ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΕΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΠΤΙΚΟ ΔΙΣΚΟ

Κάποιες οπτικές νευροπάθειες μπορεί στα αρχικά στάδια της νόσου να παρουσιάζουν φυσιολογική οφθαλμοσκοπική εικόνα, παρά την διαταραχή της όρασης.

Τοξική Οπτική Νευροπάθεια. Η νευροπάθεια αυτή εμφανίζεται συνήθως σε χρόνιους αλκοολικούς,^{1,3} καπνιστές και υποσιτισμένους ασθενείς και οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης Β12 και φολλικού οξέος. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται συνήθως ως “tobacco – alcohol amblyopia”. Η διαταραχή της όρασης αφορά και τους δύο οφθαλμούς, ξεκινά υποξέως και εξελίσσεται σε μερικές μέρες (ως 2 εβδομάδες). Στην κλινική εξέταση αναδεικνύονται αμφοτερόπλευρα, σχετικά συμμετρικά κεντρικά σκοτώματα που περιλαμβάνουν την ωχρά κηλίδα και το θηλαιοχωρικό δεμάτιο. Τα περιφερικά τμήματα των οπτικών πεδίων παραμέ-

νουν ανέπαφα. Στα αρχικά στάδια της νόσου η βυθοσκόπηση μπορεί να είναι τελείως φυσιολογική ή να αναδείξει ήπιο οίδημα του οπτικού δίσκου.¹¹

Επίσης ορισμένα φάρμακα και τοξίνες έχουν ενοχοποιηθεί για νευροπάθεια του οπτικού νεύρου, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Κληρονομική Οπτική Νευροπάθεια του Leber.

Η νόσος αυτή εκδηλώνεται στους περισσότερους ασθενείς στη νεαρή ενήλικη ζωή (18 – 25 ετών). Η απώλεια της όρασης ξεκινά συνήθως ύπουλα και παρουσιάζει υποξεία εξέλιξη, μπορεί όμως να ξεκινήσει αιφνίδια συνοδευόμενη από άλγος στον οφθαλμό ή στο μέτωπο, θυμίζοντας την οπισθοβολβική νευρίτιδα. Η έναρξη μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Στην πρώτη περίπτωση το δεύτερο μάτι προσβάλλεται μετά από μερικές εβδομάδες ή μήνες. Αρχικά προσβάλλεται η κεντρική όραση (κεντρικά σκοτώματα), ενώ στη συνέχεια προστίθεται περιορισμός των οπτικών πεδίων. Υπάρχει επίσης διαταραχή στην

Πίνακας 4: Φάρμακα και τοξίνες που σχετίζονται με την εκδήλωση οπτικής νευροπάθειας

ΑΙΤΙΟ	ΣΗΜΕΙΟ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ	ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	ΠΡΟΓΝΩΣΗ
Φάρμακα			
Εθαμβουτόλη	Οπισθοβολβική νευρίτιδα ή προσβολή του χιάσματος	Δοσοεξαρτώμενη αμφοτερόπλευρη ύπουλη έναρξη στην οξεία φάση ο οπτικός δίσκος συχνά φυσιολογικός	βελτίωση με τη διακοπή του φαρμάκου όχι πάντοτε πλήρης αποκατάσταση
Λινεζολίδη	Θηλίτιδα ή οπισθοβολβική νευρίτιδα	σε μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου αμφοτερόπλευρη στην οξεία φάση ο οπτικός δίσκος συχνά φυσιολογικός ή με οίδημα	βελτίωση με τη διακοπή του φαρμάκου
Δισουλφιράμη	Συνήθως θηλίτιδα	Αμφοτερόπλευρη στην οξεία φάση οίδημα οπτικού δίσκου αμφοτερόπλευρα	αποκατάσταση με τη διακοπή του φαρμάκου
Κυκλοσπορίνη Tacrolimus	Συνήθως θηλίτιδα	Αμφοτερόπλευρη στην οξεία φάση οίδημα και ωχρότητα οπτικού δίσκου αμφοτερόπλευρα	μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης
Σισπλατίνη Καρβοπλατίνη Βινκριστίνη	Ποικίλες επιδράσεις	στην οξεία φάση ο οπτικός δίσκος συχνά φυσιολογικός ή με οίδημα ή με ωχρότητα	μερική αποκατάσταση με τη διακοπή του φαρμάκου
Ταμοξιφαίνη	Θηλίτιδα ή οπισθοβολβική νευρίτιδα	αμφοτερόπλευρο οίδημα οπτικού δίσκου και προϊούσα ατροφία	αποκατάσταση με τη διακοπή του φαρμάκου
Βιγκαμπατρίνη	Θηλίτιδα και οπισθοβολβική νευρίτιδα	αθροιστική & δοσοεξαρτώμενη δράση ήπια διάχυτη ατροφία του οπτικού νεύρου και του RNFL	μη αναστρέψιμη απώλεια όρασης, ακόμα και με τη διακοπή του φαρμάκου
Αμιωδαρόνη	Συνήθως θηλίτιδα	οξεία ετερόπλευρη νευροπάθεια, τύπου NAION ή ύπουλη αμφοτερόπλευρη, βραδείας εξέλιξης παρατεταμένη εξοίδηση του δίσκου	Ποικίλη
Σιδηναφινίλη	Θηλίτιδα, σπανίως Οπισθοβολβική Νευρίτιδα	συνήθως προκαλεί NAION σπανίως μπορεί να προκαλέσει PION	Επανεπιλημμένες προσβολές, ανάλογα με τη συχνότητα χρήσης του φαρμάκου.
Τοξίνες			
Μεθανόλη	Νευροτοξική δράση, στο	Στην οξεία φάση: αμφοτερόπλευρα υπεραϊμία και οίδημα του οπτικού δίσκου με ή χωρίς οίδημα του αμφιβληστροειδή	Φτωχή πρόγνωση
Τολουένιο	Οπισθοβολβική οπτική νευροπάθεια	Στην οξεία φάση φυσιολογικός οπτικός δίσκος	Σταδιακή απώλεια όρασης, εξεσημασμένη σε παρατεταμένη έκθεση
Διαλύτες	Ποικίλη	Δοσοεξαρτώμενη στην οξεία φάση ο οπτικός δίσκος συχνά φυσιολογικός ή με οίδημα ή με ωχρότητα	Διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων Ασυνήθιστη η βαριά έκπτωση οπτικής οξύτητας
Μόλυβδος	Οπισθοβολβική οπτική νευροπάθεια	Στην οξεία φάση φυσιολογικός οπτικός δίσκος	Ποικίλη, εξαρτάται από τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας

αντίληψη των χρωμάτων. Η βυθοσκόπηση αποκαλύπτεται αρχικά φυσιολογική ή με οίδημα και υπεραϊμία του δίσκου και αργότερα ατροφία.

Άλλες σπανιότερες καταστάσεις στις οποίες μπορεί να υπάρχει αμφοτερόπλευρη προσβολή των οπτικών νεύρων με φυσιολογικό οπτικό δίσκο είναι η ναιμία, το σύνδρομο υπεργλοιότητας, το σύνδρομο Pickwick και η οπτική νευρίτιδα στα παιδιά.

Από την παραπάνω προσέγγιση, γίνεται κατανοητό ότι το ιστορικό και η κλινική εικόνα με ευκολία κατευθύνουν στη διάγνωση της οπτικής νευροπάθειας. Επιπρόσθετες σημαντικές πληροφορίες ως προς τον τρόπο εγκατάστασης και εξέλιξης της απώλειας όρασης μπορεί να περιορίσουν μια εκτεταμένη διαφορική διάγνωση και να οδηγήσουν σε στοχευμένη διερεύνηση της υποκείμενης αιτίας της οπτικής νευροπάθειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Disturbances of Vision. In Ropper AH, Samuels MA.. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th Edition, New York: McGraw Hill. 2009; p. 225 – 247.
- Μυλωνάς Ι, Ηλιόπουλος Ι. Η διαφορική διάγνωση της απώλειας της όρασης. Νευρολογία. 1995;4: 5-9.
- Prasad S, Volpe NJ and Balcer LJ. Approach to optic Neuropathies – A clinical update. The Neurologist. 2010;16: 23–34.
- Purvis V & Kawasaki A. Neuro – ophthalmic Emergencies for the Neurologist. The Neurologist 2005;11(4): 195–230.
- Balcer L. Optic Neuritis. N Engl J Med 2006; 354:1273-80.
- Visual Pathways. In: Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2007; p. 131 – 168.
- Zaveri MS, Conger A, Salter A, et al. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis. Arch Neurol. 2008;65(7):924-8.
- Morrow and Wingerchuk. Neuromyelitis Optica. J Neuro-Ophthalmol. 2012;32:154-166.
- Kidd, D., Burton, B., Plant, G. T. & Graham, E. M. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Brain. 2003;126:276–284.
- Arnold AC. Pathogenesis of non aretritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol. 2003; 23:157–163.
- O'Neil E, Danesh – Meyer HV, Connell PP, et al. The optic nerve head in acquired optic neuropathies. Nat. Rev. Neurol. 2010;6:221–236.
- Weyand C, Goronzy J. Mechanisms of disease: medium and large vessel vasculitis. N. Engl. J Med. 2003; 347:160–169.
- Gonzalez – Guy MA, Garcia - Porrua C, Llorca J et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 1612 patients. Medicine. 2001;79:283–292.
- Hayreh, S. S. Anterior ischaemic optic neuropathy. II. Fundus on ophthalmoscopy and fluorescein angiography. Br. J. Ophthalmol. 1974;58:964–980.
- Tsvigoulis G, Heliopoulos I, Vadikolias K, Patousi A, Giatromanolaki A, Sivridis E, Piperidou C. Ultrasound findings in giant-cell arteritis. Neurology. 2010;75(16):67-8.
- Hall JK, Volpe N, Galetta SL. et al. The role of unilateral temporal artery biopsy. Ophthalmology. 2003;110:543 -548.
- Prasad S, Galetta S. Approach to the patient with acute monocular visual loss. Neurology: Clinical Practice. 2012;2(1):14–23.
- Kerrison, J. B. Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. Ophthalmol Clin North Am. 2004;17:481–488.
- Li J, Tripathi, RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. Drug Saf. 2008;31:127–141.
- Hayreh, S. S. Erectile dysfunction drugs and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: is there a cause and effect relationship? J Neuroophthalmol. 2005;25:295–298.

Προσεγγίζοντας τις κληρονομικές αταξίες

Κούτσας Γεώργιος, Πάνας Μάριος

Μονάδα Νευρογενετικής, Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Οι κληρονομικές αταξίες είναι σπάνια νοσήματα με μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να δώσει πρακτικές κατευθύνσεις στον κλινικό νευρολόγο που θα τον διευκολύνουν στον εντοπισμό μιας πιθανής κληρονομικής αταξίας και στην επαρκή διερεύνησή της με βάση τις νεότερες διεθνείς διαγνωστικές κατευθύνσεις, αλλά και πιο ειδικά δεδομένα για τον Ελληνικό πληθυσμό. Αναπτύσσεται αρχικά μια γενική προσέγγιση στον αταξικό ασθενή και αναλύονται τα ειδικά κλινικά χαρακτηριστικά που θέτουν την υποψία μιας κληρονομικής αταξίας, με ειδική μνεία στον σποραδικό ασθενή που αποτελεί συχνά διαγνωστικό πρόβλημα. Στη συνέχεια γίνεται μια περιληπτική αναφορά στις αυτοσωμικές υπολειπόμενες, αυτοσωμικές επικρατητικές, φυλοσύνδετες και μιτοχονδριακές αταξίες, εστιάζοντας στα κλινικά εκείνα χαρακτηριστικά που έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία. Τέλος, προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενών με βραδείας εκτάστασης παρεγκεφαλιδική αταξία.

Λέξεις κλειδιά: κληρονομικές αταξίες, αυτοσωμικές επικρατητικές παρεγκεφαλιδικές αταξίες, αυτοσωμικές υπολειπόμενες παρεγκεφαλιδικές αταξίες, αταξία Friedreich, SCA

Approaching the hereditary ataxias

Koutsis G., Panas M.

Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Hereditary ataxias are rare disorders characterized by significant clinical and genetic heterogeneity that can pose a diagnostic challenge. The present paper aims to provide practical guidance to clinical neurologists that may assist them in identifying potential heredoataxias and investigating them according to the latest international guidelines, but also recent data from the study of the Greek population. A general approach to the ataxic patient is initially presented, analyzing specifically any clinical features that may lead one to suspect a hereditary cause and focusing on the sporadic patient, who often poses a diagnostic challenge. A brief outline of the autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked and mitochondrial hereditary ataxias follows, focusing on clinical features of diagnostic importance. Finally, a diagnostic algorithm is proposed for patients with slowly progressive cerebellar ataxia.

Keywords: hereditary ataxia, autosomal dominant cerebellar ataxia, autosomal recessive cerebellar ataxia, Friedreich's ataxia, SCA

Εισαγωγή

Οι κληρονομικές αταξίες είναι σπάνια νοσήματα με μεγάλη κλινική και γενετική ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό πρόβλημα για τον κλινικό νευρολόγο. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται γενετικά νοσήματα στα οποία η εκφύλιση της παρεγκεφαλίδας και ενίοτε του στελέχους ή των οπισθίων δεσμών αποτελούν το προεξάρχον κλινικό χαρακτηριστικό. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι αμιγείς κληρονομικές αταξίες είναι ιδιαίτερα σπάνιες και ότι στις περισσότερες περιπτώσεις προσβάλλονται σε μικρότερο βαθμό και άλλα λειτουργικά συστήματα εντός

ή και εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος [1].

Στο σύνολο τους οι κληρονομικές αταξίες δεν φαίνεται να ξεπερνούν σε συχνότητα το 1/10.000 στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς [1]. Ως μέτρο σύγκρισης παραθέτουμε τον επιπολασμό της μυοτονικής δυστροφίας, ο οποίος υπολογίζεται στο 1/8.000 [2]. Δηλαδή, όλοι μαζί οι γενετικοί τύποι κληρονομικών αταξιών που ξεπερνούν τους 100, είναι σπανιότεροι από μια αρκετά σπάνια κληρονομική μυϊκή δυστροφία. Συνέπεια αυτού είναι ότι ο μέσος νευρολόγος δεν τίθεται συχνά προ του διαγνωστικού διλήμματος που γεννά η υποψία μιας κληρονομικής αταξίας. Σκοπός

του παρόντος άρθρου είναι να δώσει πρακτικές κατευθύνσεις στον κλινικό νευρολόγο που θα τον διευκολύνουν να εντοπίσει μια πιθανή κληρονομική αταξία μέσα στο σύνολο των αταξικών ασθενών και να τη διερευνήσει επαρκώς με βάση τόσο τις νεότερες διεθνείς διαγνωστικές κατευθύνσεις, όσο και πιο ειδικά δεδομένα που πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί από τη μελέτη του Ελληνικού πληθυσμού [3,4].

Γενική προσέγγιση του αταξικού ασθενή

Η επιτυχημένη διάγνωση του αταξικού ασθενή απαιτεί, ίσως περισσότερο απ' ό,τι σε άλλα νευρολογικά νοσήματα, μια συστηματική διαγνωστική προσέγγιση που κατ' αρχήν βασίζεται σε μια κλινικά χρήσιμη ταξινόμηση [1]. Η ταξινόμηση αυτή γίνεται με βάση την ηλικία έναρξης της νόσου, τον τρόπο εγκατάστασής της και την κληρονομικότητα. Χωρίζονται έτσι οι αταξίες σε πρώιμης έναρξης (<25 έτη) και όψιμης έναρξης (>25 έτη), σε οξείας, υποξείας ή βραδείας εγκατάστασης και τέλος σε επίκτητες ή κληρονομικές, μολονότι το τελευταίο στοιχείο συχνά δύσκολα μπορεί να αποσαφηνισθεί από το ιστορικό (πίνακας 1).

Σε γενικές γραμμές, αταξίες οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι σχεδόν πάντα επίκτητες. Εξαιρεση αποτελούν μόνο οι πολύ σπάνιες κληρονομικές επεισοδικές αταξίες και ορισμένες μεταβολικές αταξίες της πρώτης παιδικής ηλικίας που μπορούν να εγκατασταθούν οξέως. Από τις αταξίες με βραδεία εγκατάσταση, όσες έχουν πρώιμη έναρξη είναι σχεδόν πάντα κληρονομικής αιτιολογίας, ενώ όσες έχουν όψιμη έναρξη είναι πιο συχνά επίκτητες, μολονότι κάποιες μπορεί να είναι και κληρονομικές (συνήθως επικρατητικές) [1].

Στη πλειονότητα των περιπτώσεων, οι επίκτητες αταξίες μπορούν να διαγνωσθούν επιτυχώς από τα ειδικά κλινικά τους χαρακτηριστικά και έναν πρώτο παρακλινικό έλεγχο (μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, εξέταση ENY, γενικές βιοχημικές, αιματολογικές και ανοσολογικές εξετάσεις). Σε σπανιότερες περιπτώσεις απαιτείται πιο ειδικός παρακλινικός έλεγχος, όπως για παράδειγμα στις παρανεοπλασματικές αταξίες, στην αταξία οφειλόμενη σε ανεπάρκεια βιταμίνης E, στην αταξία που σχετίζεται με δυσανεξία στη γλυκίνη ή στην αταξία που σχετίζεται με anti-GAD αντισώματα [1,5].

Σε κάποιες περιπτώσεις, ο παρακλινικός έλεγχος μιας επίκτητης αταξίας αναδεικνύει μόνο μη ειδικά ευρήματα (π.χ. παρεγκεφαλιδική ατροφία). Χαρακτηριστικά παραδείγματα μπορεί να είναι η παρεγκεφαλιδική μορφή της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων και η ιδιοπαθής παρεγκεφαλιδική αταξία όψιμης έναρξης. Στις περιπτώσεις αυτές δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα μιας κληρονομικής αταξίας που όμως παρουσιάζεται ως σποραδικό περιστατικό [5]. Είναι άπληστε κλινικά διαπιστωμένο ότι τέτοια περιστατικά παραπέμπονται συχνά για γενετικό έλεγχο. Πότε όμως αλήθεια οφείλουμε να έχουμε ισχυρή υποψία για μια κληρονομική αταξία;

Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής αταξίας

Μια σειρά στοιχείων από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς μπορούν να οδηγήσουν τον κλινικό στην υποψία της γενετικής φύσης μιας αταξίας. Πρώτον, η παρουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται με μεγάλη προσοχή και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην περίπτωση επικρατητικής αταξίας, τις περισσότερες φορές διαπιστώνεται ότι νοσούν άτομα σε κάθε γενιά, υπάρχει δηλαδή κάθετη κληρονομικότητα. Στην περίπτωση υπολειπόμενης αταξίας, μπορεί κανείς να διαπιστώσει άνω του ενός πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα). Ωστόσο, σε μικρές οικογένειες αυτή η πληροφορία συχνά λείπει. Δεύτερον, η σαφής παρουσία συγγένειας εξ' αίματος στους γονείς, δεδομένου ότι η ενδογαμία αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης υπολειπόμενων νοσημάτων. Επίσης, η έμμεση ένδειξη ότι μπορεί να υπάρχει μακρινή συγγένεια εξ' αίματος στους γονείς είναι σημαντική. Όταν μητέρα και πατέρας κατάγονται από την ίδια ή κοντινές περιοχές αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης υπολειπόμενων αταξιών. Τρίτον, η παρουσία μιας βραδέως επιδεινούμενης αταξίας με έναρξη πριν τα 25 έτη. Αυτή παραπέμπει συνήθως σε κάποιο υπολειπόμενο νόσημα. Τέλος, η κλινική εικόνα μιας βραδέως επιδεινούμενης παρεγκεφαλιδικής και αισθητικής αταξίας με καταργημένα τενόντια, σημείο Babinski, σκολίωση και κοιλοποδία, η οποία, ανεξαρτήτως άλλων δεδομένων, οφείλει να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη στην αταξία Friedreich, τη συχνότερη κληρονομική αταξία.

Από τα παραπάνω μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η παρουσία οικογενειακού ιστορικού δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για να υποψιαστεί κανείς μια κληρονομική αταξία, γεγονός που οδηγεί στο πρόβλημα του σποραδικού ασθενή.

Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Η απουσία οικογενειακού ιστορικού δεν αποκλείει την παρουσία μιας κληρονομικής αταξίας. Οι λόγοι είναι πολλοί και χρήσιμο είναι να τους απαριθμήσουμε περιληπτικά. Πρώτον, μπορεί να μην είναι σαφείς οι πληροφορίες ή να μην υπάρχουν πληροφορίες για το οικογενειακό ιστορικό ή να υφίσταται ψευδής πατρότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχουμε ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Δεύτερον, σε μικρές οικογένειες, όπως προαναφέρθηκε, οι υπολειπόμενες αταξίες μπορεί να εμφανίζονται ως σποραδικές. Τρίτον, οι επικρατητικές αταξίες μπορούν σπάνια να εμφανισθούν de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλάξης). Τέταρτον, σε αταξίες όψιμης έναρξης, ενδέχεται οι φορείς του παθολογικού γονιδίου να μην προλαβαίνουν να νοσήσουν και να αποβιώσουν λόγω κάποιας άλλης πάθησης. Τέλος, σε περιπτώσεις κληρονομικών αταξιών που οφείλονται σε δυναμικές μεταλλάξεις (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων) στις οποίες παρατηρείται έντονα το φαινόμενο της επίσπευ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των παρεγκεφαλιδικών αταξιών με βάση την ηλικία έναρξης, τον τρόπο εγκατάστασης και την κληρονομικότητα. Γενικά ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός και σημειώνονται μόνο οι σημαντικότερες ή συχνότερες από τις αταξίες.

Ηλικία έναρξης	Εγκατάσταση-πορεία		
	Οξεία εγκατάσταση με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία	Υποξεία εγκατάσταση με ή χωρίς προοδευτική επιδείνωση	Βραδεία εγκατάσταση με προοδευτική επιδείνωση
Πρώιμη έναρξη (<25 έτη)		Επίκτιτες	
	Ιογενής παρεγκεφαλίτιδα, ADEM, αγγειακά επεισόδια, οξεία φαρμακευτική τοξικότητα, σύνδρομο Miller-Fisher, ημικρανία βασικής	Όγκοι οπισθίου βόθρου (πρωτοπαθείς), αγγειακές δυσπλασίες, διαλείπουσα ΣΚΠ, SSPE, παρεγκεφαλιδικό απόστημα, σύνδρομο οψόκλιου-μυόκλιου	Χρόνια φαρμακευτική τοξικότητα, Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα
		Κληρονομικές	
	Αυτοσωμικές επικρατείς Επεισοδικές αταξίες (EA1-7) Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Εγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού		Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Αταξία Friedreich AT, AOA1, AOA2, ARSACS Μεταβολικές αταξίες (AVED, νόσος Refsum, χολεστανόλωση, αβηταίλιο-πρωτεΐναιμία, νόσος Wilson) Φυλοσύνδετες Αδρενολευκοδυστροφία Μιτοχονδριακές Οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο POLG Αυτοσωμικές επικρατείς Σπάνια, π.χ. SCA7
Όψιμη έναρξη (>25 έτη)	Οξεία εγκατάσταση με ή χωρίς διαλείπουσα πορεία	Υποξεία εγκατάσταση με ή χωρίς προοδευτική επιδείνωση	Βραδεία εγκατάσταση με προοδευτική επιδείνωση
		Επίκτιτες	
	Αγγειακά επεισόδια, οξεία φαρμακευτική τοξικότητα, τραύμα-υποξαιμία-θερμοπληξία, εγκεφαλοπάθεια Wernicke, σύνδρομο Miller Fisher	Διαλείπουσα ΣΚΠ, όγκοι οπισθίου βόθρου (δευτεροπαθείς), αγγειακές δυσπλασίες, παρανεοπλασματική παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, φλεγμονώδη νοσήματα- αγγειίτιδες, παρεγκεφαλιδικό απόστημα, HIV, νόσος Whipple, σποραδική Jacob-Creutzfeld, εγκεφαλοπάθεια Hashimoto	Πρωτοπαθώς προϊούσα ΣΚΠ, χρόνια φαρμακευτική τοξικότητα, δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα, ένδοια βιταμίνης E ή B12, επιπολής σιδήρωση, αταξία σχετιζόμενη με δυσανεξία στη γλυουτένη, αταξία με anti-GAD, υποθυρεοειδισμός, ατροφία πολλαπλών συστημάτων, ιδιοπαθής παρεγκεφαλιδική αταξία οψίμου ενάρξεως
		Κληρονομικές	
			Αυτοσωμικές επικρατείς Τύπου I (SCA1,2,3,17 κ.α.) Τύπου II (SCA7) Τύπου III (SCA6 κ.α.) Φυλοσύνδετες FXTAS Μιτοχονδριακές Σπάνια, π.χ. οφειλόμενες σε μεταλλάξεις στο γονίδιο POLG Αυτοσωμικές υπολειπόμενες Σπάνια, π.χ. αταξία Friedreich οψίμου ενάρξεως
<p>ΣΚΠ: σκλήρυνση κατά πλάκας, ADEM: acute disseminated encephalomyelitis (οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα), SSPE: subacute sclerosing panencephalitis (υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα), AT: αταξία τηλαγγειεκτασία, AOA1: αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1, AOA2: αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2, ARSACS: autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (αυτοσωμική υπολειπόμενη σπαστική αταξία του Charlevoix-Saguenay), AVED: ataxia with vitamin E deficiency (αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E), SCA: spinocerebellar ataxia,</p>			

σος, ενδέχεται τα τέκνα να νοσήσουν πριν εμφανιστεί η νόσος στους γονείς (π.χ. SCA7). Ένας γενικός κανόνας ιδιαίτερα χρήσιμος κλινικά είναι ότι μια σποραδική αταξία με πρώιμη ηλικία έναρξης (25 έτη) συνήθως υποκρύπτει κληρονομικό νόσημα, ενώ μια σποραδική αταξία με όψιμη έναρξη κατά κανόνα οφείλεται σε επίκτητο νόσημα.

Στηριζόμενος στις παραπάνω βασικές αρχές ο κλινικός ιατρός μπορεί να οδηγηθεί στην ισχυρή υποψία μιας κληρονομικής αταξίας. Αν το οικογενειακό ιστορικό δεν δίνει περισσότερες πληροφορίες για τον τρόπο μεταβίβασης της νόσου, τότε η ηλικία έναρξης μπορεί να δώσει κάποιες έμμεσες ενδείξεις ως προς το θέμα αυτό. Σε γενικές γραμμές, κληρονομικές αταξίες με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι υπολειπόμενες, και με έναρξη μετά τα 25 έτη είναι επικρατητικές [1]. Στο σημείο αυτό καλό είναι να αναφερθούμε σύντομα στις πιο σημαντικές κληρονομικές αταξίες, ταξινομώντας τις με βάση τον τρόπο μεταβίβασης και αναδεικνύοντας κάποια κλινικά στοιχεία που μπορεί να τις χαρακτηρίζουν και άρα να μας προσανατολίσουν σωστά στη διάγνωση.

Οι υπολειπόμενες κληρονομικές αταξίες

Οι υπολειπόμενες κληρονομικές αταξίες αποτελούν τη συχνότερη ομάδα κληρονομικών αταξιών με συνολικό επιπολασμό 7/100.000 του γενικού πληθυσμού [6]. Συνήθως είναι επιπλεγμένες αταξίες με προσβολή και άλλων νευρικών και εξω-νευρικών συστημάτων [7]. Η συχνότερη από αυτές είναι η αταξία του Friedreich που αποτελεί στους περισσότερους πληθυσμούς άνω του 50% των υπολειπόμενων αταξιών [8]. Πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό ανέδειξε ότι 51,3% των ασθενών με ισχυρή υποψία υπολειπόμενης κληρονομικής αταξίας έπασχαν από αταξία του Friedreich [4]. Η κλινική της εικόνα συνίσταται σε μια βραδέως επιδεινούμενη αλλήλα βαριά παρεγκεφαλιδική και αισθητική αταξία με καταργημένα τενόντια, σημείο Babinski, σκολίωση και κοιλοποδία με συνήθη ηλικία έναρξης στην εφηβεία και σπάνια μετά το 25^ο έτος. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου δεν αναδεικνύει ιδιαίτερη παρεγκεφαλιδική ατροφία, κάτι που βοηθά διαφοροδογνωστικά. Πρέπει να τονισθεί ότι συχνά προσβάλλεται ο καρδιακός μυς γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε βαριά καρδιοπάθεια. Μπορούν επίσης να εμφανίστουν κώφωση, οπτική ατροφία και σακχαρώδη διαβήτη [7]. Οι ασθενείς είναι συνήθως ομοζυγώτες για μια παθολογική επέκταση επαναλήψεων GAA σε μη-κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου *FXN*. Σπάνια είναι ετεροζυγώτες με επέκταση GAA στο ένα αλληλό και σημειακή μεταλλαγή στο άλλο (σύνθετοι ετεροζυγώτες). Η συχνότητα των φορέων στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1/100, γεγονός με μεγάλη κλινική σημασία διότι σε περιπτώσεις φορέας του ενός γονέα είναι απαραίτητο να ελέγχεται γονιδιακά και ο άλλος γονέας ακόμα και αν δεν υπάρχει κρούσμα ατα-

ξίας Friedreich στο δικό του γενεαλογικό δένδρο [8].

Ένας σημαντικός αριθμός υπολειπόμενων αταξιών είναι μεταβολικής αιτιολογίας και μπορούν να διαγνωσθούν με ειδικές μεταβολικές εξετάσεις χωρίς τη διερεύνηση γονιδιακού ελέγχου. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η κληρονομική αταξία με ανεπάρκεια βιταμίνης E, η νόσος Refsum, η χολεστανόληση, η αβηταλιποπρωτεϊναιμία και η νόσος Wilson (στη σπάνια αταξική της μορφή) [1,7]. Για τη διάγνωση των μεταβολικών αταξιών συστήνεται έλεγχος βιταμίνης E, χολεστανόλης, φυτανικού οξέος και σερουλοπλάσμινης στον ορό, καθώς και ηλεκτροφόρηση λιποπρωτεϊνών ορού και μέτρηση χαλκού ούρων 24ωρου.

Στις περιπτώσεις όπου έχουν αποκλεισθεί με τον ειδικό βιοχημικό έλεγχο οι μεταβολικές αταξίες, αλλήλα και με μοριακό γενετικό έλεγχο η αταξία Friedreich, τότε η διάγνωση αφορά σε μια ομάδα σπάνιων γενετικών αταξιών που επί του παρόντος δεν διερευνώνται μοριακά σε επίπεδο ρουτίνας, τουλάχιστον στη συνήθη Ελληνική πραγματικότητα. Οι σημαντικότερες από αυτές τις αταξίες είναι η αταξία-τηλαγγειεκτασία (AT), η αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1 (AOA1), η αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2 (AOA2) και η σπαστική αταξία του Charlevoix-Saguenay (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay-ARSACS) [1,7,9]. Κλινικά στοιχεία που μπορεί να μας υποψιάσουν για μία από τις παραπάνω διαγνώσεις είναι οι τηλαγγειεκτασίες στον επιπεφυκότα (AT), η αύξηση α-φετοπρωτεΐνης στον ορό (AT, AOA2), η οφθαλμοκινητική απραξία (AT, AOA1, AOA2) και η μικτή εικόνα πυραμιδικής συνδρομής και παρεγκεφαλιδικής αταξίας (ARSACS). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι εικόνα σπαστικής αταξίας μπορεί να εμφανίσει σπάνια και η αταξία Friedreich (όταν είναι όψιμης έναρξης με σχετικά μικρές επεκτάσεις GAA), αλλήλα και κάποιες υπολειπόμενες επιπλεγμένες σπαστικές παραπληγίες (SPG7) [10].

Οι επικρατητικές κληρονομικές αταξίες

Οι επικρατητικές κληρονομικές αταξίες, γνωστές ως spinocerebellar ataxias (SCA), είναι σπανιότερες από τις υπολειπόμενες στους περισσότερους πληθυσμούς (επιπολασμός 1-3/100.000) [11]. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί τουλάχιστον 37 υπο-τύποι των αταξιών αυτών, οι οποίοι αριθμούνται ανάλογα με την χρονολογία γενετικής τυποποίησής τους (SCA1, 2, 3 κοκ μέχρι SCA37). Η σχετική συχνότητα του κάθε γενετικού υπο-τύπου διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό [11,12]. Σε γενικές γραμμές όμως, οι συχνότεροι γενετικοί υπο-τύποι (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7) συνοδικά αντιπροσωπεύουν άνω του 50% όλων των επικρατητικών αταξιών [11,12]. Πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό ανέδειξε ως συχνότερες τις SCA1 και SCA7 με σπανιότερες τις SCA2, SCA6 και SCA17 [4]. Σημειώνεται ότι ο υπο-τύπος SCA3 (νόσος Machado-Joseph), συχνός σε ορισμένους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σπάνι-

ος στην Ελλάδα [4]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι συχνότερες SCA οφείλονται σε δυναμικές μεταλλάξεις (επεκτάσεις τρινουκλεοτιδίων), όπως αναφέρθηκε και για την περίπτωση της αταξίας του Friedreich [11,12].

Η κλινική προσέγγιση των επικρατητικών αταξιών στηρίζεται ακόμα και σήμερα σε μια ταξινόμηση που πρότεινε η Harding το 1982, η οποία τις διακρίνει στις τύπου I (επιπλεγμένες αταξίες χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια-συχνότεροι υπο-τύποι οι SCA1,2,3), τύπου II (επιπλεγμένες αταξίες με αμφιβληστροειδοπάθεια-αποκλειστικός υπο-τύπος η SCA7) και τύπου III (αμιγείς αταξίες-συχνότερος υπο-τύπος ο SCA6) [13]. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική επικάλυψη των φαινοτύπων με αποτέλεσμα να μην μπορεί ο κλινικός να αποκλείσει με βεβαιότητα κάποιον γενετικό υπο-τύπο μόνο από την κλινική εξέταση. Κατ' επέκταση συνήθως ζητάμε τον μοριακό γενετικό έλεγχο των συχνότερων επικρατητικών αταξιών ως SCA panel (που περιλαμβάνει τις SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7) και μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις προχωράμε και σε έλεγχο της SCA17 [3]. Κλινικά στοιχεία που μπορεί να κατευθύνουν πιο στοχευμένα είναι οι αργές σακκάδες (SCA2), η εικόνα Huntington Disease-like (SCA17, DRPLA) και η όψιμη έναρξη (SCA6)[1,12,14].

Φυλοσύνδετες και μιτοχονδριακές κληρονομικές αταξίες

Οι φυλοσύνδετες κληρονομικές αταξίες είναι εξαιρετικά σπάνιες [1]. Η αταξική μορφή της αδρενολευκοδυστροφίας, αν και πολύ σπάνια, μπορεί να διαγνωσθεί με βιοχημικό έλεγχο [1]. Επίσης, το σύνδρομο τρόμου-αταξίας σχετιζόμενο με εύθραυστο X (fragile X tremor-ataxia syndrome-FXTAS), το οποίο παρατηρείται κυρίως σε άρρενες φορείς μικρής επέκτασης (premutation) στο γονίδιο **FMR1**, δε θεωρείται τόσο σπάνιο και καλό είναι να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε όψιμης έναρξης αταξίες, ιδίως αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό νοητικής καθυστέρησης σε άρρενα μέλη [1,5]. Η διάγνωση τίθεται με μοριακό γενετικό έλεγχο της επέκτασης CGG στο γονίδιο **FMR1**.

Οι μιτοχονδριακές αταξίες αποτελούν μια σημαντική, αν και σπάνια, υποομάδα των κληρονομικών αταξιών. Η αταξία μπορεί να προεξάρχει ως σύμπτωμα σε αρκετά μιτοχονδριακά νοσήματα, τόσο συνδρομικά (π.χ. MELAS, MERRF, NARP) όσο και μη-συνδρομικά [15]. Στο σημείο αυτό, καλό είναι να επισημανθεί ότι η κλασική μητρική κληρονομικότητα παρατηρείται μόνο σε μιτοχονδριακές παθήσεις που οφείλονται σε βλάβη του μιτοχονδριακού DNA, ενώ σε περιπτώσεις που η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη κωδικοποιείται από πυρηνικό DNA, η κληρονομικότητα έχει αυτοσωμικό χαρακτήρα. Ίσως η σημαντικότερη κλινικά ομάδα μιτοχονδριακών αταξιών είναι αυτές που οφείλονται σε μεταλλάξεις της μιτοχονδριακής πολυμεράσης POLG (π.χ. mitochondrial recessive ataxia syndrome-MIRAS), η οποία κωδικοποιείται από πυρηνικό γονίδιο [7]. Η

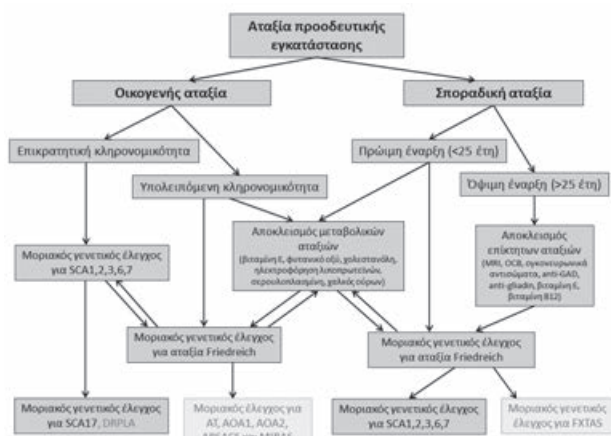
υποψία πιθανής μιτοχονδριακής αταξίας μπορεί να ενισχυθεί από την παρουσία κλινικών ευρημάτων χαρακτηριστικών των μιτοχονδροπαθειών, όπως η μυοπάθεια, η εξωτερική οφθαλμοπληγία, η περιφερική νευροπάθεια, η οπτική ατροφία, η κώφωση, η μυοκλονική επιληψία, οι ενδοκρινοπάθειες κ.α. [15].

Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση των κληρονομικών αταξιών

Στην εικόνα 1 προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την διαγνωστική προσέγγιση του αταξικού ασθενούς. Έχουμε περιοριστεί σε αταξίες με αργή-προοδευτική εγκατάσταση. Ο διαγνωστικός αυτός αλγόριθμος στηρίζεται σε πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από τον Ελληνικό πληθυσμό αλλά και σε πρόσφατες διεθνείς οδηγίες του EFNS [3,4]. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω του χαμηλού αριθμού τέκνων στη σύγχρονη ελληνική οικογένεια (μέσος όρος 1,14), οι υπολειπόμενες αταξίες εμφανίζονται συχνότερα ως σποραδικά παρά ως οικογενή περιστατικά [4]. Αξίζει επίσης, να τονισθεί ότι σε ορισμένες οικογενείς περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να καθορισθεί το πρότυπο κληρονομικής μεταβίβασης, οπότε στην κλινική πράξη πρέπει να διερευνάται τόσο το ενδεχόμενο επικρατητικής όσο και το ενδεχόμενο υπολειπόμενης αταξίας. Τέλος, στην πλειονότητα των σποραδικών αταξιών οψίμου ενάρξεως που δεν ανευρίσκεται σαφές επίκτητο αίτιο ο μοριακός γενετικός έλεγχος αποβαίνει αρνητικός. Συνήθως, τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά τελικά διαγιγνώσκονται ως παρεγκεφαλιδική μορφή ατροφίας πολυληπλών συστημάτων ή ως ιδιοπαθής αταξία οψίμου ενάρξεως.

Συνοπτικά, μοριακός γενετικός έλεγχος για αταξία του Friedreich προτείνεται ως έλεγχος πρώτης γραμμής σε οικογενείς αταξίες με υπολειπόμενη κληρονομικότητα και σε σποραδικές αταξίες με πρώιμη έναρξη. Οφείλει, όμως, να γίνεται σε δεύτερη φάση και σε οικογενείς αταξίες όταν δεν είναι επιβεβαιωμένος ο επικρατητικός χαρακτήρας της κληρονομικότητας, καθώς και σε σποραδικές αταξίες με όψιμη έναρξη. Μοριακός έλεγχος για SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 προτείνεται ως έλεγχος πρώτης γραμμής σε οικογενείς αταξίες με επικρατητική κληρονομικότητα. Οφείλει, όμως, να γίνεται σε δεύτερη φάση και σε οικογενείς αταξίες όταν δεν είναι επιβεβαιωμένος ο υπολειπόμενος χαρακτήρας της κληρονομικότητας, καθώς και σε σποραδικές αταξίες. Σε επικρατητικές αταξίες αρνητικές για SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 προτείνεται έλεγχος για SCA17 και σε περιπτώσεις Huntington-disease like προστίθεται γενετικός έλεγχος και για DRPLA. Σε υπολειπόμενες ή πρώιμες σποραδικές αταξίες αρνητικές για αταξία του Friedreich και για μεταβολικές αταξίες συνιστάται μοριακός έλεγχος για AT, AOA1, AOA2, ARSACS και MIRAS, έλεγχος που δύσκολα στέλνεται στην πράξη. Σε σποραδικές αταξίες οψίμου ενάρξεως αρνητικές για αταξία Friedreich συνιστάται, παράλληλα με τον έλεγχο για

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας.



Ενδεικτικά, μοριακός έλεγχος για αταξία του Friedreich, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 και DRPLA γίνεται στη Μονάδα Νευρογενετικής στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Ο μοριακός έλεγχος για FXTAS γίνεται στο Χωρέμειο, Νοσοκομείο Παιδων Αγ. Σοφία. Μοριακός έλεγχος για AT, AOA1, AOA2, ARSACS και MIRAS (μεταλλάξεις στο γονίδιο POLG) δεν προσφέρεται σε επίπεδο ρουτίνας στον Ελληνικό χώρο.

SCA: spinocerebellar ataxia (νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία),
DRPLA: dentatorubral pallidolusian atrophy (οδοντωτοερυθρά ωχροθουσιανή ατροφία),

OCB: oligoclonal bands (ολιγοκλωνικά αντισώματα),

AT: αταξία τηλαγγειεκτασία,

AOA1: αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 1,

AOA2: αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία τύπου 2,

ARSACS: autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (αυτοσωμική υπολειπόμενη αταξία του Charlevoix-Saguenay),

MIRAS: mitochondrial recessive ataxia syndrome (σύνδρομο υπολειπόμενης μιτοχονδριακής αταξίας),

FXTAS: fragile X tremor-ataxia syndrome (σύνδρομο τρέμου-αταξίας σχετιζόμενο με εύθραυστο X).

SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 και SCA7 και έλεγχος για FXTAS. **Μοριακός έλεγχος των κληρονομικών αταξιών: το μέλλον**

Η ραγδαία πρόοδος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στις μεθόδους αλληλούχισης νέας γενιάς (next generation sequencing-NGS) θα επιτρέψει στο σχετικά άμεσο μέλλον την μοριακή ταυτοποίηση και πολλών από τις σπανιότερες κληρονομικές αταξίες. Η μοριακή διαγνωστική μεθοδολογία που πιθανότατα θα προταθεί, θα ξεκινάει με ένα αρχικό screening των συχνότερων κληρονομικών αταξιών (αταξία Friedreich και SCA1,2,3,6,7,17) με τεχνικές PCR και fragment analysis. Αυτό θα ακολουθείται από τον έλεγχο των λίγων άηλων σπάνιων αταξιών που οφείλονται σε δυναμικές μεταλλάξεις (DRPLA, SCA8, SCA10, SCA12), με τις ίδιες τεχνικές. Στη συνέχεια θα μπορεί να γίνει

(σε όσους θέλουν και έχουν τη δυνατότητα να επωμιστούν το επιπλέον κόστος) ένα NGS screening ενός panel περίπου 50 «αταξικών» γονιδίων [16]. Η μεθοδολογία αυτή θα ταυτοποιεί το μοριακό σφάλμα σε ένα επιπλέον 15% των ασθενών με κληρονομική αταξία [16]. Αυτό θα επιτρέψει να δίδεται γενετική συμβουλή και να προσφέρεται προγεννητικός έλεγχος. Συνεπώς, στο προσεχές μέλλον, άνω του 50% των ασθενών με υποψία κληρονομικής αταξίας θα μπορεί να λάβει συγκεκριμένη μοριακή διάγνωση και έτσι να επωφελείται από τα πλεονεκτήματα μιας εξειδικευμένης γενετικής συμβουλής. Εξυπακούεται ότι η γενετική συμβουλή οφείλει να δίδεται από νευρολόγους με περαιτέρω εξειδίκευση στα κληρονομικά νοσήματα του νευρικού συστήματος.

Σημεία κλειδιά

- Η σωστή διάγνωση ενός αταξικού ασθενούς πρέπει να έχει ως αφετηρία μια συστηματική κλινική προσέγγιση που βασίζεται κατ' αρχήν στην ηλικία έναρξης, τον τρόπο εγκατάστασης και το οικογενειακό ιστορικό.
- Με σπανιότητες εξαιρέσεις, οι κληρονομικές αταξίες έχουν βραδεία εγκατάσταση και αργή προοδευτική εξέλιξη.
- Μια σποραδική αταξία βραδείας εγκατάστασης με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι συνήθως κληρονομικής αιτιολογίας.
- Μια σποραδική αταξία βραδείας εγκατάστασης με όψιμη έναρξη είναι συνήθως επίκτητη.
- Μια κληρονομική αταξία με έναρξη πριν τα 25 έτη είναι συνήθως υπολειπόμενη.
- Μια κληρονομική αταξία με έναρξη μετά τα 25 έτη είναι συνήθως επικρατητική.
- Η αταξία του Friedreich, η σημαντικότερη υπολειπόμενη αταξία, είναι η συχνότερη κληρονομική αταξία στον ελληνικό πληθυσμό.
- Ένας σημαντικός αριθμός υπολειπόμενων αταξιών είναι μεταβολικής αιτιολογίας και δεν απαιτούν μοριακό γενετικό έλεγχο για τη διάγνωση τους.
- Στον ελληνικό πληθυσμό, συχνότερες αυτοσωμικές επικρατητικές αταξίες είναι οι SCA1 και SCA7 και σπανιότερες οι SCA2, SCA6 και SCA17.
- Από τις σπανιότερες φυλοσύνδετες αταξίες, άξια μνείας είναι η αταξία σχετιζόμενη με εύθραυστο X (fragile X tremor-ataxia syndrome-FXTAS).

Βιβλιογραφία

1. Koutsis G, Wood NW. Hereditary and acquired ataxias. In: Oxford Textbook of Movement Disorders. Burn DJ (Ed.). Oxford University Press 2013, Oxford, UK, p 282-301.
2. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical and therapeutic challenges. Lancet Neurol 2012;11:891-905.
3. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B et al. EFNS guidelines

- on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol* 2010;17:179-188.
4. Koutsis G, Kladi A, Karadima G, Houlden H, Wood NW, Christodoulou K et al. Friedreich's and other hereditary ataxias in Greece: an 18-year perspective. *J Neurol Sci* 2014;336:87-92.
 5. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010;9:94-104.
 6. Finsterer J. Ataxias with autosomal, X-chromosomal or maternal inheritance. *Can J Neurol Sci* 2009;36:409-428.
 7. Fogel B, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007;6:245-257.
 8. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009;256 (Suppl 1):3-8.
 9. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 2012;366:636-646.
 10. De Bot ST, Willemsen MAAP, Vermeer S, Kremer HPH, van de Warrenburg BPC. Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias. *Neurology* 2012;79:1507-1514.
 11. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9:885-894.
 12. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291-304.
 13. Harding A. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;8334:1151-1155.
 14. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-687.
 15. Finsterer J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci* 2009;36:543-553.
 16. Nemeth AH, Kwasniewska AC, Lise S, Parolin Schnekenberg R, Becker EBE, Bera KD et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model.

Ίλιγγος: νεότερα δεδομένα σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία περιφερικών και κεντρικών αιθουσαίων συνδρόμων

Αναγνώστου Ευάγγελος

Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια τόσο στον διαγνωστικό όσο και στον θεραπευτικό τομέα των αιθουσαίων συνδρόμων. Η παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιάσει τις κυριότερες εξελίξεις στα συχνότερα σύνδρομα ίλιγγου περιφερικής και κεντρικής αιτιολογίας. Στον καλοήγη παροξυσμικό ίλιγγο θέσεως νέοι αποτελεσματικοί θεραπευτικοί χειρισμοί περιγράφηκαν για επανατοποθέτηση ωτοκονίας του οριζόντιου και του προσθίου ημικυκλίου σωλήνα. Επίσης δημοσιεύθηκε μελέτη που διαφοροποιεί το χειρισμό Semont από το χειρισμό Epley όσον αφορά την ιατρογενή διαρροή της ωτοκονίας από τον οπίσθιο στον οριζόντιο ημικύκλιο σωλήνα. Στην αιθουσαία νευρίτιδα έχουν προκύψει νέες θεραπευτικές οδηγίες, ενώ τείνουν να επικρατήσουν νέες νευροφυσιολογικές διαγνωστικές τεχνικές. Στη νόσο Ménière υπάρχουν επίσης νέα θεραπευτικά αθλά και διαγνωστικά δεδομένα. Όσον αφορά κεντρικά σύνδρομα ίλιγγου, νέοι αλγόριθμοι βοηθούν στη διάγνωση ΑΕΕ με αιθουσαία συνδρομή και ακριβέστερες περιγραφές δημοσιεύθηκαν σχετικά με υπερσκνίδιες βλάβες αιθουσαίων δομών. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας υπάρχουν νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και περιγραφές περιστατικών που ενίοτε υποδύονται περιφερικά σύνδρομα. Επιπλέον, οι ειδικοί σε παθήσεις ίλιγγου φαίνεται να καταλήγουν και να έρχονται σε συμφωνία με ειδικούς στον τομέα της κεφαλαλγίας όσον αφορά την ταξινόμηση συνδυασμένων συνδρόμων ίλιγγου και ημικρανίας. Τέλος, αναδιάρθρωση επίκειται στα κριτήρια του ίλιγγου μη-οργανικής αιτιολογίας που αφορά μεγάλο αριθμό ασθενών.

Λέξεις ευρητηριασμού: ίλιγγος, ανασκόπηση, νευρωτολογία, περιφερικός ίλιγγος, κεντρικός ίλιγγος

Vertigo: recent findings on diagnosis and treatment of peripheral and central vestibular syndromes

Anagnostou E.

Department of Neurology, Eginition Hospital, University of Athens

Abstract

Much progress has been made over the last years in the field of diagnosis and treatment of vestibular syndromes. Here we aimed to review the main developments in common peripheral and central vertigo syndromes.

New therapeutic maneuvers have come to light considering horizontal and anterior semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. Furthermore, a differential potential for iatrogenic posterior-to-horizontal canal conversion has been observed when comparing Epley to Semont maneuver for posterior canal positional vertigo. New therapeutic guidelines as well as novel and accurate diagnostic procedures have emerged in the field of vestibular neuritis. Ménière's disease is another peripheral disorder that placed new treatment options and imaging findings in the center of focus. Regarding central vestibular syndromes, novel algorithms help in diagnosis of stroke with vertiginous symptoms and case series with better descriptions of supratentorial vestibular damage have come to light. Improved epidemiological data as well as case descriptions with peripheral vestibular mimics have emerged in the field of multiple sclerosis. Furthermore, consensus has been reached among vertigo and headache experts regarding the clinical link and diagnostic criteria in migraine related vertigo. Finally, there is an ongoing scientific discussion on the criteria characterizing functional vertigo.

Keywords: Vertigo, review, neurootology, peripheral vertigo, central vertigo

Εισαγωγή

Εάν ορίσουμε τον ίλιγγο ως την ψευδαίσθηση κίνησης (περιστροφικής ή μη) του εαυτού, του περιβάλλοντος ή και των δύο, ο επιπολασμός αυτού του αιθουσαίου συμπτώματος στη διάρκεια της ζωής αγγίζει το 30% [1] και είναι μία από τις συχνότερες αιτίες προσέλευσης ασθενών σε νευρολογικά, ΩΡΛ και παθολογικά τμήματα επειγόντων περιστατικών.

Την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος στην κατανόηση του νευροφυσιολογικού υποβάθρου του αιθουσαίου συστήματος, σε συνδυασμό με την εφαρμογή προηγμένων κλινικών ηλεκτροφυσιολογικών και απεικονιστικών διαγνωστικών μεθόδων οδήγησε στην ακριβέστερη ταξινόμηση των συνδρόμων. Επιπλέον, σε αυτό το χρονικό διάστημα εμφανίσθηκαν οι πρώτες προσπάθειες διενέργειας τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων θεραπευτικών μελετών σε διάφορες νευρολογικές οντότητες.

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στο να παρουσιάσει νεότερα διαγνωστικά και θεραπευτικά δεδομένα που αφορούν τις συχνότερες παθήσεις του περιφερικού και του κεντρικού αιθουσαίου συστήματος. Θα συζητηθούν μόνο νεότερα στοιχεία που αφορούν την περίοδο μετά το 2000. Σπανιότερες αιθουσαίες διαταραχές είναι πέραν του σκοπού αυτής της βραχείας ανασκόπησης και δεν θα παρουσιαστούν.

Περιφερικά αιθουσαία σύνδρομα

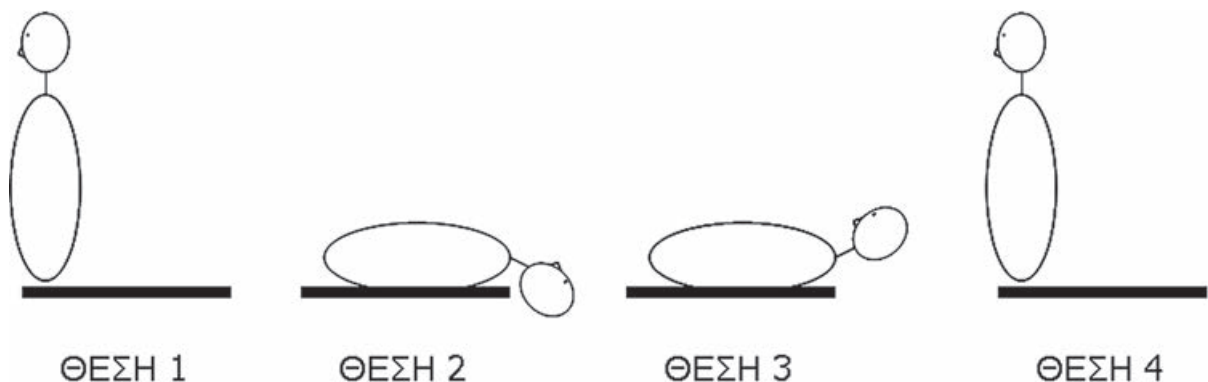
1.1 Καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως (ΚΠΙΘ)

Είναι με διαφορά η πρώτη σε συχνότητα αιθουσαία πάθηση τόσο σε νευρολογικά όσο και σε ΩΡΛ ειδικά ιατρεία ίλιγγου. Στην Ελλάδα, ωστόσο, πολύ συχνά υποδιαγιγνώσκεται ενώ συχνά αποτελεί αφορμή για άσκοπες εξετάσεις όπως ακτινογραφία αυχενικής σπονδυλικής στήλης και χορήγηση μη ενδεδειγμένων αντι-ίλιγγικών φαρμάκων [2], παρόλο που η διάγνωση είναι εύκολη και αξιόπιστη ακόμα και σε περιπτώσεις που βρίσκονται σε ύφεση [3].

Νεότερα δεδομένα με πρακτική σημασία έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια σε δύο τομείς: Στην αντιμετώπιση των πιο σπάνιων μορφών του συνδρόμου δηλαδή τον ΚΠΙΘ του οριζοντίου και του προσθίου ημικυκλίου σωλήνα, καθώς και στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασικών θεραπευτικών χειρισμών του ΚΠΙΘ οπισθίου ημικυκλίου σωλήνα. Όσον αφορά τον τελευταίο, πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι παρά το γεγονός ότι ο χειρισμός Semont δεν διαφέρει στην αποτελεσματικότητά του από το χειρισμό Epley, οι δύο χειρισμοί διαφοροποιούνται ως προς μία συγκεκριμένη ιατρογενή επιπλοκή: Ο χειρισμός Epley φαίνεται να έχει μεγαλύτερο κίνδυνο (7.8%) μετακίνησης της ωτοκοκίνας από τον οπίσθιο στον οριζόντιο ημικύκλιο σωλήνα μεταπίπτοντας έτσι σε ΚΠΙΘ οριζοντίου ημικυκλίου σωλήνα με γεωτροπικό νυσταγμό [4]. Καθυσυχαστικό είναι το γεγονός ότι αυτή η επιπλοκή αντιμετωπίστηκε άμεσα σε όλα τα περιστατικά με το χειρισμό Lempert. Τα τελευταία χρόνια εμφανίσθηκαν οι πρώτες συστηματικές εργασίες επάνω στη θεραπεία του ΚΠΙΘ οριζοντίου σωλήνα. Φάνηκε ότι τόσο ο χειρισμός Gufoni, όσο και ο χειρισμός Lempert είναι αποτελεσματικοί ήδη από την πρώτη συνεδρία σε ποσοστό άνω του 60% (60,9% και 69,1% αντίστοιχα) [5, 6]. Τέλος, για πρώτη φορά μελετήθηκε συστηματικά χειρισμός ανάταξης του ΚΠΙΘ του προσθίου ημικυκλίου σωλήνα. Ο αργεντινός νευρολόγος Dario Yacovino, σε συνεργασία με τον Timothy Hain παρουσίασαν έναν απλό χειρισμό (εικόνα 1) που αν και εφαρμόστηκε σε μικρό δείγμα ασθενών (n=13) έδειξε σημαντική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα [7].

1.2 Αιθουσαία νευρίτιδα

Την κυριότερη εξέλιξη σε αυτή τη συχνή περιφερική αιθουσοπάθεια αποτελεί η πρώτη μεγάλη τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη θεραπευτική μελέτη που άλλαξε τα δεδομένα της οξείας αντιμετώπισης: Η χορήγηση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης για τρεις ημέρες με μετέπειτα σταδιακή μείωση 20 mg κάθε 3 ημέ-



Εικόνα 1

Χειρισμός Yacovino για θεραπεία του ΚΠΙΘ του προσθίου ημικυκλίου σωλήνα σε 4 βήματα. Σημαντικά σημεία είναι η υπερέκταση της κεφαλής (30-45 μοίρες) στο βήμα 2 καθώς και η κάμψη της κεφαλής στο βήμα 3.

ρες είναι σαφώς αποτελεσματικότερη του placebo και της μονοθεραπείας με βαλακυκλοβίρη στο καταληκτικό σημείο «αιθουσαία λειτουργία 12 μήνες μετά» [8]. Επίσης, η μεθυλπρεδνιζολόνη σε μονοθεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική με το συνδυασμό μεθυλπρεδνιζολόνης-βαλακυκλοβίρης, καθιστώντας την μοναδικό φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της αιθουσαίας νευρίτιδας.

Στο διαγνωστικό τομέα, σημαντική προσθήκη αποτελεί η ποσοτικοποιημένη μέτρηση του αιθουσοοφθαλμικού αντανάκλαστικού με κεφαλικούς παλμούς (head impulse test ή head thrust test) που πρόκειται για το ηλεκτροφυσιολογικό ανάλογο της κλινικής δοκιμασίας Halmagyi [9]. Η μέθοδος έχει εξαιρετική ακρίβεια και ευαισθησία και αναμένεται να συμπληρώσει αν όχι να αντικαταστήσει τον παραδοσιακό θερμό-ψυχρό διακλυσμό του οπισθίου λαβυρίνθου [10]. Το κύριο πλεονέκτημά της είναι το ότι εξετάζει τον κάθε ημικύκλιο σωλήνα ξεχωριστά. Επιπλέον, σε αντίθεση με τον διακλυσμό, εκλύει το αιθουσοοφθαλμικό αντανάκλαστικό με φυσικό τρόπο, δηλαδή με υψηλή ταχύτητα και με συμμετοχή του αντίπλευρου λαβυρίνθου ο οποίος αναστέλλεται τη στιγμή που διεγείρεται ο ομόπλευρος σωλήνας.

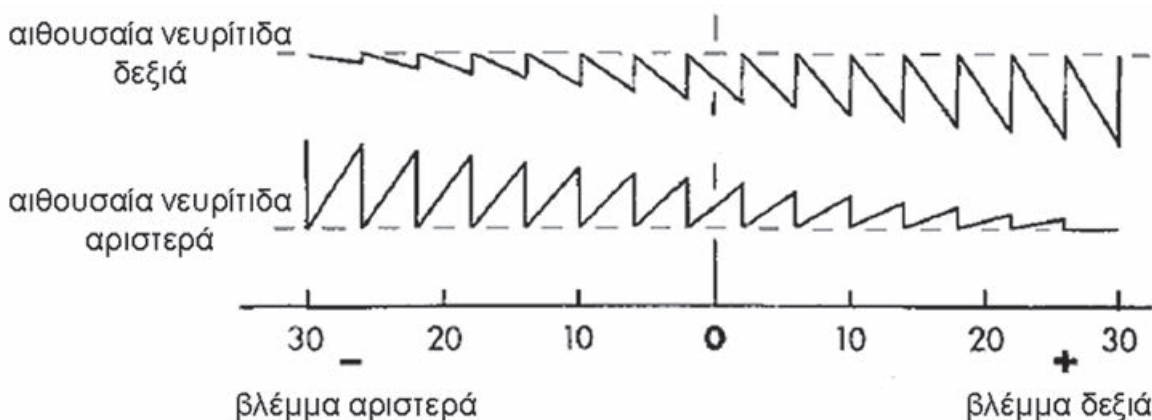
Ένα χαρακτηριστικό της αιθουσαίας νευρίτιδας που αποτελεί μυστήριο είναι η ιδιότητα του νυσταγμού να αυξάνει σε ένταση (δηλαδή σε εύρος και ταχύτητα, όχι όμως σε συχνότητα) κατά τη στροφή του βλήμματος προς την κατεύθυνση της ταχείας φάσης. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό στους κλινικούς εδώ και έναν

αίωνα και ονομάζεται «Νόμος του Alexander» (εικόνα 2). Οι πρόσφατες εξελίξεις στις ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές διερεύνησης του αιθουσαίου συστήματος έδειξαν ότι ο Νόμος του Alexander δεν οφείλεται σε εγγενείς ιδιότητες του αιθουσοοφθαλμικού αντανάκλαστικού όπως υποστηριζόταν από συγκεκριμένα νευροφυσιολογικά μοντέλα στο παρελθόν, καθώς το αντανάκλαστικό δεν εξαρτάται ούτε από την οριζόντια ούτε από την κάθετη θέση του οφθαλμού στον κόγχο [11, 12].

1.3 Νόσος Ménière

Δύο γραμμές προόδου έχουν χαρακτηρίσει τη νόσο του Ménière τα τελευταία χρόνια: Η καινοτομία στην απεικόνιση και η εμφάνιση των πρώτων θεραπευτικών μελετών σε ικανά δείγματα ασθενών. Πρώτος ο Nakashima το 2007 κατάφερε να οπτικοποιήσει τον παθογενωμονικό για τη νόσο ενδολεμφικό ύδρωπα χρησιμοποιώντας υψηλής ευκρίνειας MRI ύστερα από ενδοτυμπανική έγχυση σκιαγραφικού μέσου [13]. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής της μεθόδου τεκμηριώθηκε λίγα χρόνια αργότερα [14]. Η ανίχνευση της διαρροής ενδολέμφου ύστερα από συμβατική (ενδοφλέβια) χορήγηση σκιαγραφικού απέτυχε να φτάσει την ευαισθησία της ενδοτυμπανικής έγχυσης [15], περιορίζοντας έτσι τη διαγνωστική αυτή τεχνική σε εξειδικευμένα κέντρα όπου είναι δυνατή η συνεργασία ΩΡΛ και Νευροακτινολόγου.

Όσον αφορά τις *per os* θεραπείες, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε την έλλειψη αποτελεσματικότη-



Εικόνα 2

Σχηματική παράσταση του νόμου του Alexander σε ασθενή με υποθετική ΔΕ αιθουσαία νευρίτιδα (άνω ηλεκτρονυσταγμογραφικό ίχνος) ή AP αιθουσαία νευρίτιδα (κάτω ηλεκτρονυσταγμογραφικό ίχνος). Στην πρώτη περίπτωση ο νυσταγμός κλιμακώνεται σε εύρος και ταχύτητα καθώς ο ασθενής στρέφει το βλέμμα προς τα δεξιά, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει στη δεύτερη περίπτωση. Σημειωτέον η ταχύτητα που αυξάνει είναι αυτή της βραδείας και όχι της ταχείας νυσταγμικής φάσης, δηλαδή θα μπορούσε να πρόκειται για μία γραμμική ενίσχυση του αιθουσοοφθαλμικού αντανάκλαστικού συναρτήσει της θέσης του βοήθου στον κόγχο. Αυτή ακριβώς η θεωρία καταρρίφθηκε με σύγχρονες ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους (Anagnostou et al. 2011)

τας των διουρητικών καθώς και της χαμηλής σε άλας δίαιτας [16]. Σημαντικής πρακτικής σημασίας σχετικά με τη χρήση της β-ιστίνης είναι η ανοιχτή προοπτική μελέτη του Strupp και συνεργατών [2008] που έδειξε ότι δόσεις αρκετά υψηλότερες από τις συνηθισμένες (144 έναντι 48 mg ημερησίως) είναι αποτελεσματικότερες στην πρόληψη των κρίσεων [17]. Σε εξέλιξη βρίσκεται διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη με αυτό το πρωτόκολλο. Επεμβατικές θεραπείες όπως οι ενδοτυμπανικές εγχύσεις γενταμικίνης ή κορτικοστεροειδών έχουν επίσης παρουσιάσει αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες, η ενσωμάτωσή τους όμως στην κλινική πρακτική δεν αφορά νευρολόγους.

2. Κεντρικά αιθουσαία σύνδρομα

2.1 Ίλιγγος και ΑΕΕ

Ανάμεσα στα κεντρικής αιτιολογίας αιθουσαία σύνδρομα, η μεγαλύτερη κλινική πρόοδος αναμφισβήτητα έχει προκύψει στον ίλιγγο αγγειακής αιτιολογίας. Η εξέταση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών οφείλει πρώτα από όλα να είναι ταχεία. Τούτο έρχεται σε αντιδιαστολή με την λεπτομερή νευρολογική εξέταση του αιθουσαίου συστήματος η οποία συχνά είναι χρονοβόρα και πολύπλοκη. Σε έναν χώρο όπου ακρωνύμια όπως ABCD, CHADS, NIHSS είναι κοινός τόπος, ήταν σαφές ότι θα ήταν χρήσιμος ένας ταχύς διαγνωστικός αλγόριθμος που να μπορεί να εφαρμοστεί και από νευρολόγους χωρίς νευροτολογική εξειδίκευση προκειμένου να ληφθεί στο τμήμα επειγόντων τουλάχιστον η απόφαση εάν πρόκειται για περιφερικής ή κεντρικής αιτιολογίας σύνδρομο. Με αυτό το σκεπτικό, η ομάδα του Newman-Toker δοκίμασε επιτυχημένα τον αλγόριθμο HINTS σε ασθενείς με αιθουσαίο σύνδρομο στο πλαίσιο πιθανού ΑΕΕ [18]. Το HINTS ήταν πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση ΑΕΕ σε σύγκριση με την MRI της πρώιμης φάσης, χωρίς να μειονεκτεί σε ειδικότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις συγκεκριμένες μελέτες η αρχική MRI (συμπεριλαμβανομένης ακολουθίας Diffusion) ήταν ψευδώς αρνητική σε 12 – 20% των περιστατικών [19, 20]. HINTS προέρχεται από τις λέξεις Head-Impulse-Nystagmus-Test-of-Skew και υποδηλώνει μία νευρο-οφθαλμολογική προσέγγιση τριών βημάτων: α) την αξιολόγηση του αιθουσο-οφθαλμικού αντανακλαστικού με ταχείες παθητικές οριζόντιες στροφές της κεφαλής («δοκιμασία Halmagyi»), β) την αναζήτηση νυσταγμού κεντρικού τύπου και γ) την αναζήτηση λοξής απόκλισης (skew deviation). Τελικά, ένα ποσοστό 3,2% των ασθενών με μόνη αιτίαση τον ίλιγγο που επισκέπτονται τμήματα επειγόντων περιστατικών θα έχουν ΑΕΕ [21] και η μεγάλη πλειοψηφία αυτών θα οφείλεται σε παρεγκεφαλιδική βλάβη [22] και κάπως σπανιότερα σε έμφρακτα των δομών του στελέχους. Για αρκετό καιρό ήταν υπό διερεύνηση εάν υπερσκληνίδια έμφρακτα μπορούν να προκαλέσουν περιστροφικού τύπου ίλιγγο, δεδομένου ότι είναι πλέον γνωστό τόσο από μελέτες σε αν-

θρώπους όσο και σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα ότι η βρεγματική (οπίσθια) νήσος φιλοξενεί βασικά τον «πρωτοταγή» αιθουσαίο φλοιό [23]. Σε μία προοπτική μελέτη 112 ασθενών με ΑΕΕ, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με έμφρακτα της οπίσθιας νήσου, φάνηκε ότι περιστροφικού χαρακτήρα (είτε εαυτού, είτε περιβάλλοντος) ιλιγγικές αισθήσεις δεν προκύπτουν σε βλάβες των ημισφαιρίων του εγκεφάλου, αντίθετα, επί περιστροφικού ιλίγγου η βλάβη οφείλει να αναζητείται σε υποσκληνίδια δομές ή στην περιφερική αιθουσαία συσκευή [24].

2.2 Ίλιγγος και Σκλήρυνση Κατά Πλάκας

Παρόλο που 20% των ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας θα παρουσιάσουν ίλιγγο κάποια στιγμή στην πορεία της νόσου, στην πλειοψηφία τους θα πρόκειται για ΚΠΙΘ μη-σχετιζόμενο με τη νόσο [25] και η προσεκτική λήψη ιστορικού σε συνδυασμό με λεπτομερή νευρολογική εξέταση θα αποκαλύψει το σύνδρομο, αποφεύγοντας έτσι τη διενέργεια άσκοπων απεικονιστικών εξετάσεων καθώς και την άσκοπη χορήγηση κορτιζόνης. Η προσεκτική κλινική εξέταση, ωστόσο, θα βοηθήσει και στην αποφυγή μιας κλασσικής διαγνωστικής παγίδας, όχι τόσο σπάνιας στη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας: Το σύνδρομο του κεντρικού ιλίγγου θέσεως το οποίο, όταν παρουσιάζεται μεμονωμένο, οφείλεται σε πολύ μικρού μεγέθους ενεργές εστίες, συνήθως στο άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος [26, 27]. Τέτοιες διαμέτρου βλάβες απαιτούν τη λήψη λεπτών στελεχιαίων τομών στο μαγνητικό τομογράφο και αφορούν πιθανότατα ίνες που συνδέουν δομές της αιθουσοπαρεγκεφαλίδας (όπως ο οροφαίος πυρήνας [28]) και των αιθουσαίων πυρήνων του στελέχους. Το κύριο κλινικό σημείο που εγείρει την υποψία ύπαρξης κεντρικού ιλίγγου θέσεως είναι η μη-αναμενόμενη φορά του νυσταγμού κατά την τοποθέτηση της κεφαλής. Όταν δηλαδή για παράδειγμα σε τοποθέτηση κατά Dix-Hallpike προς εξέταση του δεξιού οπισθίου ημικυκλίου σωλήνα ο εκλυόμενος νυσταγμός έχει κατεύθυνση προς τα κάτω (δηλαδή «προς το πηγούνι»), και όχι προς τα επάνω (δηλαδή «προς το μέτωπο») και γεωτροπικά, τότε ο άρρωστος οφείλει να υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία.

2.3 Ημικρανία και ίλιγγος

Σε αντίθεση με τους ειδικούς σε θέματα κεφαλαλγίας/προσωπαλγίας οι οποίοι μέχρι σχετικά πρόσφατα δεν θεωρούσαν τον ίλιγγο ως ένα πιθανό ημικρανικό σύμπτωμα παρά μόνο στο πλαίσιο σπανιότατων συνδρόμων όπως η βασική ημικρανία (ή «ημικρανία της βασικής αρτηρίας»), νευρολόγοι ασχολούμενοι με το αιθουσαίο σύστημα είχαν επισημάνει εδώ και δύο δεκαετίες τη συνύπαρξη ημικρανικού τύπου κεφαλαλγίας και ιλίγγου σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αρκετοί όροι έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να κατονομάσουν αυτό το σύνδρομο με επικρατέστερο αυτόν της «αιθουσαίας ημικρανίας», χωρίς ωστόσο να είναι σπάνια και η χρήση της επωνομασίας «ημι-

κρανικός ίλιγγος» ή «ημικρανική ζάλη».

Πρόσδος έχει τελευταία σημειωθεί όσον αφορά τα κριτήρια της νόσου για τα οποία υπάρχει συμφωνία τόσο της Barany Society όσο και της International Headache Society [29] και αναμένεται να παρατίθεται στην επόμενη επίσημη ταξινόμηση των κεφαλαλγιών (ICHD-3) της οποίας προσχέδιο έχει ήδη δημοσιευθεί [30]. Όπως διαφαίνεται τα κριτήρια επιτρέπουν μεγάλη διακύμανση στην αιθουσαία συμπτωματολογία, τόσο ως προς το είδος (περιστροφικός ή μη-περιστροφικός ίλιγγος), την ένταση αλλήλα και τη διάρκεια με αποτέλεσμα να παρέχουν μικρή μόνο βοήθεια στον κλινικό νευρολόγο. Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες σχετικά με την θεραπεία, τόσο προφυλακτική όσο και επί κρίσης, της αιθουσαίας ημικρανίας. Η μόνη δημοσιευμένη θεραπευτική μελέτη έδειξε μέτρια (38%) αποτελεσματικότητα της ζοθιτριπτάνης έναντι placebo (22%) σε λήψη του φαρμάκου επί κρίσεως [31]. Ωστόσο τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν τόσο ευρέα που δεν επιτρέπουν ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα.

2.4 Ψυχογενής ίλιγγος

Ο ψυχογενής ίλιγγος είναι μία από τις συχνότερες αιθουσαίες διαταραχές που συναντά ο νευρολόγος. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη συζήτηση τόσο ως προς την παθογένεια όσο και ως προς την ονομασία του συνδρόμου. Όσον αφορά την τελευταία, ο Staab (2012) επιχείρησε να μετονομάσει τον ψυχογενή ίλιγγο σε «Χρόνια Υποκειμενική Ζάλη» (CSD, chronic subjective dizziness) [32], ενώ η μέχρι πρότινος χρησιμοποιούμενη επωνομασία ήταν «Φοβικός Ίλιγγος Στάσης» (PPV, phobic postural vertigo) και προερχόταν από την ομάδα της νευρολογικής κλινικής του Μονάχου που περιέγραψε πρώτη το σύνδρομο πριν 28 χρόνια [33, 34]. Ενώ ο παλιός ορισμός (PPV) θεωρούσε απαραίτητα φοβικά, αγχώδη και καταθλιπτικά χαρακτηριστικά καθώς και ιδεοψυχαναγκαστικά στοιχεία στο χαρακτήρα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση, η προσέγγιση του Staab (2012) αναγνωρίζει και την ύπαρξη ψυχογενούς ίλιγγου ως αυτόνομης συνδρομής [32]. Έτσι, η CSD ακολούθησε την ταξινομητική διαδρομή της Ινομιαλγίας και του Συνδρόμου Ευερέθιστου Εντέρου. Και οι δύο αυτές παθήσεις θεωρήθηκαν αρχικά ως άρρηκτα συνδεδεμένες με κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή, γεγονός που δυσκόλευε τη διάγνωση σε ασθενείς που είχαν όλα τα συμπτώματα του συνδρόμου, χωρίς όμως να πάσχουν από κατάθλιψη ή άγχος. Βέβαια υπάρχουν πολλοί ακόμα ειδικοί που δεν υιοθετούν τον όρο CSD και προτιμούν να ονομάζουν ως PPV τα μη-οργανικά αιθουσαία σύνδρομα.

Η φαρμακευτική αγωγή του ψυχογενούς ίλιγγου με αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά δεν είναι ικανοποιητική [35], ακριβώς όπως και σε πολλά άλλα ψυχοσωματικά σύνδρομα με νευρολογικές εκδηλώσεις: βελτίωση καταγράφεται μόνο σε δείκτες άγχους και κα-

τάθλιψης (στο βαθμό που αυτά συνυπάρχουν) ενώ η αιθουσαία συνδρομή καθαυτή δεν ανταποκρίνεται επαρκώς. Η μόνη συστηματικά μελετημένη παρέμβαση με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα είναι η εντατική βραχεία συμπεριφορική-γνωσιακή ψυχοθεραπεία [36] αλλήλα ακόμη και εδώ η βελτίωση δεν διατηρείται για διάστημα άνω του ενός έτους [37].

Βιβλιογραφία

1. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol* 2007;20:40-46.
2. Αναγνώστου Ε, Μαντέλλης Δ, Πατελάρου Α, Αναστασόπουλος Δ. Διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία ασθενών με καλοήγη παροξυσμικό ίλιγγο θέσεως: αποτελέσματα δεκαοκτάμηνης παρακολούθησης. *Νευρολογία* 2006;15:28-36.
3. Anagnostou E, Mandellos D, Patelarou A, Anastopoulos D. Benign paroxysmal positional vertigo with and without manifest positional nystagmus: An 18-month follow-up study of 70 patients. *HNO* 2007;55: 190-194
4. Anagnostou E, Stamboulis E, Kararizou E. Canal conversion after repositioning procedures: comparison of Semont and Epley maneuver. *J Neurol* 2014;261:866-869.
5. Lee JB, Han DH, Choi SJ, et al. Efficacy of the 'bow and lean test' for the management of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2010; 120:2339-2346.
6. Kim JS, Oh SY, Lee SH, et al. Randomized clinical trial for geotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2010; 79:700-707
7. Yacovino DA, Hain TC, Gualtieri F. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2009;256:1851-1855
8. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D, Maag KP, Dieterich M, Bense S, Theil D, Jahn K, Brandt T. Methylprednisolone, valacyclovir, the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004; 351:354-361.
9. Weber KP, MacDougall HG, Halmagyi GM, Curthoys IS. Impulsive testing of semicircular-canal function using video-oculography. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1164:486-491.
10. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology* 2009;73:1134-1141.
11. Anagnostou E, Heimberger J, Sklavos S, Anastopoulos D. Alexander's law during high acceleration head rotations in humans. *Neuroreport* 2011;22:239-243.
12. Anastopoulos D, Anagnostou E. Invariance of vestibulo-ocular reflex gain to head impulses in pitch at different initial eye-in-orbit elevations:

- Implications for Alexander's law. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:1066-1072
13. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, Nakata S, Katayama N, Ishida IM. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007;117:415-420.
 14. Fiorino F, Pizzini FB, Beltramello A, Mattellini B, Barbieri F. Reliability of magnetic resonance imaging performed after intratympanic administration of gadolinium in the identification of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2011;32:472-477.
 15. Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Tagaya M, Nakata S, Sone M, Otake H, Kato K, Iwata T, Nishio N. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 2010;130:338-343
 16. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003599
 17. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, Zingler VC, Mansmann U, Brandt T. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Meniere's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:520-524.
 18. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-3510.
 19. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ* 2011;183:E571-E592
 20. Chen L, Lee W, Chambers BR, Dewey HM. Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *J Neurol* 2011; 258:855-861.
 21. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke* 2006;37:2484-2487.
 22. Lee H, Sohn SI, Cho YW, Lee SR, Ahn BH, Park BR, Baloh RW. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology* 2006;67:1178-1183.
 23. Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 2008;131:2538-2552.
 24. Anagnostou E, Spengos K, Vassilopoulou S, Paraskevas GP, Zis V, Vassilopoulos D. Incidence of rotational vertigo in supratentorial stroke: A prospective analysis of 112 consecutive cases. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 290:33-36.
 25. Frohman EM, Kramer PD, Dewey RB, Kramer L, Frohman TC. Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Mult Scler* 2003;9:250-255.
 26. Anagnostou E, Mandellos D, Limbitaki G, Papadimitriou A, Anastasopoulos D. Positional nystagmus and vertigo due to a solitary brachium conjunctivum plaque. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77: 790-792.
 27. Anagnostou E, Varaki K, Anastasopoulos D. A minute demyelinating lesion causing acute positional vertigo. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;266:187-189.
 28. Siebold C, Anagnostou E, Glasauer S, Glonti L, Kleine JF, Tchelidze T, Buttner U. Canal-otolith interaction in the fastigial nucleus of the alert monkey. *Experimental Brain Research* 2001;136: 169-178.
 29. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al.: Vestibular migraine: diagnostic criteria : Consensus document of the Barany Society and the International Headache Society. *Nervenarzt* 2013; 84: 511-516.
 30. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
 31. Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M and Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:882-883
 32. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Continuum* 2012;18:1118-1141.
 33. Brandt T, Dieterich M. Phobischer Attacken-Schwank-schwindel, ein neues Syndrom? *Munch Med Wochenschr* 1986;28:247-250.
 34. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology* 1996;46:1515-1519.
 35. Staab JP, Ruckenstein MJ. Chronic dizziness and anxiety: effect of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:675-679.
 36. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Rivano-Fischer M, Magnusson M. Treatment of phobic postural vertigo A controlled study of cognitive behavioral therapy and self-controlled desensitization. *J Neurol* 2006;253:500-506.
 37. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Magnusson M. One-year follow-up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo. *J Neurol* 2007;254:1189-1192.

Νευροψυχολογικές δυσλειτουργίες σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

Χρηστίδη Φωτεινή¹, Βάρβογλη Λίζα², Γκιάτα Αννίκα³, Λυκούδη Ακριβή⁴, Μπουγέα Αναστασία¹, Ζαλώνης Ιωάννης¹, Καραρίζου Ευαγγελία¹

¹ Α Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

² Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

³ Τμήμα Εκπαίδευσης και Αγωγής στην Προσχολική Ηλικία, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

⁴ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΝΙΜΤΣ

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔ-I) είναι μία από τις πλέον κοινές χρόνιες νόσους σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες. Μεταξύ των πολλαπλών καταστρεπτικών συνεπειών, η διαβητική εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται με ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), νευροψυχολογικές-γνωστικές δυσλειτουργίες καθώς και συναισθηματικές διαταραχές. Οι γνωστικές δυσλειτουργίες αντανακλώνται στις επιδόσεις των ασθενών σε ψυχομετρικές-νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Αν και το γενικό επίπεδο των νοητικών λειτουργιών φαίνεται να εμπίπτει στον αναμενόμενο για την ηλικία τους μέσο όρο, εντούτοις παρατηρείται εξασθένηση σε επιμέρους γνωστικές λειτουργίες ή διεργασίες αυτών. Η ηλικία έναρξης και η διάρκεια της νόσου, η παρουσία υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η χρόνια υπεργλυκαιμία, το φύλο και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες συσχετίζονται με την εμφάνιση των παραπάνω αλλαγών και δυσλειτουργιών. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει το νευροψυχολογικό προφίλ του ΣΔ-I στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Λέξεις ευρετηρίου: σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ΣΔ-I, παιδιά, έφηβοι, νευροψυχολογία, γνωστικές δυσλειτουργίες

Neuropsychological dysfunctions in children and adolescents with type I diabetes mellitus

Christidi, F., Varvogli, L., Gkiata A., Linkudi A., Bougea A., Zalonis I., Kararizou E.

Abstract

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is a common chronic disease during childhood or early adulthood. Among its multiple disruptive effects on CNS, diabetic encephalopathy, may present itself by electrophysiological and structural changes, impairment of cognitive functions and mood disorders. Lower performance on neuropsychological tests (>1 SD from the mean performance) is a significant marker of cognitive impairment. The key variables that impact on cognitive outcome are age of disease onset, duration (chronicity of effects), hypoglycemia or hyperglycemia, and, in lesser extent, demographic and psychosocial factors. In this paper, we review the literature on neuropsychological dysfunction in young patients with diabetes and summarize the extent to which diabetes-associated factors may affect cognitive functions.

Key words: Type I diabetes mellitus, children, adolescents, neuropsychology, cognitive dysfunctions

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει μεγάλος αριθμός παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι (ΣΔ-Ι) [1]. Ο ΣΔ-Ι είναι αποτέλεσμα προοδευτικής καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος με συνέπεια την έλλειψη της ινσουλίνης που αποτελεί τη βασική ορμόνη ρύθμισης της γλυκόζης στα κύτταρα [2]. Ο εγκέφαλος, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις αλλαγές αυτές, καθώς χρειάζεται σταθερή και επαρκή ποσότητα γλυκόζης. Αλλαγές στο επίπεδο των δομών του εγκέφαλου, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, επιφέρουν συνακόλουθες αλλαγές στο επίπεδο της λειτουργίας του, δηλαδή της έκφρασης της ανθρώπινης συμπεριφοράς μέσω των γνωστικών λειτουργιών. Οι αλλαγές στο ΚΝΣ είναι συχνά δευτεροπαθείς αλλαγών που εκδηλώνονται σε άλλα όργανα του σώματος.

Η διαβητική εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται με ηλεκτροφυσιολογικές και δομικές αλλαγές, γνωστικές δυσλειτουργίες καθώς και συναισθηματικές διαταραχές (καταθλιπτικόμορφες ή αγχώδεις εκδηλώσεις). Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ-Ι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να παρουσιάσουν αλλαγές στις εγκεφαλικές δομές και να εμφανίσουν νευροψυχολογικές (ΝΨ) δυσλειτουργίες, οι οποίες αντανakλώνται στις βαθμολογίες των ασθενών σε ψυχομετρικές-νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Παρά το γεγονός ότι το γενικό επίπεδο των νοητικών λειτουργιών φαίνεται να παραμένει εντός των φυσιολογικών τιμών, παρουσιάζεται όμως εξασθένηση σε επιμέρους γνωστικές λειτουργίες. Η ηλικία έναρξης, η διάρκεια της νόσου, η παρουσία υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η χρόνια υπεργλυκαιμία, το φύλο και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση των παραπάνω αλλαγών και δυσλειτουργιών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση των συστηματικών ερευνών μετά το 1990 έως σήμερα και η διερεύνηση της επίδρασης παραγόντων που συνδέονται με τη νόσο στις γνωστικές λειτουργίες παιδιών και εφήβων ασθενών.

2. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ Ι

2.1. Ηλικία έναρξης, διάρκεια του ΣΔ-Ι και νευροψυχολογικά ευρήματα

Πρώιμη έναρξη της νόσου (μεταξύ 5 ή 7 ετών) επιδρά στις εγκεφαλικές δομές και τις γνωστικές λειτουργίες πολύ περισσότερο από την έναρξη μετά τα 5 ή 7 έτη (καθυστερημένη έναρξη), καθώς και η διάρκεια της νόσου αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΝΨ δυσλειτουργιών.

2.1.1. Ταχύτητα επεξεργασίας των νεοεισερχομένων πληροφοριών

Η εξασθένηση της επίδοσης σε δοκιμασίες που ελέγχουν επιμέρους γνωστικά πεδία (προσοχή, μνή-

μη-μάθηση, αντίληψη, οπτικοκινητικές δεξιότητες) και το γενικό νοητικό επίπεδο, μπορεί να οφείλεται σε εξασθένηση της ταχύτητας επεξεργασίας των νεοεισερχομένων πληροφοριών. Επιβράδυνση του ρυθμού επεξεργασίας πληροφοριών και παραγωγής νοητικού έργου οδηγεί σε καθυστερημένο χρόνο αντίδρασης [4]. Υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σε παιδιά χωρίς ΣΔ, συνδέεται με αποτελεσματικότερη ικανότητα συγκράτησης πληροφοριών, συλλογισμού και επίλυσης γνωστικών προβλημάτων [5]. Ατομα με ιστορικό μειωμένου μεταβολικού ελέγχου χρειάζονται περισσότερο χρόνο ολοκλήρωσης χρονομετρούμενων δοκιμασιών, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας μειώνεται κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμικών επεισοδίων [6].

Οι Kail και συν. εξέτασαν παιδιά με ΣΔ-Ι, διακρίνοντας δύο ομάδες, την ομάδα Α με πρώιμη έναρξη (<5 ετών) και μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου (> 7 έτη) και την ομάδα Β με καθυστερημένη έναρξη και μικρότερη διάρκεια του ΣΔ-Ι [7]. Χρησιμοποιώντας πέντε διαφορετικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, βρήκαν ότι ο μέσος όρος της ταχύτητας επεξεργασίας για την ομάδα Α δεν διαφέρει σημαντικά από τον αντίστοιχο της ομάδας Β, καθώς και της ομάδας ελέγχου. Εντούτοις, αναφορικά με το ζεύγος «ταχύτητα-ακρίβεια», ο Ryan υποστηρίζει ότι τα παιδιά με καθυστερημένη έναρξη του ΣΔ εκδηλώνουν έναν πιο προσεκτικό τρόπο αντίδρασης, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της ταχύτητας απάντησης και του ρυθμού λήψης αποφάσεων [6,8,9]. Νεαροί ενήλικες με έναρξη της νόσου πριν την ηλικία των 7 ετών παρουσιάζουν μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σε σχέση με έναρξη μετά τα 7 έτη [10].

2.1.2. Νοητικές μεταβλητές, σύνθετη προσοχή

Σε παιδιά με πρώιμη έναρξη του ΣΔ-Ι θίγεται η επιλεκτική-εστιασμένη προσοχή ενώ η ομάδα με έναρξη πριν την ηλικία των 6 ετών παρουσιάζει σοβαρότερες δυσκολίες σε πιο σύνθετες δοκιμασίες οπτικής επιλεκτικής προσοχής [11]. Οι Northam και συν. χορηγώντας τρεις δοκιμασίες οπτικής και ακουστικής προσοχής, βρήκαν ότι τα παιδιά με ηλικία έναρξης πριν τα 4 έτη, παρουσιάζουν χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία Code Transmission που ελέγχει τη διατήρηση της προσοχής σε ακουστικά ερεθίσματα [12,13].

2.1.3. Λειτουργίες μνήμης

Η πρώιμη ηλικία έναρξης φαίνεται να επηρεάζει τη βραχυπρόθεσμη λεκτική μνήμη, την ικανότητα νέας μάθησης και την ανάκληση νέας λεκτικής μάθησης [14-16]. Η εξασθένηση της ικανότητας μνήμης-μάθησης μπορεί να μην οφείλεται αποκλειστικά στην ηλικία έναρξης του ΣΔ αλλά σε συνακόλουθους παράγοντες, όπως η παρουσία επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η πρώιμη ηλικία έναρξης του ΣΔ και η εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων, μεταξύ των οποίων στη μακροπρόθεσμη οπτικοχωρική μνήμη, συνδέονται με την πρώιμη εμφάνιση σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Παι-

διά που παρουσίασαν ΣΔ μετά τα 5 έτη εμφάνισαν σοβαρότερα ή και συχνότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας και εξασθένηση της μνημονικής ικανότητας [17,18].

Οι Kovacs και συν, βρήκαν ότι τα παιδιά με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου παρουσιάζουν εξασθένηση της ικανότητας απόκτησης και χρήσης λεκτικών γνώσεων, όπως αυτή ελέγχεται με τη δοκιμασία του Λεξιλόγιου (Vocabulary WISC-R) [19]. Ανάλογα είναι και τα ευρήματα των Rovet&Ehrlich, που χορήγησαν τις υποδοκιμασίες Μνήμη Αριθμών (Digit Span) και Λεξιλόγιου (Vocabulary) ότι 3 και 7 έτη μετά τη διάγνωση, τα παιδιά με ΣΔ-Ι παρουσιάζουν, κατά την εφηβεία, εξασθένηση της ενεργού μνήμης και της μακροπρόθεσμης λεκτικής μνήμης, λειτουργίες που αναμενόταν φυσιολογικά να βελτιώνονται [20].

2.1.4. Αντιληπτικές, οπτικοκινητικές και κατασκευαστικές δεξιότητες

Διαταραχή των αντιληπτικών, οπτικοκινητικών και κατασκευαστικών δεξιοτήτων έχει συνδεθεί με την ηλικία έναρξης και τη διάρκεια του ΣΔ. Οι Rovet και συν, βρήκαν διαφορές της επίδοσης σε δοκιμασίες κατασκευής και συναρμολόγησης αντικειμένων μεταξύ των παιδιών που διαγνώστηκαν πριν και μετά την ηλικία των 4 ετών [21]. Σε περίοδο 2 ετών, παιδιά και έφηβοι με έναρξη του ΣΔ πριν τα 5 έτη, εμφανίζουν μικρότερη βελτίωση της επίδοσης στη δοκιμασία των κύβων σε σύγκριση με την ομάδα με καθυστερημένη έναρξη και την ομάδα ελέγχου [15].

2.1.5. Ικανότητα συλλογισμού και επιτελικές λειτουργίες

Η παραγωγή σύνθετου επιτελικού έργου και οι διεργασίες που υποστηρίζουν τις επιτελικές λειτουργίες φαίνεται να επηρεάζονται από την ηλικία έναρξης του ΣΔ. Τα παιδιά με πρώιμη διάγνωση παρουσιάζουν περισσότερες δυσκολίες στη δοκιμασία Trail Making Test (TMT), συγκεκριμένα στο μέρος Β (TMT Β) [22,23], όπως και στη δοκιμασία Stroop Color-Word Interference, που ελέγχει την αναστολή της αυθόρμητης απάντησης σε συνθήκη με αλληλοσυγκρουόμενα ερεθίσματα [11].

Παιδιά με πρώιμη έναρξη ΣΔ, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, εκδηλώνουν χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία FAS λεκτικής ροής, αλλιλά και στις δοκιμασίες COWA (Controlled Oral Word Association test), αντιγραφής του σύνθετου σχήματος Rey, Tower of London και Making Inferences, που ελέγχουν τις επιτελικές λειτουργίες [12].

2.1.6. Επίπεδο νοητικών λειτουργιών

Το γενικό επίπεδο των νοητικών λειτουργιών των παιδιών και εφήβων με ΣΔ-Ι φαίνεται να μην αποκλίνει από το αναμενόμενο εύρος των φυσιολογικών τιμών. Εντούτοις, δύο έτη μετά τη διάγνωση του ΣΔ-Ι, τα παιδιά με έναρξη πριν την ηλικία των 5 ετών πα-

ρουσιάζουν εξασθένηση του επιπέδου των οπτικοκινητικών δεξιοτήτων [12,15,24,25]. Το χαμηλότερο επίπεδο των λεκτικών νοητικών ικανοτήτων για άτομα νεαρής ηλικίας με έναρξη του ΣΔ μεταξύ των 8 και 13 ετών, ίσως συνδέεται με μειωμένη βραχυπρόθεσμη ή ενεργό μνήμη [25]. Μακροπρόθεσμα αθροιστική είναι η επίδραση διαταραγμένης οργάνωσης και ανάκλησης των πληροφοριών στην παρακολούθηση των σχολικών μαθημάτων, απόκτηση γνώσεων που εντάσσονται στην «αποκρυσταλλωμένη νοημοσύνη» (επίπεδο λεκτικών νοητικών ικανοτήτων), «καθήλωση» και χρήσης αυτών.

2.1.7. Σχολική επίδοση

Στην έρευνα των Kovacs και συν, τα παιδιά με ΣΔ-Ι φαίνεται να έχουν προοδευτικά χαμηλότερη σχολική επίδοση [19,25] λόγω της μειωμένης ικανότητας ταχύτητας ανάγνωσης και κατανόησης γραπτού λόγου [3,26]. Για το χαμηλότερο επίπεδο λεκτικών νοητικών ικανοτήτων έχουν ενοχοποιηθεί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως οι περισσότερες απουσίες κατά τη διάρκεια του σχολικού έτους.

2.2. Επεισόδια υπογλυκαιμίας και νευροψυχολογικά ευρήματα

Ετησίως, ένα ποσοστό 5-10% των παιδιών με ΣΔ-Ι παρουσιάζει σοβαρή υπογλυκαιμία ενώ μεγάλο ποσοστό παιδιών εκδηλώνουν ασυμπτωματική υπογλυκαιμία ή ήπια υπογλυκαιμία [27]. Ιδιαίτερα «επικίνδυνη» είναι η νυχτερινή υπογλυκαιμία [28]. Παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ-Ι πριν την ηλικία των 5 ετών, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

2.2.1 Νοητικές μεταβλητές, σύνθετη προσοχή

Οι Rovet και Alvarez σε ασθενείς ηλικίας 9-18 ετών, έδειξαν ότι σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς υπογλυκαιμικές κρίσεις, παρουσιάζουν χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες της επιλεκτικής και εστιασμένης προσοχής, με περισσότερα λάθη στη δοκιμασία συντηρούμενης προσοχής [29,11]. Ακόμα και η ήπια ή ασυμπτωματική υπογλυκαιμία συνδέονται με εξασθένηση της προσοχής [31].

2.2.2 Λειτουργίες μνήμης

Βασικό κοινό εύρημα των ερευνών είναι η εξασθένηση της βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης, της λεκτικής σημασιολογικής μνήμης-ανάκλησης [16] αλλιλά και της οπτικοχωρικής μνήμης [15-17,20,27]. Σημειώνεται ότι στην ομάδα που δεν εμφανίζει υπογλυκαιμικές κρίσεις, δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των παιδιών με και χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία, αλλιλά τα παιδιά με περισσότερα από 10 επεισόδια υπογλυκαιμίας μηνιαίως έχουν χαμηλότερη επίδοση από τα παιδιά με λιγότερα των 10 επεισοδίων [16].

Οι Hershey και συν, μελέτησαν 51 παιδιά με ΣΔ-Ι, διακρίνοντας τρεις ομάδες με ΣΔ-Ι ανάλογα με τον

αριθμό των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας (καθένα, ένα-δύο, τρία ή περισσότερα), και κατέληξαν ότι ο αριθμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων επηρεάζει την καθυστερημένη ανάκληση στη δοκιμασία Spatial Delayed Response για την οπτικοχωρική μνήμη [32].

2.2.3 Αντιληπτικές, οπτικοκινητικές και κατασκευαστικές δεξιότητες

Τα παιδιά προσχολικής ηλικίας με συχνά επεισόδια ήπιας υπογλυκαιμίας, παρουσιάζουν χαμηλότερη της αναμενόμενης φυσιολογικής επίδοση σε δοκιμασίες αντιγραφής σχεδίου ενώ ο Frier αναφέρει ότι χρόνια επεισόδια ήπιας υπογλυκαιμίας επιδρούν με μειωμένο ρυθμό και η ταχύτητα παραγωγής οπτικοκινητικού έργου στις χρονομετρούμενες δοκιμασίες, [9] καθώς και σε εκείνες που ελέγχουν τις οπτικοχωρικές-κατασκευαστικές δεξιότητες [21].

2.2.4. Ικανότητα συλλογισμού και επιτελικές λειτουργίες

Παιδιά με ΣΔ-Ι με οξεία επεισόδια υπογλυκαιμίας παρουσιάζουν δυσκολίες σχεδιασμού και λήψης αποφάσεων ενώ η πρώιμη ηλικία έναρξης και το ιστορικό επεισοδίων υπογλυκαιμίας φαίνεται να επηρεάζουν την επίδοση στη δοκιμασία Trail Making part B [23,30]. Επιπροσθέτως, συχνά επεισόδια ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας φαίνεται να επηρεάζουν την αφαιρετική σκέψη και την ικανότητα συλλογισμού με χρήση οπτικών πληροφοριών.

2.2.5 Επίπεδο νοητικών λειτουργιών

Τα παιδιά με έναρξη του ΣΔ-Ι μετά τα 5 έτη με ιστορικό υπογλυκαιμικών κρίσεων παρουσιάζουν εξασθένηση του λεκτικού νοητικού επιπέδου [12,20,27]. Οι Matyka και συν, έδειξαν ότι επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύχτας δεν επιδρούν στις γνωστικές λειτουργίες 29 παιδιών με ΣΔ-Ι, την επόμενη ημέρα [33]. Έρευνες με πειραματικώς προκαλούμενη υπογλυκαιμία τη νύχτα έχουν υποστηρίξει επίσης ότι δεν παρατηρούνται αλλαγές στις γνωστικές λειτουργίες [34]. Όμως, η νυχτερινή υπογλυκαιμία επιδρά αρνητικά στη διάθεση των παιδιών [35,37,38].

2.3. Μεταβολικός έλεγχος, υπεργλυκαιμία και νευροψυχολογικά ευρήματα

Κατά την υπεργλυκαιμία, τα επίπεδα σακχάρου του αίματος αυξάνονται άνω των 14mmol/L ενώ ο φτωχός μεταβολικός έλεγχος συνδέεται με την υπεργλυκαιμία. Ο δείκτης γλυκοσυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας του μεταβολικού ελέγχου τους τελευταίους τρεις μήνες πριν την εξέταση. Η τιμή HbA1c είναι παθολογικά αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια υπεργλυκαιμία και επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες παιδιών και εφήβων με ΣΔ-Ι, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τα υπογλυκαιμικά επεισόδια [39].

2.3.1. Νοητικές μεταβλητές, σύνθετη προσοχή

Οι Rovet και Alvarez παρέιχαν ενδείξεις για την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην επίδοση παιδιών και εφήβων με ΣΔ-Ι σε δοκιμασία οπτικής προσοχής, στην οποία απαιτείται η αναστολή της αυθόρμητης απάντησης [11].

2.3.2. Λειτουργίες μνήμης

Έρευνες, επίσης, έχουν καταδείξει την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στις λειτουργίες μνήμης-μάθησης. Η τιμή του δείκτη HbA1c δύο χρόνια πριν την εξέταση, συσχετίζεται με εξασθένηση της λεκτικής μνήμης [16]. Σε διάστημα δύο ετών μετά την έναρξη του ΣΔ-Ι, παιδιά και έφηβοι με χρόνια υπεργλυκαιμία έχουν χαμηλότερη επίδοση σε δοκιμασίες που ελέγχουν την ικανότητα μάθησης οπτικού υλικού και την οπτικοχωρική μνήμη, την ανάκληση νέας λεκτικής μάθησης καθώς και την καθυστερημένη ανάκληση λεκτικού υλικού μέσω της μακροπρόθεσμης λεκτικής μνήμης [40]. Αντίθετα από την υπογλυκαιμία, η χρόνια υπεργλυκαιμία θίγει τα τελευταία στάδια της επεξεργασίας, με αποτέλεσμα να περιορίζει την ανάκληση λεκτικού και οπτικού μνημονικού υλικού από τη μακροπρόθεσμη μνήμη [40].

2.3.3. Αντιληπτικές, οπτικοκινητικές και κατασκευαστικές δεξιότητες

Οι Davis και συν βρήκαν ότι η υπεργλυκαιμία επιφέρει εξασθένηση του επιπέδου των οπτικοκινητικών δεξιοτήτων κατά 9,5 % για τα 2/3 του δείγματος [20,40-41].

2.3.4. Επίπεδο νοητικών λειτουργιών

Οι McCarthy και συν υποστήριξαν ότι τα παιδιά με φτωχό μεταβολικό έλεγχο τείνουν να έχουν χαμηλότερη σχολική επίδοση [22]. Οι McCarthy και συν, μελέτησαν τρεις ομάδες παιδιών με ΣΔ-Ι, με καλό μεταβολικό έλεγχο (HbA1c < 8%), σχετικά καλό μεταβολικό έλεγχο (HbA1c = 8-10%) και φτωχό μεταβολικό έλεγχο (HbA1c > 10%). Χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία GPA (δείκτης για τη σχολική επίδοση), τις δοκιμασίες Iowa Tests of Basic Skills και Iowa Tests of Educational Development. Η ομάδα με φτωχό μεταβολικό έλεγχο εκδηλώνει χαμηλότερη βαθμολογία GPA, την ικανότητα ανάγνωσης και τη γενική ικανότητα σε σύγκριση με την ομάδα με καλό μεταβολικό έλεγχο και παρουσιάζει χαμηλότερη σχολική επίδοση και ικανότητα ανάγνωσης [42-45].

3. ΓΙΑΤΙ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΙ ΕΦΗΒΟΙ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ Ι ΕΚΔΗΛΩΝΟΥΝ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση του εγκεφάλου πραγματοποιείται εντατικά κατά την εμβρυϊκή περίοδο, μετά τη γέννηση, τους πρώτους 12 μήνες και μέχρι τα προσχολικά έτη, όπου συμβαίνει εντατική συναπτογένεση, οπότε ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε

εξωγενείς επιδράσεις που μπορούν να επηρεάσουν μόνιμα τη δομή και λειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων [46]. Εγκεφαλικές βλάβες που οδηγούν σε δυσλειτουργία της μνήμης είναι ιδιαίτερα «σοβαρές» για τα παιδιά, τα οποία βρίσκονται σε ένα στάδιο απόκτησης γνωστικών πόρων για το φυσικό και κοινωνικό τους περιβάλλον. Διαταραγμένες διεργασίες της μνήμης στην παιδική ηλικία, ιδιαίτερα μετά από επίκτητη εγκεφαλική βλάβη συνδέεται με χαμηλότερη ΝΨ επίδοση σε πολλές δοκιμασίες, χαμηλό λεκτικό νοητικό επίπεδο και μη αναμενόμενη σχολική επίδοση [47].

Η πρώιμη ηλικία έναρξης του ΣΔ-Ι (πριν την ηλικία των 5 ή 7 ετών) συσχετίζεται με δυσκολίες σε δοκιμασίες που ελέγχουν την ταχύτητα επεξεργασίας, τη λειτουργία της μνήμης-μάθησης και τις επιτελικές λειτουργίες, εξασθενημένη σύνθετη προσοχή που ευθύνεται για την επιβράδυνση της ταχύτητας επεξεργασίας και παραγωγής νοητικού έργου, καθώς και για τις μνημονικές και επιτελικές δυσλειτουργίες [9]. Σύμφωνα με το Ryan, η πρώιμη ηλικία έναρξης του ΣΔ-Ι επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες των παιδιών μέσω της επίδρασης των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας [30]. Τα παιδιά κάτω των 5 ετών είναι πιθανότερο να εκδηλώνουν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, καθώς δεν είναι σε θέση να αντιληφθούν στους γονείς τα πρώτα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Εντούτοις, έχει επισημανθεί ότι οξύ επεισόδιο υπογλυκαιμίας σε ηλικία μικρότερη των 6 ετών δεν συνεπάγεται απαραίτητα εμφάνιση σοβαρών και μόνιμων γνωστικών ελλειμμάτων [37]. Μήπως, όμως, η υπογλυκαιμία πριν την ηλικία των 5 ετών δεν επιδρά τόσο στις γνωστικές λειτουργίες αλλά είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία που ευθύνεται; Οι Rovet και συν, υποστηρίζουν ότι η υπεργλυκαιμία είναι μάλλον εκείνο το χαρακτηριστικό των παιδιών με ΣΔ, που καθιστά την πρώιμη ηλικία έναρξης της νόσου προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη γνωστικών δυσλειτουργιών [48]. Η χρόνια υπεργλυκαιμία επιδρά στη διαδικασία μυελίνωσης των νευραξόνων με αποτέλεσμα να θίγεται η ομαλή και φυσιολογική ανάπτυξη των εγκεφαλικών δομών-περιοχών [48]. Έρευνες σε πειραματόζωα παρέχουν ενδείξεις ότι ο ΣΔ-Ι επηρεάζει τη μυελίνωση λόγω της ελλειμματικής ενσωμάτωσης οξικού οξέος και γλυκόζης στα λιπίδια των νευρώνων.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μέσω της παρούσας πρώτης ανασκόπησης στην ελληνική βιβλιογραφία η ηλικία έναρξης και η διάρκεια της νόσου, η παρουσία υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η χρόνια υπεργλυκαιμία, το φύλο και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες συνδέονται με την εμφάνιση αλλαγών των εγκεφαλικών δομών και γνωστικών δυσλειτουργιών σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ-Ι. Ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία έναρξης της νόσου σε συνδυασμό με την επίδραση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Εγκαιρη ανίχνευση των γνωστικών δυσκολιών

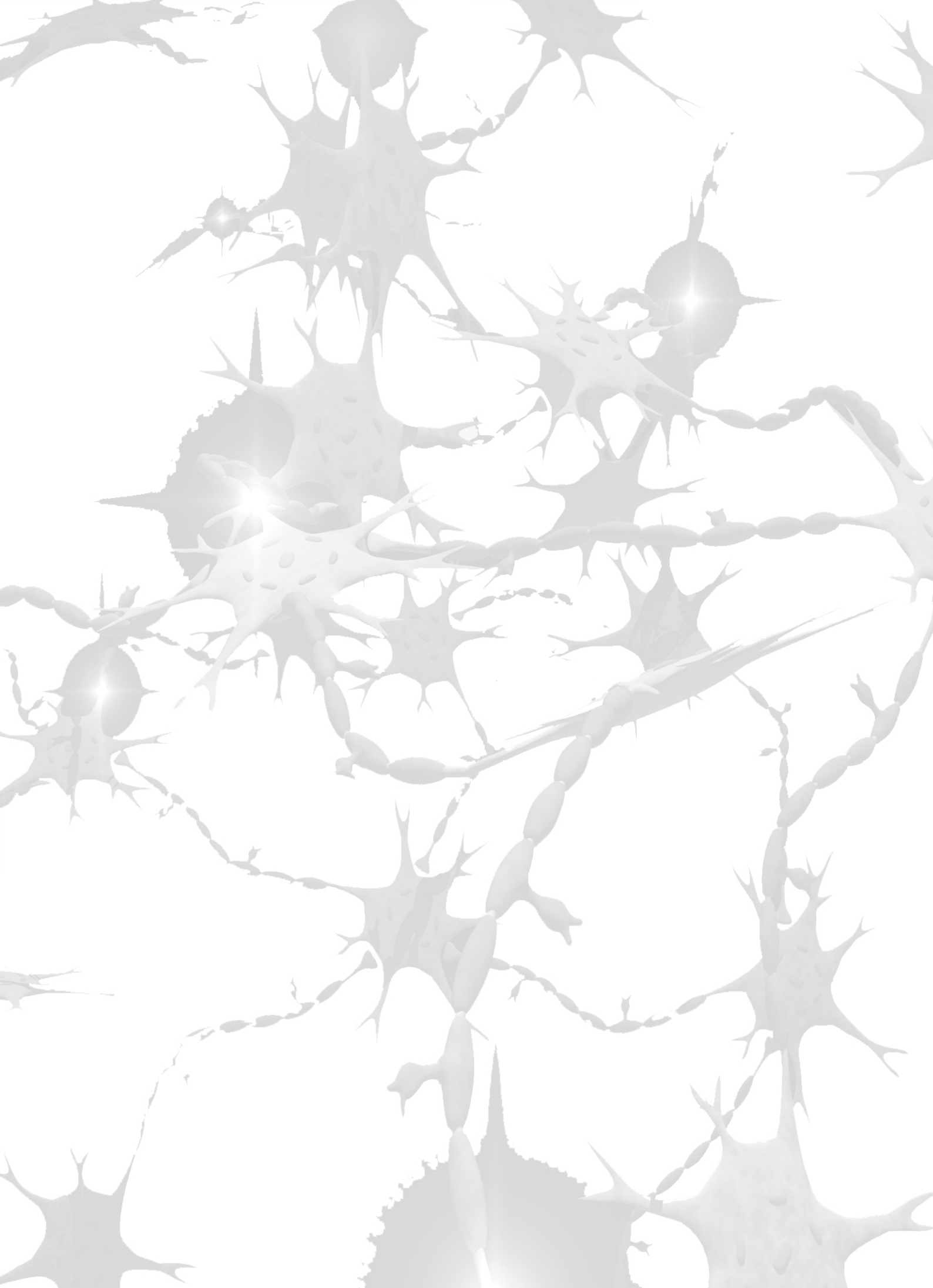
μπορεί να συμβάλει καταλυτικά στην ουσιαστική και καθολική θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Toumelehto J., Worldwide increase in incidence of type I diabetes – the analysis of the idea on published incidence trends. *Diabetologia* 42:1395-1403,1999
2. Campbell IW, Lebovitz H., *Diabetes Mellitus*. Health Press, Oxford, 1996
3. Hagen JW, Barclay CR, Anderson BJ, Feeman DJ, Segal SS, Bacon G et al., Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child Development* 61:1714-1727,1990
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW., *Neuropsychological Assessment*. 4th ed, Oxford University Press, New York, 2004
5. Fry AF, Hale S., Processing speed, working memory, and fluid intelligence: Evidence for a developmental cascade. *Psychological Science* 7:237-241,1996
6. Ryan CM, Williams TM., Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *J Clin Exp Neuropsychol* 15:685-700,1993
7. Kail R, Wolters CA, Yu SL, Hagen JW., Brief report: speed of information processing in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 25:515-520,2000
8. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, Davis EA, Jones TW., Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 34(10):2192-2197,2011
9. Desrocher M, Rovet J., Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychology* 10:36-52,2004
10. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ et al., Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care* 28:1431-1437,2005
11. Rovet JF, Alvarez M., Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 20:803-810,1997
12. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA., Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 24:1541-1546,2001
13. Tolu-Kendir O, Kiris N, Temiz F, Gürbüz F, Onenli-Mungan N, Topaloglu AK et al., Relationship between metabolic control and neurocognitive functions in children diagnosed with type 1 diabetes mellitus before and after 5 years of age.

- Turk J Pediatr 54(4):352-361,2012
14. Lynch PA, Van Schaick KB, Soutor SA, Chen RS, Holmes CS., Cross modality memory and learning in youth with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 50:A394,2001
 15. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA., Warne GL, Adler RG, Andrewes D., Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 21:379-384,1998
 16. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, Halvorson M., Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *Journal of Diabetes and its Complications* 13:31-38,1999
 17. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH., Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:2372-2377,2005
 18. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E et al., The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 26(11):1383-1391,2011;
 19. Kovacs M, Goldston D, Iyengar S., Intellectual development and academic performance of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *Dev Psychol* 28:676-684,1992
 20. Rovet JF, Ehrlich RM., The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr* 134:503-506,1999
 21. Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D, Akler M., Psychoeducational characteristics of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Learning Disabilities* 26:7-22,1993
 22. Osipoff JN, Dixon D, Wilson TA, Preston T., Prospective memory and glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Int J Pediatr Endocrinol* 3;2012:2029,2012
 23. Bjorgas M, Gimse P, Vik T, Sand T., Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 86:148-153,1997
 24. Northam E, Anderson PJ, Werther GA, Adler RG, Andrewes D., Neuropsychological complications of insulin dependent diabetes mellitus in children. *Child Neuropsychology* 1:74-87,1995
 25. Kovacs M, Ryan C, Obrosky DS., Verbal intellectual and verbal memory performance of youths with childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 19:475-483,1994
 26. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall JC., Effects of diabetes on learning in children. *Pediatrics* 109:E9,2002
 27. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R., Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia. *Developmental Medicine and Child Neurology* 45:262-268,2003
 28. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P., Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 131:27-33,1997
 29. Gschwend, S., Ryan, C., Atchison, J., Arslanian S, Becker D., Effects of acute hypoglycemia on mental efficiency and counterregulatory hormones in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 126:178-184,1995
 30. Ryan CM, Atchinson J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D., Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 117:32-38,1990
 31. Topitsch D, Schober E, Wurst E, Kryspin-Exner I., Changes in attention with hypo- and hyperglycaemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Pediatrics* 157:802-805,1998
 32. Hershey T, Lillie R, Sadler M, White NH., Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *JINS* 9:740-750,2003
 33. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB., Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 81: 138-142,1999
 34. Bendtson I, Gade J, Theilgaard A, Binder C. Cognitive function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after nocturnal hypoglycaemia. *Diabetologia* 35:898-903, 1992
 35. Rankins, D., Wellard, R. M., Cameron, F., McDonnell C, Northam E. The impact of acute hypoglycemia on neuropsychological and neurometabolite profiles in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:2771-2773,2005
 36. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, Molinari L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA_{1c} age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 45:108-114,2002
 37. Strudwick S, Carne C, Gardiner J, Foster J, Davis E, Jones T. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatrics* 147:690-685,2005
 38. Wysocki T, Harris MA, Mauras M, Fox L, Taylor A, Jackson S et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 26:1100-1105,2003
 39. Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Driesen NR, Ryan CM, Clark WL. Individual differences in neurobe-

- havioral disruption during mild and moderate hypoglycemia in adults with IDDM. *Diabetes* 43:1407-1412,1994
40. Northam E, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Andrewes D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with T1DM 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 22:1438-1444,1999
41. Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB, Brady E, Eidson M, Nemery R, Gonzalez-Mendoza L et al. Neurocognitive functioning in preschoolage children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 11(6):424-430,2010
42. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 156(1):109-114,2010
43. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 9(2):87-95,2008
44. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:112-117,2003
45. Holmes CS, Dunlap WP, Chen RS, Cornwell JM. Gender differences in the learning status of diabetic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 60:698 –704,1992
46. Spreen O, Risser AH, Edgell D. *Developmental Neuropsychology*. Oxford University Press, New York, 1995
47. Ryan CM. Memory and metabolic control in children. *Diabetes Care* 22:1239-1241,1999
48. Rovet J, Czuchta D, Ehrlich R. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 15:775-788,1990

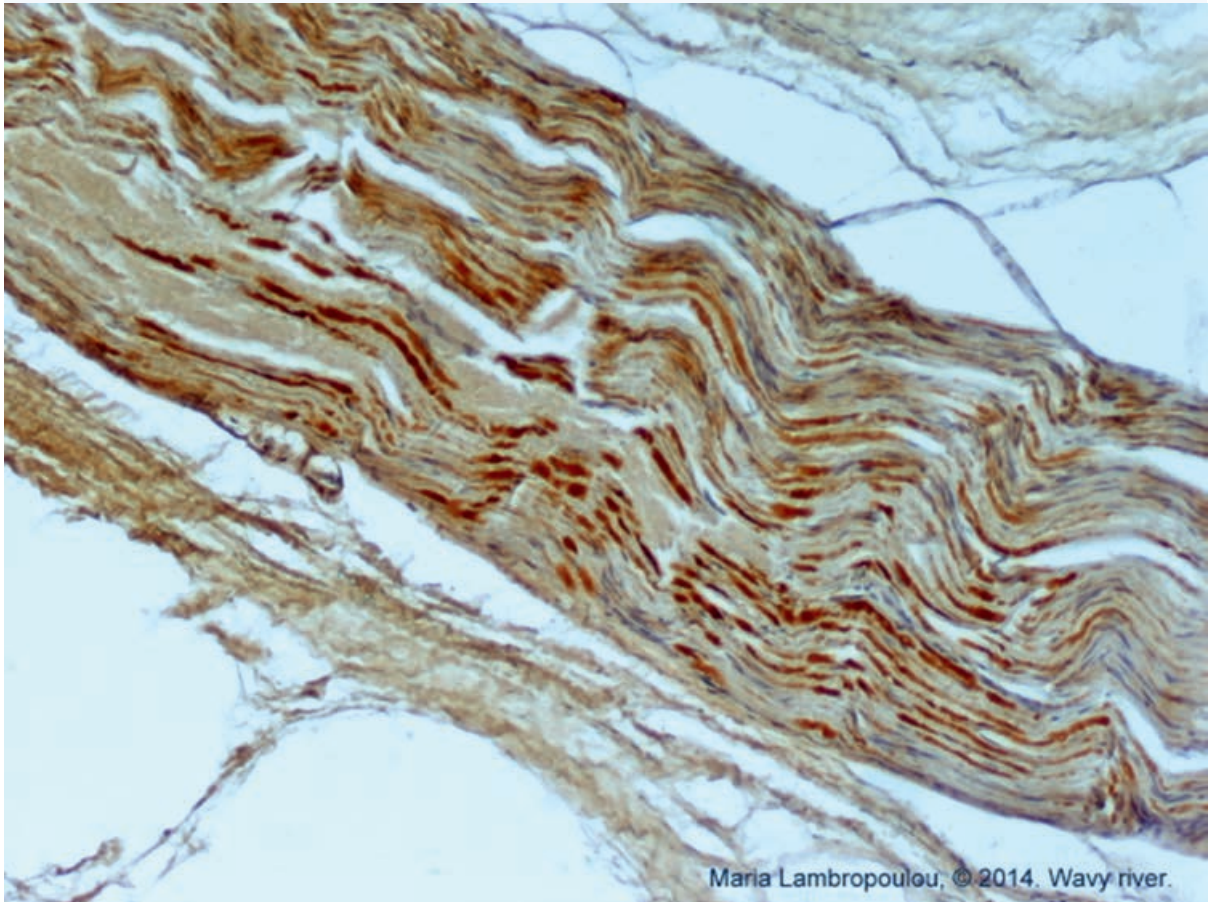


δραστηριότητες
συνεχόμενο
βιβλία

Νευροηθολογικές Εικόνες.



ημερίδες
νευρολογικά
νευρο
ενημέρωση



Peripheral Nerve – Longitudinal section

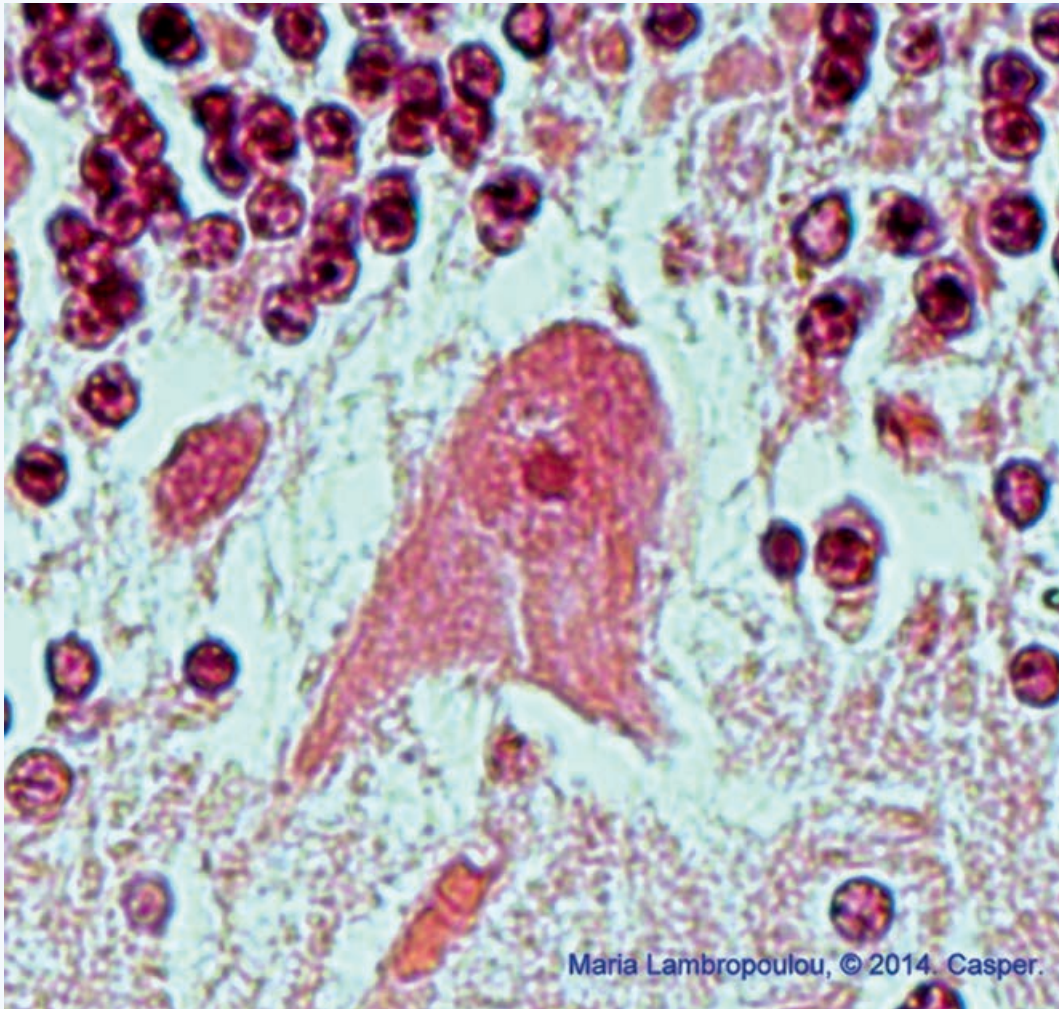
Lambropoulou M.

Laboratory of Histology-Embryology

School of Medicine, Democritus University of Thrace, 68100, Alexandroupolis, Greece

Longitudinal section of a peripheral nerve immunostained by the mouse monoclonal anti-Neuron Specific Enolase antibody (dilution 1:100) according to the manufacturer's protocol (Abcam, UK). The micrograph displays the wavy appearance of the nerve cell fibers (brown color) which are bounding together by connective tissue. A sheath of dense connective tissue surrounds the nerve (epineurium). Nodes of Ranvier (constricted areas) are also observed.

The evaluation of the section was made using an optic microscope Nikon eclipse 50i with adapted camera Nikon Digital sight DS-S1 (Nikon Corporation, Japan) at 200X magnification.



Cerebellar cortex - Purkinje cells

Lambropoulou M.

Laboratory of Histology-Embryology

School of Medicine, Democritus University of Thrace, 68100, Alexandroupolis, Greece

Human cerebellum section in a hematoxyline and eosin routine slide. It's well known that cerebellar cortex contains three well-defined layers, which are, from inside to outside, the granular layer, the Purkinje cell layer, and the molecular layer. The Purkinje cell layer consists of a single row of Purkinje cells, large neurons with a single axon extending deep into the cerebellum and multiple dendrites branching extensively in the molecular layer.

The micrograph displays the three layers of the cerebellar cortex, the molecular layer (bottom), the Purkinje cell layer (middle), and the granular layer (top). Note the large Purkinje cell body, nucleus, and branching dendrites.

The evaluation of the section was made using an optic microscope Nikon eclipse 50i with adapted camera Nikon Digital sight DS-S1 (Nikon Corporation, Japan) at 400X magnification.

δραστηριότητες
συνεδροίαι
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νευρο
ενημέρωση

2014

- ❖ 4-6 Σεπτεμβρίου 2014: 1st Mediterranean Congress on Auricular Neuromodulation, Athens, Greece <http://www.auricular-acupuncture.com/newsletter2014/index-gr.html>
- ❖ 4-7 Σεπτεμβρίου 2014: World Congress on NeuroTherapeutics: Dilemmas, Debates & Discussions (DDDn), Switzerland. <http://www.congressmed.com/neurology/>
- ❖ 10-13 Σεπτεμβρίου 2014: European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2014, Boston. <http://www.msboston2014.org/>
- ❖ 26-28 Σεπτεμβρίου 2014: Ημέρες Νευρολογίας 2014, Ερέτρια, http://www.enee.gr/images/seminars_
- ❖ 27 Σεπτεμβρίου 2014: 21ο Σεμινάριο ENE Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Meditteranean Palace
- ❖ 27 Σεπτεμβρίου – 1 Οκτωβρίου 2014: 1ο Πενθήμερο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, Τρίκαλα <http://www.hcns.gr>
- ❖ 3-4 Οκτωβρίου 2014: Genetics of Parkinson's Disease and Other Parkinsonian Symptoms in Clinical Practice Athens, Greece <http://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Upcoming-Courses/>
- ❖ Genetics-of-Parkinsons-disease-and-other-parkinsonian-syndromes-in-clinical-practice-/Genetics-of-PD-Course-Program.htm
- ❖ 9-11 Οκτωβρίου 2014: 2ο Συνέδριο «Νεότερες Εξελίξεις στη Νευρολογία και στα Συναφή πεδία», Θεσσαλονίκη <http://www.praxicon.gr/neurology.html>
- ❖ 16-19 Οκτωβρίου 2014: 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο για την Πολλαπλή Σκλήρυνση της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας (ΕΛΛΑΝΑ), Θεσσαλονίκη <http://www.helani.gr>
- ❖ 17-19 Οκτωβρίου 2014: 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα <http://www.epilepsycongress.gr>
- ❖ 17-19 Οκτωβρίου 2014: 11ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο, Πάτρα <http://www.peloponnisiako-synedrio.gr>
- ❖ 22-25 Οκτωβρίου 2014: 9th World Stroke Congress, Istanbul, Turkey. <http://www2.kenes.com/stroke2014/pages/home.aspx>
- ❖ 25-28 Οκτωβρίου 2014: 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αλεξανδρούπολη <http://www.hcns.gr>
- ❖ 1 Νοεμβρίου 2014: 22ο Σεμινάριο ENE www.enee.gr

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2015

- ❖ **9-13 Νοεμβρίου 2014: 12th International Congress of Neuroimmunology**, Mainz, Germany <http://www.isniweb.org>
- ❖ **24-28 Νοεμβρίου 2014 : 5ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΧΟΛΕΙΟ ΕΝΕ-ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ** www.enee.gr
- ❖ **4 - 7 Δεκεμβρίου 2014: Conference of Non Motor Dysfunction in Parkinson's Disease and Related Disorders (NMDPD)**, Νίκαια. www.gkad.gr/index.php/item/101-_6gknews
- ❖ **10-14 Δεκεμβρίου 2014: 1ο Πενθήμερο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Ηλεκτρομυογραφίας**, Τρίκαλα <http://www.hcns.gr>
- ❖ **24-25 Δεκεμβρίου 2014: International Conference on Neurology and Epidemiology**, Bangkok, Thailand. <http://www.waset.org/conferences/2014/bangkok/icne/>
- ❖ **22-25 Ιανουαρίου 2015: 5ο Πανελλήνιο Ψυχιατρικό Συνέδριο στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας**, Ναύπλιο <http://www.era.gr/confdet.php?id=543>
- ❖ **11-13 Φεβρουαρίου 2015: International Stroke Conference** http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/Programming/Programming-International-Stroke-Conference_UCM_316971_Article.jsp
- ❖ **18-22 Μαρτίου 2015: The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases** Nice, France Email: adpd@kenes.com Web: www2.kenes.com/adpd
- ❖ **26-29 Μαρτίου 2015: 9th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**, Budapest <http://www.comtecmed.com/cony/2015/Default.aspx>
- ❖ **15-18 Απριλίου 2015: 30th Annual International Conference of Alzheimer's Disease International** Perth, Australia Web: www.adi2015.org
- ❖ **17-19 Απριλίου 2015: The European Stroke Organisation Conference 2015** www.secc.co.uk

- ❖ **18-25 Απριλίου 2015: American Academy of Neurology, Washington**
<https://www.aan.com/conferences/>
- ❖ **8-10 Μαΐου 2015: 14th World Congress of the EAPC** www.eapc-2015.org
- ❖ **8-11 Μαΐου 2015: 9th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) Budapest, Hungary** <http://www.dgnewsnetwork.com/crc.nsf/congresses/0C0B14F7A18A21E885257C880067D2F3>
- ❖ **8-11 Μαΐου 2015: The 20th Meeting of the European Society of Neurosonology & Cerebral Hemodynamics** http://esnch.org/en/Events_1176.html
- ❖ **12-15 Μαΐου 2015: 24th European Stroke Conference Vienna, Austria** http://www.eurostroke.eu/esc_current_meeting.html
- ❖ **14-17 Μαΐου 2015: 5th International Congress on Neuropathin Pain (NeuPSIG)** website: www.kenes.com/neupsig2015
- ❖ **9-13 Ιουνίου 2015: 27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων** <http://www.enee.gr>
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2015: 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine** www.isprm2015.org
- ❖ **20-23 Ιουνίου 2015: 1st Congress of the European Academy of Neurology** <http://www.eaneurology.org/berlin2015/First-Congress-of-the-European-Academy-of-Neurology-Berlin-2015.1135.0.html>
- ❖ **23-25 Ιουνίου 2015: 2015 Alzheimer's Disease Congress London, UK** Email: enquiries@euroscicon.com Web: www.regonline.co.uk/Alz2015
- ❖ **23-27 Αυγούστου 2015: 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry** www.neurochemistry.org/biennial-meeting/isn-2015-biennial-meeting.html
- ❖ **6-10 Σεπτεμβρίου 2015: 31st International Epilepsy Congress Istanbul 2015** www.epilepsyistanbul2015.org
- ❖ **31 Οκτωβρίου -5 Νοεμβρίου 2015: 22th World Congress of Neurology, Santiago** <http://www.wcn-neurology.com/>