

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2015

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυλινθηρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Κ. Κουμάκης
Μέλη: Ν. Αρτέμης
Γ. Ρούντολφ
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ν. Αρτέμης
Ν. Γρηγοριάδης
Γ. Ρούντολφ
Γ. Τσιβγούλης
Γ. Δερετζή
Σ. Κονιτσιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Κ. Βαδικόλιας

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

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 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

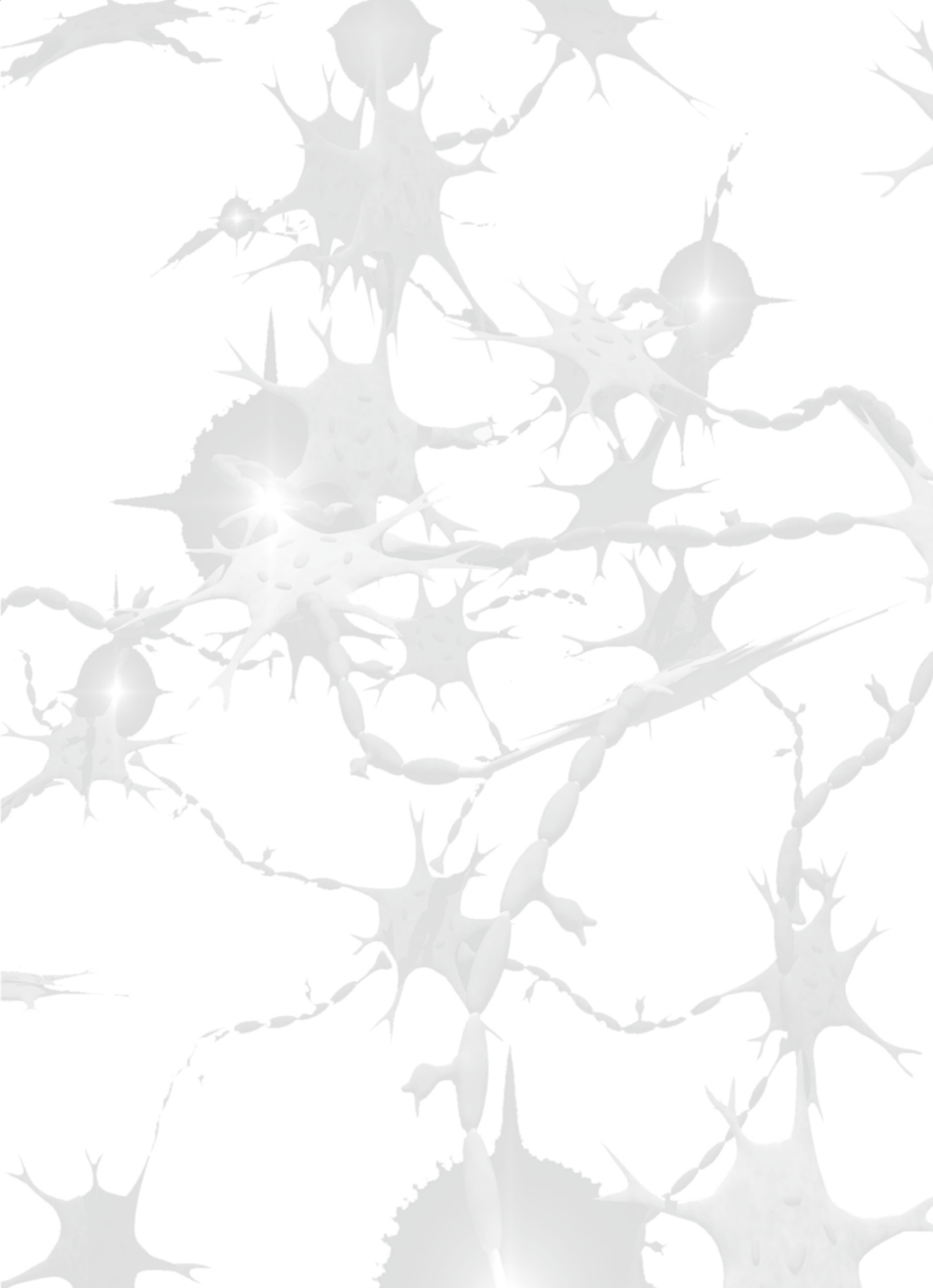
Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ
ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
Ζns Π., Ξηρού Σ. 6
- ▲ ΣΧΕΣΗ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ
Γώγου Μ., Χαϊδοπούλου Κ., Εμποριάδου Μ., Παυλίδου Ε., Παύλου Ε. 13
- ▲ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΒΙΚΕΝΝΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ
Κηρυττόπουλος Α., Μπερεδήμας Π. 20

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

- ▲ ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΒΗΤΑ:
Η ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ «RESPOND»
*Βηλαϊκίδης Ν., Κουτσοουράκη Ε., Μητσικώστας Δ.-Δ., Παπαθανασόπουλος Π.,
Ταβερναράκης Α., Κούντρα Π., Φάκας Ν., Ανδριανάκη Α., Κατσάρα Μ.,
Βαρούνης Χ., Βικελής Μ., Βλάχος Γ.* 28



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 24:2 March - April 2015

Official Journal of the Hellenic Neurological Society

10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.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
J. Rudolf
N. Triantafyllou

EDITORIAL BOARD

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

ISSUE EDITOR

K. Vadikolias

Technical assist: D. Mantzaris
HNS secretariat: G. Tigaraki
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

REVIEW ARTICLES

- ▲ PAIN IN PARKINSON'S DISEASE: CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH
Zis P., Xirou S. 6
- ▲ THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP AND EPILEPSY: FOCUSING ON CHILDHOOD
Gogou M., Haidopoulou K., Eboriadou M., Pavlidou E., Pavlou E. 13
- ▲ AVICENNA'S CONTRIBUTION TO EPILEPSY
Kiryttopoulos A., Beredimas Andreas 20

RESEARCH ARTICLE

- ▲ TREATMENT SATISFACTION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH RRMS UNDER FIRST LINE TREATMENT WITH INTERFERON BETA: THE «RESPOND» CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL STUDY
Vlaikidis N., Koutsouraki E., Mitsikostas D.-D., Papathanasopoulos P., Tavernarakis A., Kountra P., Fakas N., Andrianaki A., Katsara M., Varounis C., Vikelis M., Vlachos G. 28

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2015

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 Psychologic

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

δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες νευρολογικά νεύρα ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη 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"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ζης Π.¹, Ξηρού Σ.²

¹ Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

² Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Ο πόνος στη νόσο Πάρκινσον (ΝΠ) είναι ένα από τα πιο κοινά μη κινητικά συμπτώματα της νόσου και έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης λόγος γίνεται για τον πόνο που μπορεί να αποδοθεί ειδικά στη νόσο Πάρκινσον, είτε άμεσα (πρωτοπαθώς) είτε έμμεσα (δευτεροπαθώς).

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης του πόνου στη ΝΠ είναι αυτό που προτάθηκε το 1998 από τον Ford και περιλαμβάνει πέντε διαφορετικές κατηγορίες πόνου: μυοσκελετικό, ριζικό/νευροπαθητικό, πόνο που σχετίζεται με δυστονία, κεντρικό ή πρωτογενές άλγος και πόνο που σχετίζεται με την ακαθισία.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση, ενώ δεν υπάρχουν ακόμη κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί αλγόριθμοι για το άλγος στη ΝΠ, η σωστή διάγνωση του τύπου πόνου αλλά και της ακριβούς αιτιολογίας είναι σημαντική καθώς έτσι θα καθοριστεί η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών είναι η σωστότερη ρύθμιση της αγωγής με λεβοντόπα ή ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, τα οπιοειδή, η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του υποθαλαμικού πυρήνα ή της ωχράς σφαίρας αλλά και άλλες μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις.

Λέξεις ευρητηρίου: Νόσος Πάρκινσον, πόνος, μη κινητικά συμπτώματα

PAIN IN PARKINSON'S DISEASE: CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC APPROACH

Zis P.¹, Xirou S.²

¹ Department of Neurology, «Evangelismos» Hospital, Athens, Greece

² First Department of Neurology, Medical School, University of Athens, Aeginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Pain, one of the sensory symptoms of Parkinson's disease, is a frequent yet poorly understood non-motor symptom the disease, sometimes severe enough to overshadow the motor symptoms of the disorder. In this review article, we consider pain that can specifically be attributed to PD, either directly (primary) or indirectly (secondary).

The most commonly used classification system for pain used is the one proposed in 1998 by Ford. Ford proposes five different categories of painful sensations in PD; musculoskeletal, radicular/neuropathic, pain associated to dystonia, central or primary pain and pain associated to akathisia.

Regarding the therapeutic approach, there are as yet no validated and evidence based treatment algorithms for pain in PD. However, correct diagnosis of the type of pain and the exact etiology is crucial in order to determine the management strategy. These strategies include levodopa and dopamine agonists, deep brain stimulation (DBS) and opioids. In addition, the role of multidisciplinary (non pharmaceutical) therapy in the management of pain in PD is paramount.

Key words: Parkinson's disease, pain, non motor symptoms

1. Εισαγωγή

Η νόσος Πάρκινσον (ΝΠ) πήρε το όνομά της από τον James Parkinson, ο οποίος την πρωτοπεριέγραψε

ληπτομερώς το 1817 σε μια σειρά ασθενών [1]. Ο ίδιος ο Parkinson αναγνώρισε ότι τα επώδυνα συμπτώματα μπορεί να παρουσιαστούν ακόμη και πρώιμα στη ΝΠ

[2]. Έτσι, ο πόνος αποτελεί ένα μη κινητικό σύμπτωμα (ΜΚΣ) της ΝΠ που μπορεί να εμφανιστεί σε όλα της τα στάδια [3]. Παρά το γεγονός ότι ο πόνος είναι ένα από τα πιο κοινά ΜΚΣ της νόσου και έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών [4], συχνά μπορεί να αγνοηθεί, με αποτέλεσμα την πληθμελή διαχείρισή του.

Σύμφωνα με την IASP (International Association for the Study of Pain), ως πόνος ορίζεται «η δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ισική βλάβη, ή όπως την περιγράφει ο ασθενής επί παρουσίας τέτοιας βλάβης». Όπως γίνεται αντιληπτό από τον ορισμό, στον πόνο υπεισέρχεται το υποκειμενικό στοιχείο. Η IASP προτείνει πέντε άξονες για την περιγραφή του πόνου, σύμφωνα με την ανατομική θέση, το οργανικό σύστημα του σώματος που συμμετέχει, την ένταση, το χρόνο εμφάνισης και την αιτιολογία [5, 6]. Μια ευρεία κατηγοριοποίηση του πόνου, χρήσιμη στην κλινική πράξη είναι σε *αλγαισθητικό* και *νευροπαθητικό* πόνο. Ο αλγαισθητικός πόνος (nociceptive pain) είναι ο πόνος που προέρχεται από πραγματική ή επαπειλούμενη βλάβη σε άλλους ιστούς πλιν του νευρικού και είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης υποδοχέων υψηλού ουδού ερεθίσματος. Ως νευροπαθητικός πόνος ορίζεται ο πόνος που προκαλείται από βλάβη του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος [7].

Οι ασθενείς με ΝΠ μπορεί να αισθανθούν πόνο που εντάσσεται δυνητικά σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες. Βέβαια, ο πόνος στη ΝΠ μπορεί να σχετίζεται με συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως π.χ. η οστεοαρθρίτιδα. Σε αυτό το άρθρο λόγος γίνεται για τον πόνο που μπορεί να αποδοθεί ειδικά στη ΝΠ, είτε άμεσα (πρωτοπαθώς) είτε έμμεσα (δευτεροπαθώς).

2. Ταξινόμηση του πόνου στη ΝΠ

Μέχρι τώρα, έγιναν διάφορες προσπάθειες ταξινόμησης του πόνου στη ΝΠ. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης του πόνου στη ΝΠ είναι αυτό που προτάθηκε από τον Ford (1998) [8, 9] και περιλαμβάνει πέντε διαφορετικές κατηγορίες πόνου: μυοσκελετικό, ριζικό/νευροπαθητικό, πόνο που σχετίζεται με δυστονία, κεντρικό ή πρωτογενές άλγος και πόνο που σχετίζεται με την ακαθισία.

Οι Chaudhuri και Schapira (2009) πρότειναν μια νέα ταξινόμηση, που περιλαμβάνει μυοσκελετικό άλγος, χρόνιο άλγος (κεντρικό ή σπλαχνικό), κυμαινόμενο άλγος, νυκτερινό άλγος, άλγος δίκην κρεμάστρας, στοματο-προσωπικό άλγος και άλγος άκρων ή κοιλιακό άλγος. Η ταξινόμηση αυτή κατηγοριοποιεί επίσης σύνδρομο άλγους με ακόμη μια παράμετρο: αν αυτά ανταποκρίνονται στη ντοπαμινεργική θεραπεία ή όχι [10].

Οι Del Sorbo και Albanese (2012) κάνουν μια σαφή διάκριση μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών αλγεινών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΝΠ και χρησιμοποιούν την ταξινόμηση Ford για να χαρακτη-

ρίσουν περαιτέρω τα δευτεροπαθή αλγεινά συμπτώματα σε μυοσκελετικό άλγος, ριζικό / νευροπαθητικό άλγος, άλγος που αφορά δυστονία, άλγος που σχετίζεται με την ακαθισία και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [11].

Τέλος, οι Wasner και Deuschl (2012) προτείνουν τέσσερις βαθμίδες ταξινόμησης του άλγους στη ΝΠ [3]. Η βαθμίδα 1 κάνει διάκριση μεταξύ του σχετιζόμενου και του μη σχετιζόμενου με τη ΝΠ. Η βαθμίδα 2 ταξινομεί περαιτέρω το άλγος σε αλγαισθητικό, νευροπαθητικό, ή μεικτό. Η βαθμίδα 3 κατηγοριοποιεί περαιτέρω το άλγος σε μυοσκελετικό, σπλαχνικό, δερματικό, περιφερικό και κεντρικό, και η βαθμίδα 4 επικεντρώνεται στις συγκεκριμένες δομές που εμπλέκονται [3].

3. Περιγραφή του άλγους στη ΝΠ

3.1. Πρωτοπαθές ή κεντρικό άλγος

Το πρωτοπαθές άλγος στη ΝΠ θεωρείται ότι είναι κεντρικής αιτιολογίας, ως άμεση συνέπεια της ίδιας της ασθένειας [11]. Η ακριβής παθοφυσιολογία του παραμένει άγνωστη, όμως υποστηρίζεται ότι ο κεντρικός πόνος οφείλεται στη δυσλειτουργία των ντοπαμινω-εξαρτώμενων κέντρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα οποία ρυθμίζουν τους ανασταλτικούς μηχανισμούς του άλγους [12]. Αυτή η δυσλειτουργία στα βασικά γάγγλια μεταβάλλει πιθανώς την επεξεργασία των επώδυνων ερεθισμάτων [3, 13, 14].

Από τη στιγμή που δεν υφίσταται δομική βλάβη ο κεντρικός πόνος στη ΝΠ δεν πληροί τα κριτήρια της IASP για τον ορισμό του νευροπαθητικού άλγους. Ωστόσο, ο πρωτοπαθής πόνος στη ΝΠ παρουσιάζει πολλά “νευροπαθητικά στοιχεία” και η κλινική του έκφραση ποικίλλει, περιλαμβάνοντας χαρακτήρες όπως κάψιμο, μυρμήγκιασμα, μούδιασμα και κνησμό [15].

3.2. Δευτεροπαθές άλγος

Μυοσκελετικό άλγος

Άλγος μυοσκελετικής προέλευσης έχει περιγραφεί στη ΝΠ και είναι ο πλέον συχνός τύπος πόνου που αναφέρεται από τους ασθενείς [16]. Το μυοσκελετικό άλγος προέρχεται από προβλήματα στους μύες ή/και του σκελετού [11] και είναι ένας αλγαισθητικός πόνος που προέρχεται συνήθως από μη φυσιολογική στάση του σώματος, δυσκαμψία, επώδυνη δυστονία ή ακόμα και λόγω ακινησίας εξαιτίας των κινητικών διακυμάνσεων [14]. Ως εκ τούτου, ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει άλγος που προέρχεται από μυϊκές, αρθρικές ή λόγω στάσης αιτίες, συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών. Μυϊκές κράμπες παρουσιάζονται συνήθως στο λαιμό, στο άνω άκρο ή στους παρασπονδυλικούς μύες, ενώ άλγος στις αρθρώσεις εμφανίζεται πιο συχνά στον ώμο, το ισχίο, το γόνατο και τον αστράγαλο [17, 18].

Ριζτικό άλγος

Άλγος κατά μήκος της αισθητικής εννεύρωσης μιας ρίζας ονομάζεται ριζτικό άλγος [8]. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ΝΠ υποφέρουν πιο συχνά από ριζτικά άλγη [3, 19]. Αυτή η υψηλότερη συχνότητα οφείλεται σε βλάβες της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, συνήθως εξαιτίας κακής στάσης σώματος, κύφωσης, [11] ακινησίας ή καθήλωσης σε αναπηρικό αμαξίδιο [16]. Ο ριζτικός πόνος είναι τυπικά νευροπαθητικός και συχνά συγχέεται με το σύνδρομο κεντρικού πόνου [8]. Συνεπώς, η ενδελεχής νευρολογική εξέταση και ο απεικονιστικός ή νευροφυσιολογικός έλεγχος θα μπορούσε να αποκαλύψει την προσβολή μιας ρίζας.

Άλγος σχετιζόμενο με τις κινητικές διακυμάνσεις

Κινητικές και μη κινητικές διακυμάνσεις συμβαίνουν με την εξέλιξη της ΝΠ, και οφείλονται στη θεραπεία με λεβοντόπα. Σε σχέση με την ώρα λήψης της λεβοντόπα, οι διακυμάνσεις μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες: wearing OFF διακυμάνσεις (η διάρκεια της ευεργετικής επίδρασης της κάθε δόσης λεβοντόπα γίνεται σταδιακά μικρότερη), delayed ON / no ON διακυμάνσεις (το μεσοδιάστημα μεταξύ της λήψης λεβοντόπα και το κλινικό αποτέλεσμα καθυστερεί ή είναι εντελώς απόν) και τυχαίες ON-OFF διακυμάνσεις.

Με βάση το χρονοδιάγραμμα της εμφάνισής τους σε σχέση με τον ON / OFF κύκλο των ασθενών, διαφορετικά είδη υπερκινησιών ή δυστονίας ενδέχεται να προκύψουν. Οι υπερκινησίες περιλαμβάνουν κινήσεις όπως χορειακές, αθետωσικές, βαλλιμιστικές και μυοκλονικές. Δυστονία ορίζεται μια κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακούσιες συνεχείς ή διαλείπουσες μυϊκές συσπάσεις των ανταγωνιστών μυών προκαλώντας στροφικές κινήσεις, μη φυσιολογικές στάσεις ή και τα δύο. Η δυστονία συχνά ξεκινά ή επιδεινώνεται από τις εκούσιες κινήσεις. Οι δυστονικοί σπασμοί είναι ένα από τα πιο επίπονα συμπτώματα που ένας ασθενής με ΝΠ μπορεί να παρουσιάσει και τείνουν να εμφανίζονται στην OFF κατάσταση ή την άμεση περίοδο που προηγείται μιας OFF κατάστασης. Οι δυστονικοί σπασμοί μπορεί να είναι παροξυσμικοί, να προκύπτουν αιφνίδια ή να ενεργοποιούνται από την κίνηση. Μπορεί να είναι σύντομοι, διάρκειας λίγων λεπτών, ή παρατεταμένοι, διάρκειας ωρών, ή ακόμα και να είναι συνεχείς χωρίς βελτίωση παρά τις θεραπευτικές προσπάθειες [20].

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα διάφορα είδη κινητικών διακυμάνσεων και των χαρακτηριστικών τους.

Άλγος που σχετίζεται με ανησυχία/ακαθυσία

Ανησυχία είναι ένα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΝΠ [8]. Υπάρχουν δύο διαφορετικές μορφές ανησυχίας που σχετίζονται με άλγος: Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και η ακαθυσία.

Το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ) είναι μια αισθητικο-κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από

μια ακατανίκητη ανάγκη για συνεχή κίνηση, συνοδευόμενη από παραισθησίες ή δυσαισθησίες. Τα συμπτώματα του συνδρόμου επιδεινώνονται σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά τη διάρκεια περιόδων αδράνειας, με κορύφωση τη νύχτα και ανακουφίζονται με την κίνηση [17]. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι συχνό στη ΝΠ και συχνά σχετίζεται με άλγος των κάτω άκρων.

Η ακαθυσία αρχικά αφορά κυρίως στα κάτω άκρα αλλά μπορεί και να επεκτείνεται σε ολόκληρο το σώμα, ενώ ο ασθενής ανακουφίζεται με κινητικές δραστηριότητες, όπως το περπάτημα μέσα στο δωμάτιο ή απλά η έγερση από το κρεβάτι. Τα συμπτώματα της ακαθυσίας μπορεί να μιμούνται την κλινική εικόνα του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών [11], με τη διαφορά ότι δεν υπάρχει συνοδή αισθητική διαταραχή στα άκρα. Η ακαθυσία στη ΝΠ είναι αποτέλεσμα ντοπαμινεργικού ελλείμματος στη μεσοφλοιώδη οδό και είναι γνωστό ότι παρουσιάζεται στη ΝΠ ακόμη και στο προκινητικό στάδιο [8].

3.3. Άτυπες παραήλαγες

Εκτός από τα τυπικά σύνδρομα άλγους που περιγράφηκαν ανωτέρω, έχουν περιγραφεί και άτυπα σύνδρομα πόνου στη ΝΠ. Στο προτεινόμενο σύστημα ταξινόμησης τους οι Chaudhuri και Schapira περιγράφουν νυκτερινό, στοματοπροσωπικό, άλγος δίκην κρεμάστρας (coat-hunger pain), και φαρμακοεπαγόμενο άλγος [10], ενώ προσφάτως περιγράφηκε το ανεξήγητο άλγος των κάτω άκρων [21].

Το *νυκτερινό άλγος* είναι άλγος που μπορεί να σχετίζεται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (όπως περιγράφηκε ανωτέρω), αλλά επίσης μπορεί να συνδέεται με τις περιοδικές κινήσεις των άκρων (periodic limb movements), που συχνά συνοδεύει το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της νύχτας οι ασθενείς με ΝΠ μπορεί να υποφέρουν από ακινησία ("OFF" κατάσταση), εξαιτίας μεγάλου χρονικού διαστήματος από την τελευταία δόση λεβοντόπα.

Το *στοματοπροσωπικό άλγος*, μπορεί να περιλαμβάνει άλγος της κροταφογοναθικής άρθρωσης, εξαιτίας τριγμού των οδόντων ή μπορεί να είναι μέρος ενός συνδρόμου που ονομάζεται σύνδρομο καυσαλγίας στόματος (burning mouth syndrome – BMS). Η IASP ορίζει το σύνδρομο καυσαλγίας στόματος ως διακριτή νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από πόνο ή αίσθημα καύσου του βλενογόνου του στόματος, με ή χωρίς αήλαγή της γέυσης, δίχως όμως την παρουσία κλινικών παθολογικών αλλοιώσεων στην περιοχή της γλώσσας ή του στοματικού βλενογόνου [22]. Το BMS επηρεάζει πιο συχνά ηλικιωμένα άτομα και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και είναι πιο συχνό σε ασθενείς με ΝΠ εν συγκρίσει με τον γενικό πληθυσμό [23].

Το *άλγος δίκην κρεμάστρας* είναι άλγος που εντοπίζεται στην υπινιακή και στις παρατραχηλικές περιοχές και σχετίζεται με δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Το άλγος δίκην κρεμάστρας συνήθως αναφέρεται σε ασθενείς που πάσχουν από ορθοστατική υπόταση

Πίνακας 1. Τύποι της κινητικής κατάστασης και των χαρακτηριστικών της κατά τη διάρκεια θεραπείας με λεβοντόπα

	Μέρος του σώματος που επηρεάζεται πιο συχνά	Ακούσιες κινήσεις	Συσχετιζόμενο άλγος
Υπερκινησίες συσχετιζόμενες με τον ON/OFF κύκλο			
Δυστονία περιόδου OFF	Συνήθως κάτω άκρα και δάκτυλα	Δυστονικές	+++
Δυστονία περιόδου ON - Υπερκινησίες αιχμής δόσης (Peak dose) - Υπερκινησίες δίκην τετραγωνικού παλμού (Square wave)	Άκρα και κορμός	Χορειακές ή χοραιοαθροιστικές	+
Διφασικές (αρχής και τέλους δόσης)	Κάτω άκρα	Δυστονικές ή βαλλιστικές	+++

[24]. Συχνά βελτιώνεται με την κατάκλιση (ή από άλλους ελιγμούς που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση). Η ακριβής αιτιολογία είναι άγνωστη, ωστόσο το άλγος δίκην κρεμάστρας πιστεύεται ότι προκαλείται από υποαιμάτωση στις σχετικές ομάδες μυών. Αυτή η υπόθεση είναι σύμφωνη με την ισχαιμική φύση του άλγους και τη συσχέτιση του με τη στάση του σώματος.

Φαρμακοεπαγόμενο άλγος είναι το άλγος που οφείλεται στις παρενέργειες φαρμάκων. Άλγος που σχετίζεται με περιφερικό οίδημα στα άκρα συνήθως σχετίζεται με θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης [25]. Ένα σπάνιο είδος φαρμακοεπαγόμενου άλγους είναι το άλγος του εντέρου που συνδέεται με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, η οποία επίσης έχει περιγραφεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αγωνιστών του υποδοχέα της ντοπαμίνης [26].

Ανεξήγητο άλγος των κάτω άκρων έχει προταθεί πρόσφατα από τους Wallace και Chaudhuri [21] ως ένα μη κινητικό σύμπτωμα στη ΝΠ. Αυτός ο τύπος πόνου περιγράφεται ως επίμονο άλγος στο πόδι που μπορεί να είναι ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο. Αυτό το είδος πόνου συχνότερα εμφανίζεται στους άρρνες και, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα, συνήθως παρουσιάζεται σε προχωρημένη ΝΠ. Οι ασθενείς περιγράφουν τον πόνο ως εσωτερικό, αρχικά από το πρόσθιο τμήμα του μηρού. Η απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης είναι φυσιολογική. Παρόλο που αυτός ο πόνος είναι άσχετος με κινητικές διακυμάνσεις, συσχετίζεται σημαντικά με άλλα μη κινητικά συμπτώματα [21].

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά τύπων πόνου στη ΝΠ και την αντίστοιχη απόκριση στη θεραπεία, που αναλύεται παρακάτω.

4. Θεραπευτική προσέγγιση

Ακόμη δεν υπάρχουν ακόμη κατευθυντήριες οδηγί-

ες και θεραπευτικοί αλγόριθμοι για το άλγος στη ΝΠ. Η σωστή διάγνωση του τύπου πόνου αλληλά και της ακριβούς αιτιολογίας είναι σημαντική καθώς έτσι θα καθοριστεί η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

Πόνος μη σχετιζόμενος με τη ΝΠ, όπως για παράδειγμα η οστεοαρθρίτιδα, αντιμετωπίζεται βάσει των ισχυόντων για το νόσημα κατευθυντήριων οδηγιών.

Το άλγος σχετιζόμενο με τις κινητικές διακυμάνσεις αντιμετωπίζεται με σωστότερη ρύθμιση της αγωγής με λεβοντόπα ή ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, που σκοπό έχει τη μείωση των κινητικών διακυμάνσεων. Έτσι, τροποποίηση της δοσολογίας, των ωρών λήψης του φαρμάκου ή της οδού χορήγησής τους (από του στόματος ή ενδονησιδική) είναι συχνά απαραίτητα. Η χρησιμοποίηση της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (DBS) του υποθαλαμικού πυρήνα ή της ωχράς σφαίρας μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των περιόδων δυστονίας και του συνοδού άλγους [8].

Τα οπιοειδή είναι πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία πολλών μορφών χρόνιου πόνου. Ωστόσο, η χρήση των οπιοειδών μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα, η οποία παρουσιάζεται έως και στο 80% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οπιοειδή [27]. Τα οπιοειδή που έχουν χρησιμοποιηθεί στη ΝΠ και ιδίως η οξικωδόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (OXN PR), η οποία ενδείκνυται για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού άλγους σε συνδυασμό με ναλοξόνη (ανταγωνιστής που χρησιμοποιείται ως ενέσιμο διάλυμα για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας οπιοειδών), φαίνονται πολλά υποσχόμενα. Όταν χορηγείται από του στόματος, η ναλοξόνη μπορεί να μειώσει την προκαλούμενη από οπιοειδές δυσκοιλιότητα, λόγω της τοπικής δράσης της στο έντερο, χωρίς σημαντικό ανταγωνισμό του αναλγητικού αποτελέσματος της οξικωδόνης [27]. Με βάση αυτή την παρατήρηση, μία πολυκεντρική, διπλή-τυφή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλλη-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά τύπων πόνου στη ΝΠ και θεραπεία

Άλγος στη ΝΠ				Κλινικά χαρακτηριστικά	Αντιμετώπιση
Τυπικό	Πρωτοπαθές	Κεντρικό		Αίσθημα καύσου, μυρμηγκιάσματος ή κνησμού, ασαφώς εντοπισμένο	<ul style="list-style-type: none"> • Ντοπαμινεργική θεραπεία (λεβοντόπα, αγωνιστές ντοπαμίνης), αλλήλ με αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα • Οπιούχα, όπως η οξικωδόνη • Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, οπιοειδή, αντιεπιληπτικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και άτυπα νευροληπτικά
	Δευτεροπαθές	Μυοσκελετικό		Άληγη, κράμπες, επιδείνωση των προ / συνυπαρχόντων ορθοπαιδικών και ρευματολογικών προβλημάτων	<ul style="list-style-type: none"> • Ορθοπαιδική ή ρευματολογική εκτίμηση • Φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία • Φαρμακευτική αγωγή: ντοπαμινεργική θεραπεία (για παρκινσονική δυσκαμψία και ακινησία), αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά (για ρευματολογικά και ορθοπαιδικά προβλήματα) • Χειρουργική θεραπεία: ορθοπαιδικό χειρουργείο, εάν ενδείκνυται
		Ριζικό		Κατά μήκος της αισθητικής εννεύρωσης μιας ρίζας. Ο ριζικός πόνος μπορεί να συνοδεύει μυοσκελετικό πόνο	<ul style="list-style-type: none"> • Νευρολογική εκτίμηση και επικουρικά ηλεκτροφυσιολογικός και απεικονιστικός έλεγχος • Φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία • Φαρμακευτική αγωγή: οπιοειδή, αναλγητικά, ΜΣΑΦ • Χειρουργική θεραπεία εάν απαιτείται
		Σχετιζόμενο με διακυμάνσεις	Σχετιζόμενο με υπερκινησίες	Σχετιζόμενο με δυστονικές θέσεις των άκρων. Μπορεί να περιλαμβάνονται μύες του προσώπου και φαρυγγικοί μύες	<ul style="list-style-type: none"> • Αντιμετώπιση των ON / OFF διακυμάνσεων: συνεχής χορήγηση φαρμάκου (ροτιγοτίνη, λεβοντόπα, έγχυση απομορφίνης) • Βοτουλινική τοξίνη (δυστονικά άκρα), βακλιοφένη
			Σχετιζόμενο με δυστονία		

		Συνδεδεμένο με ανησυχία	Ακαθησία	Υποκειμενικό αίσθημα ανησυχίας, που συχνά συνοδεύεται από μια ακατανίκητη ανάγκη για κίνηση	<ul style="list-style-type: none"> • Ντοπαμινεργική θεραπεία (λεβοντόπα, αγωνιστές ντοπαμίνης), οπιοειδή, κλοζαπίνη
			Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	Υποκειμενικό αίσθημα ανησυχίας, που συχνά συνοδεύεται από μια ακατανίκητη ανάγκη για κίνηση και δυσαισθησίες/ παραισθησίες. Ωστόσο, οι ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι σε θέση να ελέγξουν τις εκούσιες κινήσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Αλλαγή τρόπου ζωής και δραστηριοτήτων: ελάττωση κατανάλωσης καφεΐνης, αλκοόλ και νικοτίνης. • Συμπληρώματα για αποκατάσταση ανεπαρκείων σιδήρου, φυλλικού οξέος και μαγνησίου • Πρόγραμμα ήπιας άσκησης και μαλάξεων κάτω άκρων • Ντοπαμινεργική θεραπεία (λεβοντόπα, αγωνιστές ντοπαμίνης), βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, αντιεπιληπτικά
Άτυπο		Νυκτερινό		Συσχέτιση με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ή περιοδικές κινήσεις κάτω άκρου	<ul style="list-style-type: none"> • Ντοπαμινεργική θεραπεία (λεβοντόπα, αγωνιστές ντοπαμίνης)
		Προσωποστοματικό	Άλγος κροταφο-γναθικής άρθρωσης – σχετιζόμενο με τριγμό οδόντων		<ul style="list-style-type: none"> • Αντιφλεγμονώδη
			Σύνδρομο καυσθηγίας στόματος	Πόνος ή αίσθημα καύσους του βλεννογόνου του στόματος, με ή χωρίς αλλαγή της γεύσης, δίχως όμως την παρουσία παθολογικών αλλοιώσεων στην περιοχή, που περιλαμβάνει την γλώσσα ή το στοματικό βλεννογόνο.	<ul style="list-style-type: none"> • Ντοπαμινεργική θεραπεία (λεβοντόπα, αγωνιστές ντοπαμίνης)
		Φαρμακοεπαγόμενο	Σχετιζόμενο με περιφερικό οίδημα		<ul style="list-style-type: none"> • Ρύθμιση αγωγής
			Εντερικός		
		Ανεξήγητο άλγος κάτω άκρων			<ul style="list-style-type: none"> • Οπιοειδή

των ομάδων σε άνδρες και γυναίκες σχεδιάστηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ΟΧΝ PR στον έλεγχο του χρόνιου άλγους σε ασθενείς με ΝΠ (clinicaltrials.gov: NCT01439100). Αυτή η μελέτη ολοκληρώθηκε πρόσφατα (μελέτη PANDA) και τα αποτελέσματα αναμένονται.

Μη φαρμακευτική προσέγγιση

Η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων στη διαχείριση του άλγους στη ΝΠ είναι υψίστης σημασίας. Για παράδειγμα οι συνεδρίες φυσιοθεραπείας μπορεί να βελτιώσουν σημαντικά το άλγος και τις κράμπες που συνδέονται με μυοσκελετικό και ριζικό πόνο. Η εργοθεραπεία μπορεί επίσης να ωφεληθεί.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):100-12.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London. 1817.
- Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol.* 2012 Apr 17;8(5):284-94.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Jan;113(1):11-3.
- International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226.
- van Seventer R, Vos C, Giezeman M et al. Validation of the Dutch Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Pract.* 2013 Jun;13(5):390-8.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S98-10.
- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5(2):63-72.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):464-74.
- Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S233-6
- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E, Chaves ML. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2007 Dec 4;69(23):2162-9.
- Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain.* 2009 Jan;141(1-2):173-7.
- Truini A, Frontoni M, Cruccu G. Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):330-4
- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology.* 1976 May;26(5):423-9
- Sophie M, Ford B. Management of pain in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2012 Nov;26(11):937-48.
- Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Mar;19(3):285-94.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1(1):45-9.
- Broetz D, Eichner M, Gasser T, Weller M, Steinbach JP. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2007 Apr 30;22(6):853-6.
- Ilson J, Fahn S, Côté L. Painful dystonic spasms in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1984;40:395-8.
- Wallace VC, Chaudhuri KR. Unexplained lower limb pain in Parkinson's disease: A phenotypic variant of «painful Parkinson's disease». *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20(1):122-4
- International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain, Part II, B. Relatively Localized Syndromes of the Head and Neck; Group IV: lesions of the ear, nose, and oral cavity». Retrieved 7 May 2013.
- Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA, Lamey PJ. Burning mouth in Parkinson's disease sufferers. *Gerodontology.* 1998;15(2):73-8.
- Khurana RK. Coat-hanger ache in orthostatic hypotension. *Cephalalgia.* 2012 Jul;32(10):731-7
- Kleiner-Fisman G, Fisman DN. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol.* 2007 Jun;64(6):820-4.
- Kvernmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther.* 2006 Aug;28(8):1065-78.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009 Jan;10(1):35-42.

ΣΧΕΣΗ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

Γώγου Μ.¹, Χαϊδοπούλου Κ.², Εμποριάδου Μ.², Παυλίδου Ε.¹, Παύλου Ε.¹

¹ Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

² Δ' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου

Περίληψη

Μεταξύ ύπνου και επιληψίας υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση, γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων. Τα διάφορα στάδια του ύπνου επηρεάζουν την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, ενώ συγχρόνως ποικίλες μορφές επιληψίας εμφανίζουν στενή συσχέτιση με τον κύκλο εγρήγορσης-ύπνου. Γενικά, τα παιδιά με επιληψία παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές του ύπνου σε σύγκριση με τα μη επιληπτικά παιδιά. Το γεγονός αυτό μπορεί να επιδρά αρνητικά στον έλεγχο των κρίσεων και παράλληλα να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών προβλημάτων στον πληθυσμό αυτό. Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών ύπνου ανευρίσκεται συχνά σε παιδιά με επιληψία και η αντιμετώπισή του σε ορισμένες περιπτώσεις βελτιώνει τον έλεγχο των κρίσεων.

Λέξεις ευρετηρίου: Ύπνος, επιληψία, παιδιά, διαταραχές ύπνου, άπνοιες

THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP AND EPILEPSY: FOCUSING ON CHILDHOOD

Gogou M.¹, Haidopoulou K.², Eboriadou M.², Pavlidou E.¹, Pavlou E.¹

¹ 2nd Pediatric Department, Aristotelian University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

² 4th Pediatric Department, Aristotelian University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki Papageorgiou

Abstract

The relationship between sleep and epilepsy is complex and reciprocal and has been recognized since ancient times. Sleep stages have direct effects on seizures and interictal epileptiform discharges, as NREM sleep generally favors the appearance of epileptic seizures, whereas REM sleep exerts an inhibiting effect against epileptic activity. On the other hand, epileptic activity can modulate the structure of sleep and some epileptic syndromes have a strong dependence on sleep/wake cycle. In general, children with epilepsy have a higher prevalence of sleep disorders in comparison to non-epileptic children. This can have a negative effect on seizure control, increasing at the same time the risk for neurodevelopmental problems in this population. Besides, obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is a commonly reported sleep disorder in children with epilepsy and it has been shown that its treatment in some cases may improve seizure control.

Key words: Sleep, epilepsy, children, sleep disorders, apneas

1. Εισαγωγή - Ιστορική αναδρομή

Η σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων, καθώς οι πρώτες αναφορές ανευρίσκονται σε κείμενα του Αριστοτέλη και του Ιπποκράτη. Η μελέτη του συγκεκριμένου θέματος εντατικοποιήθηκε μετά το 19^ο αιώνα με τον Gower το 1885 να διατυπώνει την άποψη ότι ο κύκλος εγρήγορσης-ύπνου ασκεί σημαντική επίδραση στις γενικευμένες επιληψίες. Παράλληλα, οι Langdon-Down και Brain το 1929 επιχειρήσαν να προσδιορίσουν τις περιόδους υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση σπασμών στη

διάρκεια του 24ωρου. Μετά την εφεύρεση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) από τον H. Berger το 1929 κατέστη δυνατή η παθοφυσιολογική διερεύνηση της σχέσης ύπνου-επιληψίας. Έτσι, οι Gibbs E. και Gibbs FA. το 1947 αποκάλυψαν τη σημαντική αύξηση των μεσοκρικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων (interictal epileptiform discharges – IED) κατά τη διάρκεια του ύπνου. (1,2)

Σήμερα οι μελέτες που αφορούν τη σχέση ύπνου και επιληψίας διακρίνονται σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα (πειραματόζωα), σε

επιδημιολογικές μελέτες που διεξάγονται με χρήση ειδικών ερωτηματολογίων, καθώς και σε πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου σε επιληπτικούς ασθενείς. Από τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών έχει διαπιστωθεί ότι μεταξύ ύπνου και επιληψίας υπάρχει μια πολύπλοκη και αμφίδρομη σχέση, καθώς ορισμένες παράμετροι του ύπνου επηρεάζουν την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, ενώ και η ίδια η επιληπτική νόσος ασκεί επίδραση στην ποιότητα του ύπνου. (3) Γεγονός είναι, πάντως, ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες ασθενείς, ενώ οι αντίστοιχες μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι λίγες.

2. Ύπνος και διάγνωση επιληψίας

Είναι αποδεδειγμένο ότι η έλλειψη ύπνου (κυρίως η χρόνια έλλειψη) αυξάνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα και ευνοεί την εμφάνιση επιληπτόμορφης ηλεκτρικής δραστηριότητας στο ΗΕΓ. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την παρατηρούμενη συχνότερη εμφάνιση σπασμών σε επιληπτικούς ασθενείς με ανεπαρκή ύπνο. Για τον ίδιο λόγο η στέρηση ύπνου αυξάνει τη διαγνωστική ικανότητα του ΗΕΓ και θεωρείται χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, όταν το κλασικό ΗΕΓ αποτυχαίνει να αποκαλύψει παθολογική εγκεφαλική δραστηριότητα. (4) Αξίζει να σημειωθεί ότι το παραπάνω ισχύει κυρίως για τις ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες, ενώ για τις εστιακές είναι αμφιλεγόμενο το κατά πόσον η στέρηση ύπνου αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια του ΗΕΓ και φαίνεται ότι απαιτούνται επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως η κόπωση και το stress. (5)

Επίσης, ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη νεανική μυοκλονική επιληψία, στην οποία, ενώ το κλασικό ΗΕΓ παρουσιάζει μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα, το ΗΕΓ του ύπνου εμφανίζει διαγνωστική ακρίβεια που σε ορισμένες μελέτες προσεγγίζει το 100% με την εμφάνιση αιχμών, πολυαιχμών και συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος στις μετωπιαίες κυρίως απαγωγές. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με ισχυρή κλινική υποψία μυοκλονικής επιληψίας, ειδικά όταν το κλασικό ΗΕΓ δεν είναι διαγνωστικό. (6)

3. Επιληψία και κύκλος εγρήγορσης-ύπνου

Πολλά επιληπτικά σύνδρομα εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Πιο συγκεκριμένα, οι ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες εμφανίζονται στην πλειοψηφία τους κατά την εγρήγορση. Για παράδειγμα, οι αφαιρέσεις εκδηλώνονται αποκλειστικά κατά την εγρήγορση, ενώ η νεανική μυοκλονική επιληψία και οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά την αφύπνιση λαμβάνουν χώρα κατά την αφύπνιση ή αμέσως μετά από αυτήν. Από την άλλη, οι συμπτωματικές γενικευμένες επιληψίες εκδηλώνονται τόσο κατά τον ύπνο όσο και κατά την εγρήγορση με τις ακριβείς κλινικές τους εκδηλώσεις να εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον κύκλο ύπνου-

εγρήγορσης. Έτσι, στο σύνδρομο West οι βρεφικοί σπασμοί λαμβάνουν χώρα κυρίως κατά την αφύπνιση και λίγο πριν από την έλευση του ύπνου (στάδιο υπνηλίας). Παρομοίως, οι τονικές κρίσεις στο σύνδρομο Lennox-Gastaut παρατηρούνται χαρακτηριστικά κατά τον NREM ύπνο και συνήθως απουσιάζουν κατά την εγρήγορση. (7,8)

Όσον αφορά τις ιδιοπαθείς εστιακές επιληψίες, έχουν την τάση να εμφανίζονται αποκλειστικά ή κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Για παράδειγμα, στη ρολάνδειο επιληψία (η συχνότερη επιληψία της παιδικής ηλικίας) και στο σύνδρομο Παναγιωτόπουλος οι κρίσεις παρατηρούνται κατά κανόνα στα αρχικά στάδια του ύπνου (NREM) ή πριν από την αφύπνιση. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και η αυτοσωματική κυρίαρχη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού, στην οποία οι κρίσεις εμφανίζονται σχεδόν πάντα κατά τον ύπνο. (9,10) Τέλος, στις συμπτωματικές εστιακές επιληψίες (και κυρίως στις μετωπιαίες και κροταφικές, οι οποίες αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των εστιακών) φαίνεται πως η εμφάνιση των κρίσεων σχετίζεται στενά με την εντόπιση της βλάβης αλλά και με την ηλικία του ασθενούς. Ειδικότερα, στις μετωπιαίες επιληψίες οι κρίσεις στους ενήλικες ασθενείς παρατηρούνται κατά κανόνα στη διάρκεια του ύπνου, ενώ στην παιδική ηλικία έχουν την τάση να εμφανίζονται και κατά την εγρήγορση. Αντίθετα, οι κρίσεις στις κροταφικές επιληψίες δεν εμφανίζουν τόσο ισχυρή εξάρτηση από τον κύκλο εγρήγορσης-ύπνου. Ωστόσο, εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση δευτεροπαθούς γενίκευσης κατά τον NREM ύπνο σε σύγκριση με τις μετωπιαίες. (11,12)

4. Σταδιοποίηση ύπνου και επιληπτική δραστηριότητα

Όσον αφορά την επίδραση που έχουν τα διάφορα στάδια του ύπνου στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, είναι γνωστό ότι ο NREM ύπνος χαρακτηρίζεται από τη συγχρονισμένη δραστηριότητα των φλοιοθαλαμικών νευρώνων, η οποία δίνει γένεση στα βραδέα κύματα που επικρατούν στο στάδιο N3 αλλά και στις υπνικές ατράκτους και τα συμπλέγματα K που χαρακτηρίζουν το στάδιο N2. Αυτός ο γενικευμένος συγχρονισμός της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας ενισχύει τις μετασυναπτικές νευρωνικές απαντήσεις. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την εγγενή αύξηση της επιληπτόμορφης δραστηριότητας στο στάδιο αυτό (η οποία παρατηρείται και σε μη επιληπτικά άτομα) αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων. (13) Πάντως, αξίζει να αναφερθεί ότι, παρόλο που η επιληπτόμορφη δραστηριότητα αυξάνεται κυρίως στο βαθύ ύπνο (στάδιο N3), οι επιληπτικές κρίσεις (και κυρίως οι εστιακές) λαμβάνουν χώρα ή παρουσιάζουν δευτεροπαθή γενίκευση κατά κύριο λόγο στον ελαφρύ ύπνο (στάδια N1, N2), καθώς και κατά τη μετάβαση από ένα υπνικό στάδιο σε κάποιο άλλο. Το εύρημα αυτό έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι,

ενώ η επιληπτογόνος δραστηριότητα του εγκεφάλου είναι μεγαλύτερη στο στάδιο N3, εντούτοις η τάση εξάπλωσής της είναι πιο έντονη στα στάδια N1 και N2. (14) Αντίθετα, κατά τον REM ύπνο ο γενικευμένος αποσυγχρονισμός της εγκεφαλικής δραστηριότητας αλληλά και η εκσεσημασμένη ελάττωση του μυϊκού τόνου ασκούν προστατευτική δράση αποτρέποντας την κλινική εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων. (13)

Ένα άλλο σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι ο NREM ύπνος, αν και ευνοεί την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, δυσχεραίνει τον ακριβή εντοπισμό της επιληπτογόνου εστίας (σε περιπτώσεις εστιακής επιληψίας). Αντίθετα, ο REM ύπνος, λόγω της καταστολής της επιληπτόμορφης δραστηριότητας, επιτρέπει ευκολότερα τον εντοπισμό της επιληπτογόνου εστίας. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερος χρήσιμο σε περιπτώσεις ασθενών με εστιακή επιληψία, οι οποίοι πρόκειται να αντιμετωπιστούν χειρουργικά. (15)

5. Διαφορική διάγνωση επιληπτικών κρίσεων-παραϋπνιών

Ένα ενδιαφέρον φαινόμενο που αφορά τη σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι το γεγονός ότι ορισμένες παραϋπνίες που λαμβάνουν χώρα κατά το NREM ύπνο παρουσιάζουν κλινικά σημαντικές ομοιότητες με τις κρίσεις που χαρακτηρίζουν τη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. Οι ομοιότητες, μάλιστα, μπορεί να είναι τόσο έντονες, ώστε η διάκριση των δύο καταστάσεων να είναι πολύ δύσκολη, ακόμη και με τη χρήση πολυκαταγραφικής μελέτης και video καταγραφής του ύπνου, καθώς συχνά απουσιάζουν από το ΗΕΓ οι χαρακτηριστικές επιληπτικές εκφορτίσεις. Τα πράγματα περιπλέκονται περισσότερο, καθώς δεν είναι σπάνιο να συνυπάρχουν σε ένα παιδί και οι δύο οντότητες. (16) Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε προσβεβλημένες οικογένειες αποκάλυψαν αυξημένη συχνότητα τέτοιων παραϋπνικών φαινομένων σε άτομα με το συγκεκριμένο είδος επιληψίας, καθώς και σε συγγενικά τους πρόσωπα. Το εύρημα αυτό οδηγεί στη σκέψη ότι παιδιά με ιστορικό τέτοιων παραϋπνιών ίσως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αργότερα στη ζωή τους νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. (17) Επίσης, έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για κοινή παθογενετική προέλευση αυτών των δύο οντοτήτων με ορισμένους ερευνητές να τις αποδίδουν σε διαταραχές νευρωνικών κυκλωμάτων που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και έχουν ως ρόλο τη διαμόρφωση έμφυτων στερεότυπων συμπεριφορών (δημιουργοί κεντρικού σχεδίου-central pattern generators). (18)

Η μεγάλη ομοιότητα των δύο αυτών καταστάσεων αποτελεί συγχρόνως και διαγνωστική πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς. Σημεία που συνηγορούν υπέρ της παραϋπνίας είναι η ανταπόκριση του παιδιού σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, διάρκεια >2min, αριθμός επεισοδίων

ων <2 ανά νύχτα, ο μη σαφής τερματισμός του επεισοδίου, καθώς και η συνέχιση του ύπνου μετά τη λήξη του. Επίσης, οι παραϋπνίες χαρακτηρίζονται από ποικιλία κινητικών φαινομένων και έχουν την τάση να εμφανίζονται μετά τα πρώτα 90min ύπνου (N3). Από την άλλη, στη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού οι κινήσεις είναι πιο στερεότυπες και οι κρίσεις συνήθως εμφανίζονται εντός 60min από την έναρξη του ύπνου (στάδιο N2). (19,20)

6. Ποιότητα του ύπνου σε παιδιά με επιληψία

Σε γενικές γραμμές, οι διαταραχές του ύπνου έχουν μελετηθεί περισσότερο σε ενήλικες επιληπτικούς ασθενείς παρά σε παιδιά. Ωστόσο, η σημασία ελέγχου για διαταραχές του ύπνου σε παιδιά με επιληψία είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τους ενήλικες, καθώς ο παιδικός εγκέφαλος βρίσκεται ακόμη σε φάση ανάπτυξης με αποτέλεσμα να είναι πιο ευαίσθητος στη δράση δυσμενών παραγόντων. Αυτό σημαίνει ότι συνυπάρχουσες με την επιληψία νοσολογικές οντότητες (όπως οι διαταραχές του ύπνου) μπορεί να εμφανίζουν αρνητική αθροιστική επίδραση στις νοντικές λειτουργίες και την ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη ενός παιδιού και να επιτείνουν με τον τρόπο αυτό τις συνέπειες που θα είχε η επιληψία από μόνη της. (21) Για το λόγο αυτό πρέπει να ανευρίσκονται και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα.

A. Μελέτες με χρήση ερωτηματολογίων

Επιδημιολογικές έρευνες που έχουν διεξαχθεί με χρήση ερωτηματολογίου σε γονείς παιδιών με επιληψία έχουν δείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα διαταραχών του ύπνου σε σύγκριση με πληθυσμούς υγιών παιδιών. Οι συνηθέστερα παρατηρούμενες διαταραχές είναι η αυξημένη υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, οι συχνές αφυπνίσεις μέσα στη νύχτα, οι παραϋπνίες, η καθυστέρηση στην έλλευση του ύπνου, η μικρότερη συνολική διάρκεια ύπνου, καθώς και οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο. Στις περισσότερες, μάλιστα, έρευνες η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το βαθμό ελέγχου της νόσου. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για διαταραγμένο ύπνο σε παιδιά με επιληψία είναι η πολυφαρμακία, η ύπαρξη συμπτωματικής επιληψίας, η πυκνότητα της επιληπτικής δραστηριότητας στο ΗΕΓ, καθώς και η συνύπαρξη νοντικής υστέρησης και διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής. (22-28) Γενικά, ακόμη και παιδιά με ιδιοπαθούς αιτιολογίας επιληψία ή επιληψία καλοήθους πορείας (π.χ. ρολάνδειος) φαίνεται να εμφανίζουν διαφορές ως προς την ποιότητα του ύπνου τους σε σχέση με μη επιληπτικά παιδιά. (29) Ωστόσο, στην έρευνα των R Samatiene και συν. (2013) οι διαφορές περιορίζονταν στην ομάδα των επιληπτικών παιδιών με πρόσφατο επεισόδιο σπασμών. (24)

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι οι διαταρα-

χές του ύπνου στα επιληπτικά παιδιά παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με προβλήματα συμπεριφοράς και διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση. Δεδομένου ότι οι διαταραχές ύπνου στην παιδική ηλικία μπορούν να προκαλέσουν από μόνες τους προβλήματα συμπεριφοράς, προκύπτει το ερώτημα κατά πόσον αυτά (που ούτως ή άλλως παρατηρούνται συχνά στην επιληψία) οφείλονται σε αυτήν καθαυτή την επιληπτική νόσο ή είναι συνέπεια των διαταραχών ύπνου που συνυπάρχουν. (30-32) Παρόμοιο ερώτημα θα μπορούσε να τεθεί και όσον αφορά τις διαταραχές των νοητικών λειτουργιών που ανευρίσκονται συχνά στα παιδιά με επιληψία και αφορούν κατά βάση τη χρήση της γλώσσας (προφορική και γραπτή), την κατανόηση μαθηματικών εννοιών και την εκτέλεση αριθμητικών πράξεων. Είναι γνωστό ότι τα βραδέα κύματα και οι υπνικές άτρακτοι του NREM ύπνου ενισχύουν τη δηλωτική μνήμη, ενώ ο REM ύπνος συνδέεται περισσότερο με τη διαδικαστική και συναισθηματική μνήμη. Η επιληπτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου (ακόμη και με τη μορφή υποκλινικών εκφορτίσεων) είναι δυνατό να αποδιοργανώνει τη φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα και να επιδρά αρνητικά στη διαδικασία της νευρωνικής πλαστικότητας που λαμβάνει χώρα κατά τον ύπνο, παραβιάζοντας με τον τρόπο αυτό τη μνήμη και τη μάθηση. Αυτό θα μπορούσε να δώσει απάντηση στο ερώτημα γιατί πολλά παιδιά που πάσχουν από την κατά τα άλλα καλοήγητη ροιάνδαιο επιληψία παρουσιάζουν συχνά μαθησιακές δυσκολίες. (33-35)

Μια άλλη παράμετρος που έχει μελετηθεί είναι ο βαθμός της γονεϊκής ανησυχίας για τον ύπνο των παιδιών αυτών. Οι έρευνες δείχνουν ότι το άγχος των γονέων σχετικά με τον ύπνο των παιδιών τους είναι σημαντικά μεγαλύτερο στις οικογένειες των επιληπτικών παιδιών σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυτό κλινικά μπορεί να εκφραστεί ως τάση των γονέων να κοιμούνται στον ίδιο χώρο με το παιδί, καθώς και με αυξημένο αριθμό ελέγχων του παιδιού κατά τη διάρκεια του βραδινού του ύπνου. Ο παράγοντας της γονεϊκής ανησυχίας περιπλέκει τα πράγματα, αφού θα μπορούσε από μόνος του να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για προβλήματα ύπνου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η συνύπαρξη γονέα-παιδιού στο ίδιο υπνοδωμάτιο, οι συχνοί έλεγχοι του ύπνου του παιδιού, η αυστηρότητα των γονέων ως προς το πρόγραμμα του ύπνου αλληλά και η μεταφορά του άγχους στο παιδί είναι δυνατό να διαταράξουν την ομαλή πορεία του ύπνου. (22,26) Μάλιστα, οι Larson AM και συν. (2012) μελέτησαν με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων την ποιότητα του ύπνου των γονέων παιδιών με επιληψία και διαπίστωσαν φτωχότερη ποιότητα ύπνου και περισσότερα συμπτώματα ημερήσιας κόπωσης σε σύγκριση με τους γονείς μη επιληπτικών παιδιών. (36) Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι η παιδική επιληψία επηρεάζει την υγιεινή του ύπνου ολόκληρης της οικογένειας, γεγονός που έχει ιατρικές και ευρύτερες κοινωνικές συνέπειες.

Παρόλα αυτά, με βάση τα αποτελέσματα έρευνας των SV Jain και συν. (2013) φαίνεται πως οι θεράποντες ιατροί των παιδιών με επιληψία έχουν την τάση να υποεκτιμούν τα προβλήματα ύπνου στα παιδιά αυτά. Ειδικότερα, το ποσοστό παραπομπής των επιληπτικών παιδιών σε κέντρα μελέτης ύπνου ήταν κατά πολύ μικρότερο από τη συχνότητα διαταραχών ύπνου στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Επιπλέον, περίπου στο 30% των περιπτώσεων η διαταραχή ύπνου ήταν τελικά διαφορετική από εκείνη που είχε αρχικά ο θεράπων ιατρός είχε υποπτευθεί. (37)

Β. Πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου

Όσον αφορά τις αντικειμενικές μεθόδους εκτίμησης του ύπνου, οι έρευνες στις οποίες πραγματοποιήθηκαν πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου σε παιδιά με επιληψία είναι πολύ λίγες. Σε αυτές έχει ανευρεθεί ότι η αρχιτεκτονική του ύπνου στα επιληπτικά παιδιά παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές, οι οποίες είναι πιο εκσεσημασμένες σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτικές μορφές επιληψίας και ανεπαρκή έλεγχο της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ελάττωση του συνολικού χρόνου ύπνου, της αποτελεσματικότητας του ύπνου και της διάρκειας του σταδίου REM και αύξηση του δείκτη αφυπνίσεων και του ρυθμού εναλλαγής σταδίων ύπνου. Σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία παρατηρείται επιπροσθέτως ελάττωση του σταδίου N2 και αύξηση της πυκνότητας βραδέων κυμάτων. Σε παιδιά με κακοήγη επιληπτική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται γενικώς απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου (π.χ. απώλεια της φυσιολογικής διαδοχής των σταδίων του NREM ύπνου). (38-40) Έρευνες, πάντως, που εστίασαν στην αρχιτεκτονική του ύπνου παιδιών με ιδιοπαθή επιληψία αποκάλυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο ως προς τη διάρκεια του σταδίου N1 και το λανθάνοντα χρόνο του σταδίου REM (αυξημένα στα επιληπτικά παιδιά). Παράλληλα, σε μελέτες που συνέκριναν τον ύπνο παιδιών με ροιάνδαιο επιληψία και υγιών μαρτύρων οι μόνες σημαντικές διαφορές που ανευρέθησαν αφορούσαν τη διάρκεια του σταδίου REM και την αποτελεσματικότητα του ύπνου (μειωμένες στα παιδιά με ροιάνδαιο) χωρίς ουσιαστικές διαφορές στις υπόλοιπες παραμέτρους του ύπνου. (31,41) Επιπλέον, οι Pereira AM και συν. (2012) παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στις περισσότερες παραμέτρους του ύπνου μεταξύ παιδιών με φαρμακοανθεκτική επιληψία, παιδιών με ροιάνδαιο και υγιών μαρτύρων. Στην ομάδα της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα παιδιά με ιδιοπαθή επιληψία και σε εκείνα με συμπτωματική. (42) Γενικώς, λόγω του μικρού αριθμού ερευνών επί του θέματος, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και παράλληλη σύγκριση με ομάδες μη επιληπτικών παιδιών, ώστε οι περιγραφείσες διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου των επιληπτικών παιδιών να τεκμηριωθούν με βεβαιότητα.

7. Διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο σε παιδιά με επιληψία

Εκτός από τα παραπάνω, μια ομάδα διαταραχών του ύπνου που ανευρίσκονται συχνά σε παιδιά με επιληψία είναι οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο με προεξάρχουσα το σύνδρομο αποφρακτικών απονοιών κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ), για το οποίο αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά. Ως αποφρακτική άπνοια ορίζεται η διακοπή ροής αέρα για τουλάχιστον 2 αναπνευστικούς κύκλους, ενώ οι αναπνευστικές κινήσεις (θώρακα και κοιιλίας) συνεχίζονται. Αντίθετα, στην κεντρική άπνοια οι αναπνευστικές κινήσεις απουσιάζουν, ενώ μια άπνοια χαρακτηρίζεται ως μικτή όταν αρχίζει ως κεντρική αλλήλα πριν από τη λήξη του επεισοδίου οι αναπνευστικές κινήσεις επανεμφανίζονται. Στην υπόπνοια παρατηρείται μείωση τη ροής του αέρα $\geq 50\%$ για τουλάχιστον 2 αναπνευστικούς κύκλους. Όταν ο αριθμός των απονοιών (αποφρακτικών και μικτών) και των υποπνοιών ανά ώρα ύπνου είναι ≥ 2 (για παιδιά ≤ 12 ετών) ή > 5 (για παιδιά > 12 ετών), τότε γίνεται λόγος για ΣΑΑΥ. (43) Η συχνότητα του ΣΑΑΥ στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1-4% και συσχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα, όπως νευροαναπτυξιακά προβλήματα, μειωμένη σχολική απόδοση, διαταραχές συμπεριφοράς, καρδιολογικά προβλήματα. (44)

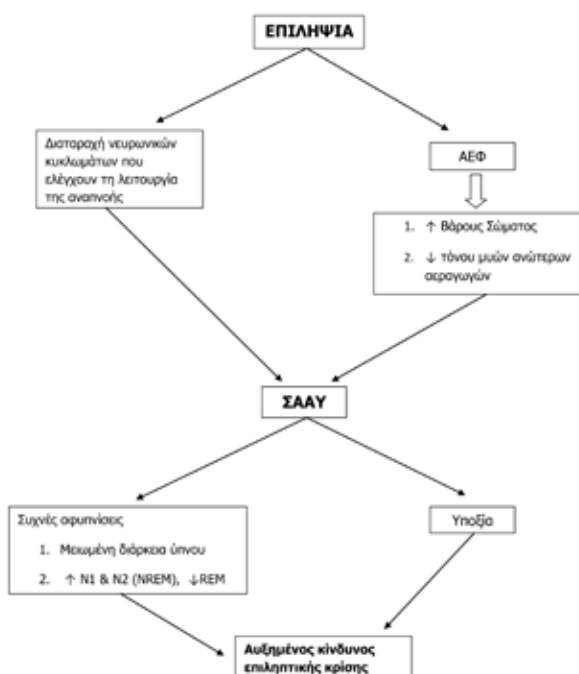
Στις λιγοστές επί του θέματος έρευνες η συχνότητα του ΣΑΑΥ στα επιληπτικά παιδιά, με βάση τις απαντήσεις που έδωσαν οι γονείς σε ειδικό ερωτηματολόγιο, παρουσιάζει ευρεία διακύμανση από 6-65%. (22-27) Μάλιστα, οι Jain SV και συν. (2011) υπολόγισαν τη συχνότητα του ΣΑΑΥ μεταξύ παιδιών με ανθεκτικές μορφές επιληψίας στο 44%. (27) Σε έρευνες που έγιναν με χρήση πολυκαταγραφικών μελετών ύπνου η αντίστοιχη συχνότητα κυμαίνεται από 20-80%. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγκεκριμένες έρευνες βασίζονται σε παιδιά με επιληψία, τα οποία είχαν γνωστό ιστορικό διαταραχών ύπνου και όχι σε τυχαίο δείγμα επιληπτικών παιδιών. (37,45,46) Παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ σε παιδιά με επιληψία είναι ο αναποτελεσματικός έλεγχος της νόσου και η χρήση > 1 αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Παράλληλα, κλασικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΑΑΥ στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό, όπως το αυξημένο βάρος σώματος και η μικρή ηλικία δε φαίνεται να επηρεάζουν τόσο πολύ την εμφάνιση ΣΑΑΥ στα επιληπτικά παιδιά. (27,45-47) Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού ερευνών, το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Μια εξήγηση για το πώς το ΣΑΑΥ μπορεί να δυσχεράνει τον έλεγχο της επιληπτικής νόσου είναι η αρνητική επίδραση που έχει στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Ειδικότερα, τα απονοϊκά γεγονότα προκαλούν αφυπνίσεις (φλοιοώδεις ή υποφλοιοώδεις), οι οποίες ελαττώνουν τη συνολική διάρκεια του ύπνου και, όπως είναι γνωστό, η στέρηση ύπνου μειώνει τον ουδό εμφάνισης σπασμών. Παράλληλα, οι συχνές αφυπνίσεις αυξάνουν τη διάρκεια των σταδίων N1 και

N2 και κατ' επέκτασιν του NREM ύπνου, στη διάρκεια του οποίου, όπως προαναφέρθηκε, παρατηρούνται συχνότερα οι επιληπτικές κρίσεις. (48) Ένας επιπλέον εκλυτικός παράγοντας επιληπτικής κρίσης θα μπορούσε να θεωρηθεί και η υποξία που προκαλείται από τα επεισόδια άπνοιας. (49,50) (Σχ. 1) Όλα τα παραπάνω σχετικά με το δυσμενή ρόλο του ΣΑΑΥ στον έλεγχο της επιληψίας υποστηρίζονται και από μελέτη των Miano S και συν. (2008), στην οποία παιδιά με επιβεβαιωμένο ΣΑΑΥ παρουσίαζαν σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (με > 8 κανάλια για ΗΕΓ) μεσοκρικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις σε ποσοστό 14,2%, σημαντικά μεγαλύτερο από το ποσοστό τυχαίου δείγματος υγιών παιδιών που εμφάνιζε αντίστοιχη δραστηριότητα στον ύπνο (1,45%). (51)

Από την άλλη, η ίδια η επιληπτική νόσος αλλήλα και η αντιεπιληπτική αγωγή μπορούν να προδιαθέσουν στην εμφάνιση ΣΑΑΥ ή να επιδεινώσουν το ήδη υπάρχον. Πιο συγκεκριμένα, οι επιληπτικές εκφορτίσεις (και κυρίως όσες προέρχονται από το μετωπιαίο και κροταφικό λοβό) είναι δυνατό να διαταράσσουν το νευρομυϊκό έλεγχο της αναπνοής, καθώς – όπως έχει αποδειχθεί σε ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε πειραματόζωα- η ηλεκτρική διέγερση των παραπάνω δομών προκαλεί άπνοιες (αποφρακτικού ή κεντρικού τύπου) μέσω αντανακλαστικών ανασταλτικών ώσεων που αποστέλλονται στα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους. (52,53) Ως προς τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αυτά μπορούν να προδιαθέσουν στην εμφάνιση ΣΑΑΥ μέσω πολυπληθών μηχανισμών, όπως η αύξηση του βάρους σώματος (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη, γκαμπαπεντίνη)

Σχήμα 1. Η πολύπλοκη σχέση μεταξύ επιληψίας και συνδρόμου αποφρακτικών απονοιών-υποπνοιών ύπνου (ΣΑΑΥ)



ή η καταστολή της κεντρικής αναπνευστικής ώσης και μείωση του τόνου των μυών που υποστηρίζουν τους ανώτερους αεραγωγούς (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά). (54-56) (Σχ. 1) Αυτό σημαίνει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις θα ήταν ίσως χρήσιμο οι θεράποντες ιατροί να λαμβάνουν υπόψη την επίδραση ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου στις αναπνευστικές παραμέτρους του ύπνου, προτού επιλέξουν την αντιεπιληπτική αγωγή ενός παιδιού. Το μειονέκτημα, πάντως, των περισσότερων ερευνών είναι ότι κατά κανόνα τα παιδιά με επιληψία βρίσκονται υπό αντιεπιληπτική αγωγή με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διακριθεί η αμιγής επίδραση της νόσου από εκείνη των φαρμάκων.

Το πιο εντυπωσιακό, όμως, εύρημα είναι ότι σε μια σειρά κλινικών μελετών, στις οποίες το ΣΑΑΥ σε επιληπτικά παιδιά αντιμετωπίστηκε (είτε χειρουργικά είτε με τη χρήση συσκευών θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης-CPAP), παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου (έως και πλήρης εξαφάνιση των σπασμών) σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (σε ορισμένες έρευνες εγγίζει το 70%). (57-59) Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληπτικής νόσου στην παιδική ηλικία, καθώς στην ηλικία αυτή το ΣΑΑΥ είναι συνήθως αναστρέψιμο (χειρουργική επέμβαση, τοπική θεραπευτική αγωγή).

8. Συμπεράσματα

Από όλα τα παραπάνω γίνεται προφανές ότι η σχέση μεταξύ ύπνου και επιληψίας είναι πολύπλοκη και αμφίδρομη και υπάρχουν ακόμη πολλά σημεία που πρέπει να διασαφηνιστούν. Η διασαφήνισή τους θα μπορούσε να ερμηνεύσει τους παθογενετικούς μηχανισμούς πολλών διαταραχών που συνυπάρχουν με την επιληψία. Η ποιότητα του ύπνου στα παιδιά με επιληψία φαίνεται να είναι διαταραγμένη σε σύγκριση με τα μη επιληπτικά παιδιά και αυτό είναι πιθανό να έχει αρνητικές συνέπειες στον έλεγχο των κρίσεων. Αυτό σημαίνει ότι η αξιολόγηση του ύπνου πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της παρακολούθησης ενός παιδιού με επιληψία. Σε υποψία διαταραχών του ύπνου, ιδιαιτέρως σε παιδιά με ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων, είναι χρήσιμο να συστήνεται η παραπομπή του παιδιού σε ειδική μονάδα μελέτης του ύπνου. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση διαταραχών του ύπνου. Δεδομένου ότι ορισμένες διαταραχές ύπνου είναι συχνά αναστρέψιμες (π.χ. ΣΑΑΥ), η αντιμετώπισή τους θα μπορούσε να ανοίξει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες στη μακροχρόνια αντιμετώπιση της επιληπτικής νόσου στην παιδική ηλικία.

Βιβλιογραφία

1. Matos G, Andersen ML, Valle AC, Tufik S. The relationship between sleep and epilepsy: Evidence from clinical trials and animal models. *J Neurol Sci* 2010, 295:1-7
2. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001, 18:106-27
3. Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013, 26:394-404
4. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006, Sep 67:1018-22
5. Malow BA, Passaro E, Milling C, Minecan DN, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 2002, 59:1371-4
6. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: A clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001, 10:374-8
7. Herman ST, Walczac TS. Effects of sleep on seizures. In: CW Bazil, BA Malow, MR Sammaritano, editors. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 165-80
8. Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001, 55:171-2
9. Eeg-Olofsson O. Rolandic epilepsy. In: CW Bazil, BA Malow, MR Sammaritano, editors. *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 257-63
10. Aneja S, Gupta M. Sleep and Childhood epilepsy. *Ind J Ped* 2005, 72: 687-90
11. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998, 39:150-7
12. Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R, van der Palen J, de Weerd AW. Temporal distribution of clinical seizures over the 24-h day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia* 2009, 50:2019-26
13. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002, 25:899-904
14. Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res* 2001, 44:7-18
15. Malow BA, Aldrich MS. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000, 1:57-60
16. Eriksson SH. Epilepsy and sleep. *Curr Opin Neurol* 2011, 24: 171-6
17. Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Licchetta L, Provini F, Plazzi G, et al. Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? *Epilepsia* 2010, 51:1852-60

18. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci* 2005, 26:225-32
19. Derry C. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy vs Parasomnias. *Curr Treat Options Neurol* 2012, 14:451-63
20. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia* 2008, 49:1581-5
21. Parisi P, Bruni O, Pia Villa M, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, et al. The relationship between sleep and epilepsy: the effect on cognitive functioning in children. *Dev Med Child Neurol* 2010, 52:805-10
22. Chan B, Cheong EY, Grace Ng SF, Chan YC, Lee QU, Chan KY. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: A questionnaire-based case-control study. *Epilepsy and Behavior* 2011, 21: 437-40
23. Maganti R, Hausman N, Koehn M, Sandok E, Glurich I, Mukesh BN. Excessive daytime sleepiness and sleep complaints among children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006, 8:272-7
24. Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, Grikinienė J. Sleep and behavioral problems in rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013, 48:115-22
25. Tang SS, Clarke T, Owens J, Pal DK. Sleep behavior disturbances in rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2010, 26: 239-43
26. Ong LC, Yang WW, Wong SW, alSiddiq F, Khu YS. Sleep habits and disturbances in Malaysian children with epilepsy. *J Ped Child Health* 2009, 46: 80-4
27. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand* 2012, 125:3-6
28. Wirrell E, Blackman M, Barlow K, Mah J, Hamiwka L. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47: 754-59
29. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and Daytime Behavior in Childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999, 40:1557-65
30. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001, 43:407-12
31. Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46:104-9
32. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003, 4:651-8
33. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008, 49: 608-14
34. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev* 2009, 13: 309-11
35. Laporte N, Sebire G, Gillerot Y, Guerrini R, Ghariani S. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. *Pediatr Neurol* 2002, 27: 307-11
36. Larson AM, Ryther RCC, Jennesson M, Geffrey AL, Bruno PL, Anagnos CJ, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia* 2012, 53: 1162-9
37. Jain SV, Simakajornboon N, Glauser TA. Provider practices impact adequate diagnosis of sleep disorders in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013, 28:589-95
38. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997, 38:56-62
39. Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003, 18:763-6
40. Baxter P. Epilepsy and sleep. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47:723
41. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, et al. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2010, 121:665-71
42. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmieri A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia* 2012, 53: 1519-25
43. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, 2007, p. 47-8
44. SJ Chang, KY Chae. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr* 2010, 53:863-71
45. Kaleyias J, Cruz M, Goraya JS, Valencia I, Khurana DS, Legido A, et al. Spectrum of polysomnographic abnormalities in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008, 39: 170-6
46. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004, 5: 708-15

47. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Glauser TA. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013, 28:77-82
48. Liu DB, Zhou LF, Zhong JW, Wang J. Changes of sleep architecture in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004, 42:284-6
49. Scholle S, Zwacka G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clin Neurophysiol* 2001, 112:984-91
50. Gu XQ, Haddad GG. Maturation of neuronal excitability in hippocampal neurons of mice chronically exposed to cyclic hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003, 284:1156-63
51. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, Montesano M, Barberi S, Villa MP. Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009, 32:522-9
52. St-John WM, Rudkin AH, Homes GL, Leiter JC. Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during fictive seizures in an in situ anaesthetized rat preparation. *Epilepsy Res* 2006, 70:218-28.
53. Terndrup TE, Darnall R, Knuth SL, Bartlett D Jr. Effects of experimental cortical seizures on respiratory motor nerve activities in piglets. *J Appl Physiol* 1999, 86:2052-8
54. Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012, 21:496-500
55. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:81-6
56. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010, 90:171-7
57. Segal E, Vendrame M, Gregas M, Loddenkemper T, Kothare SV. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012, 46:359-62
58. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, Hoban TF, Marzec ML, Martin C, et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. *Sleep Med* 2003, 4:509-15
59. Koh S, Ward SL, Lin M, Chen LS. Sleep apnea treatment improves seizure control in children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2000, 22:36-9

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΑΒΙΚΕΝΝΑ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Κηρυττόπουλος Α.¹, Μπερεδήμας Π.²

¹ Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

² Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Πέτρας Ολύμπου, Κατερίνη

Περίληψη

Ο Αβικέννας ή Αμπού Αλή αλ-Χουσεΐν ιμπν Αμπνταλλάχ ιμπν Σινά ήταν Άραβας μουσουλμάνος ιατρός και φιλόσοφος περσικής καταγωγής του 11ου αιώνα και ένας από τους πιο λαμπρούς διανοητές της χρυσής εποχής του Ισλάμ.

Ο Αβικέννας ασχολήθηκε εκτενέστατα με το ζήτημα της επιληψίας στο έργο του «ο Κανών» (Qānūn fi't-tibb), ένα κολλοσιαίο σύγγραμμα που αντιπροσώπευε την διασύνδεση μεταξύ του Ιπποκράτη, του Γαληνού και της σύγχρονης ιατρικής και αποτέλεσε σημείο αναφοράς της ιατρικής επιστήμης επί σειρά αιώνων.

Ο Αβικέννας ορίζει την επιληψία σαν μια παθολογική κατάσταση που «αποτρέπει τα προσβαλλόμενα όργανα να χρησιμοποιούν τις αισθήσεις και επηρεάζει την κίνηση και την όρθια στάση». Αποδίδει τη νόσο σε κάποιο κώλυμα στις κοιλίες του εγκεφάλου, περιγράφει τις εστιακές και γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, επιχειρεί μια ταξινόμησή τους, διαχωρίζει την παιδική επιληψία από αυτήν των ενηλίκων ενώ υποστηρίζει με έμφαση ότι οι επιληπτικές κρίσεις εξαρτώνται γενικότερα από μια δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ ενδογενών, επιληπτογόνων και προκλητικών παραγόντων.

Η θεραπεία της μεσαιωνικής περσικής ιατρικής για την επιληψία είναι πολυπαραγοντική και στηρίζεται σημαντικά στις διαιτητικές συμβουλές και τη φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει έναν ατελείωτο κατάλογο κόνων, μιγμάτων, βαμμάτων, εκχυλισμάτων, δισκίων, αφεψημάτων, αλοιφών και επιθεμάτων.

Ο Αβικέννας δεν επέκτεινε σημαντικά τις γνώσεις πάνω στην επιληψία. Ωστόσο, σε μια εποχή δαιμονολογίας και προκαταλήψεων αξίζει τον θαυμασμό μας για τον ζήλο του να συγκεντρώσει και να εμπλουτίσει τις ιατρικές γνώσεις της εποχής του, για την επιμονή του να προάγει τις επιστήμες υγείας του ανθρώπου και για την προσπάθειά του να κατανοήσει την φύση της ασθένειας με ορθολογικό και επιστημονικό πνεύμα.

Λέξεις ευρητηρίου: Αβικέννας, επιληψία

AVICENNA'S CONTRIBUTION TO EPILEPSY

Kiryttopoulos A.¹, Beredimas P.²

¹ 1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

² Psychiatric Hospital of Petra Olympou, Katerini, Greece

Abstract

Avicenna or Abū 'Alī al-Husayn ibn 'Abd Allāh ibn Sīnā was an Arab physician and philosopher of Persian origin in the 11th century and one of the most brilliant thinkers of the golden age of Islam.

Avicenna dealt extensively with the issue of epilepsy in his work «The Canon» (Qānūn fi't-tibb), a colossal textbook that represented the link between Hippocratic, Galenic and modern medicine and became a point of reference for medical science for many centuries.

Avicenna defines epilepsy as a condition that «...prevents the affected organs to use their senses and affects movement and standing upright». He attributes the disease to some obstruction in the ventricles of the brain, he describes the partial and the generalized seizures and he attempts a classification. Furthermore Avicenna distinguishes childhood epilepsy from adult epilepsy and strongly believes that seizures generally depend on a dynamic interaction between endogenous, epileptogenic and provocative factors.

The treatment of medieval Persian medicine for epilepsy is multifactorial and relies greatly on dietary recommendations and medications that include an endless list of powders, mixtures, tinctures, extracts, tablets, infusions, ointments and patches.

Avicenna did not significantly expand the knowledge on epilepsy. However, in an era of demonology and prejudices, he deserves our admiration for his zeal to gather and enrich the medical knowledge of his time, for his perseverance to advance health sciences and for his effort to understand the nature of the disease with a rational and scientific spirit.

Key words: Avicenna, Epilepsy

Εισαγωγή

Με την πτώση της Δυτικής Ρωμαϊκής αυτοκρατορίας (475 μ.Χ.) ξεκινάει στην Ευρώπη μια περίοδος πολιτικής και κοινωνικής αστάθειας και ενός γενικότερου οικονομικού και πολιτιστικού μαρασμού, με αποτέλεσμα οι αιώνες που ακολουθούν να θεωρούνται «σκοτεινοί». Πάντα όμως, όταν συζητάμε για το Μεσαίωνα, πρέπει να κάνουμε διάκριση μεταξύ Δύσης και Ανατολής. Στην Δ. Ευρώπη δεν παρατηρείται μόνο μια στασιμότητα στην ανάπτυξη των επιστημών, τουλάχιστον στον πρώιμο Μεσαίωνα, αλλά και μια ουσιαστική οπισθοδρόμηση και παρακμή καθώς φαίνεται ότι έχουν χαθεί ακόμα και στοιχειώδεις γνώσεις. Η επιστημονική ένδειξη στον τομέα της ιατρικής αντανακλάται στις αντι-επιστημονικές προκαταλήψεις, τους δογματισμούς και τον θεολογικό προσανατολισμό των λιγοστών ερευνητών καθώς και στις ήσσονος σημασίας ανακαλύψεις της περιόδου αυτής. Παρόλα αυτά τίθενται τα θεμέλια των πρώτων ιατρικών σχολών. Η Ιατρική Σχολή του Σαλέρνο φιλοξένησε τους πιο σημαντικούς γιατρούς της εποχής ενώ το 1200 μ.Χ. περίπου παραχωρεί τον τίτλο της στη ιατρική σχολή του Μονπελιέ της Γαλλίας.

Παρομοίως, κατά τους ονομαζόμενους ανατολικούς Μέσους Χρόνους στο Βυζάντιο, δεν αναπτύχθηκαν νέα συστήματα Ιατρικής ούτε παρατηρήθηκαν σημαντικές ανακαλύψεις. Η επιστημονική αυτή στασιμότητα εξηγείται μερικώς από την υπακοή στην Εκκλησία που εγκαθιδρύει δυναμικά την εξουσία και τον έλεγχο της. Το Βυζάντιο ωστόσο, πέρα από την εχθρική στάση που κατά καιρούς διατήρησε απέναντι στην κληρονομημένη επιστημονική γνώση της αρχαιότητας, εν μέρει λειτούργησε και ως θεματοφύλακας της αρχαίας ελληνικής επιστήμης και αποτέλεσε σημαντική οδό διάσωσης και μετάδοσής της, αρχικά προς την Ανατολή και το Ισλάμ. Επιπρόσθετα το νέο ελεήμον πνεύμα του χριστιανισμού οδήγησε στη δημιουργία γνωστών νοσοκομείων και ιδρυμάτων κυρίως εκκλησιαστικής φιλανθρωπίας στο βυζαντινό κράτος όπως το «Νοσοκομείο του Σύριου Μοναχού Εφραίμ», η «Βασιλειάδα» του Μ. Βασιλείου, το Νοσοκομείο του Παντοκράτορα (12^{ος} αιώνας) κ.ά.

Στον αντίποδα της παρακμάζουσας μεσαιωνικής Ευρώπης, ο αραβοϊσλαμικός κόσμος διανύει τη «χρυσή εποχή» του. Πράγματι, το Ισλάν επεκτείνει την κυριαρχία του από τον 7^ο αιώνα και ερχόμενο σε επαφή με την κλασική παράδοση, αφομοιώνει μεγάλο μέρος αυτής. Στους αιώνες της πολιτιστικής αυτής άνθησης (8^{ος} -12^{ος} αι. μ.Χ.) παρατηρείται γενναία μεταφραστική δραστηριότητα και αποδίδονται στα αραβικά σημαντικά και πολυάριθμα έργα αρχαίων ελληνικών φιλοσόφων και ελληνιστών λογίων*. Στη διάρκεια της δυναστείας των Αβασσιδών (750-1258) μεταφράζονται όλα σχεδόν τα έργα του Αριστοτέλη, του Αρχιμήδη, του Γαληνού και των Νεοπλατωνικών ενώ σταδιακά ακμάζουν περίφημα ακαδημαϊκά κέντρα, όπως η Ακαδημία του *Jundishapur*.

Η εξαιρετη θεωρητική οξύνοια που επέδειξαν οι λόγιοι του Ισλάμ και η σπάνια ικανότητα τους να συγκεντρώσουν, να συνθέσουν και να αξιοποιήσουν όλην αυτόν τον πλούτο της ελληνικής και αριστοτελικής σκέψης, οδήγησε στον εμπλουτισμό και την εξέλιξη των ισλαμικών φυσικών επιστημών και της ισλαμικής φιλοσοφίας που αφού ακολουθήσαν μια ενδιαφέρουσα πορεία φωτός και δημιουργικής κληρονομιάς στον αραβοϊσλαμικό κόσμο, εισήλθαν τον 13^ο αι. στην χριστιανική Δύση και προετοίμασαν το πνεύμα του ευρωπαϊκού διαφωτισμού.

Η αρχαία ιρανική ιατρική επίσης, έχοντας συνδυάσει στοιχεία από τις ιατρικές παραδόσεις της Αιγύπτου, της Ινδίας και της Κίνας για περισσότερο από 4000 χρόνια και βαθιά διαποτισμένη από τα κληροδοτήματα της αρχαίας Ελλάδας, αναπτύχθηκε ώστε να αποτελέσει τον πυρήνα και την βάση της ιατρικής πρακτικής στην Ευρώπη του 13^{ου} αιώνα.

Ανάμεσα στους μεγάλους φιλόσοφους του αραβικού κόσμου, που με το σημαντικό έργο τους συνέβαλαν σ' όλα τα γνωστικά πεδία καθώς και ολοκλήρωσαν την επαφή Ευρώπης-Ισλάμ εξέχουσα θέση κατέχει ο *Αμπού Αλή αλ-Χουσεΐν ιμπν Αμπνταλλάχ ιμπν Σινά*, διεθνώς γνωστός με το εξελληνισμένο όνομα Αβικέννας.

Αβικέννας και Επιληψία

Ο Αβικέννας ασχολήθηκε εκτενέστατα με το ζήτημα της επιληψίας στο κολλοσιαίο έργο του «ο Κανών». Με βαθιές αριστοτελικές και πλάτωνικές υποδομές ο Αβικέννας μνημονεύει συχνά στο έργο του τον Ιπποκράτη και τον Γαληνό καθώς και τις παρατηρήσεις τους πάνω στην επιληψία. Ο Αβικέννας δεν ήταν μόνο υπεύθυνος στο να συγκεντρώσει την προϋπάρχουσα γνώση και τις πληροφορίες πάνω στην ιατρική της εποχής και την επιληψία αλλά επίσης να εμπλουτίσει την γνώση αυτή με τις οξυδερκείς παρατηρήσεις του και τον πειραματισμό του.

Ορισμός και κλινικές εκδηλώσεις

Στα κείμενα της μεσαιωνικής ιρανικής ιατρικής οι όροι που χρησιμοποιούνται για να υποδηλώσουν την επιληψία ή τις επιληπτικές κρίσεις είναι "*sare*" (η νόσος της πτώσης) "*omm-ol-sabyan*" (παιδική επιληψία) και "*maraze-el-kaheni*" (ιερά νόσος). Ο Αβικέννας ορίζει την επιληψία σαν μια παθολογική κατάσταση που «αποτρέπει τα προσβαλλόμενα όργανα να χρησιμοποιούν τις αισθήσεις και επηρεάζει την κίνηση και την όρθια στάση» και «οφείλεται σε κάποιο κώλυμα... συνήθως πρόκειται για γενικευμένη κρίση που προκαλείται από κάποια βλάβη στην πρόσθια κοιλία... και είναι αδύνατον ο ασθενής να σταθεί όρθιος». Αναφέρει ότι η επιληψία εκδηλώνεται αιφνιδίως, ωστόσο μπορεί να υπάρχουν προειδοποιητικά σημεία όπως αδυναμία, επιγαστρικό βάρος ή άηλος, κατάθλιψη,

παραισθησίες της γλώσσας ή των άκρων, ακατανόητη ομιλία, εφιάλτες κ.α. Η περιγραφή των γενικευμένων κρίσεων grand mal είναι πολύ ακριβής στον Κανόνα του Αβικέννα. Περιγράφει την επιληπτική κρίση ως εξής «... ο ασθενής αισθάνεται διέγερση και χάνει τις αισθήσεις του, γίνεται ερυθρός και έχει βολβοστροφή... η αναπνοή του επηρεάζεται και ο ασθενής γίνεται κυανωτικός». Τα άλλα συμπτώματα και σημεία που περιγράφονται στον «Κανόνα» είναι μυϊκές συσπάσεις, ζάλη, αίσθημα παλμών, σιελόρροια, τριγμός των οδόντων, έμετοι και ερυθροί οφθαλμοί. Σημειώνεται ότι οι επιληπτικές κρίσεις είναι επαναλαμβανόμενες με αιφνίδια έναρξη και αυτόματα ανάρρωση.

Ένα άλλο είδος επιληπτικής κρίσης που ανευρίσκεται στις περσικές ιατρικές αναφορές του μεσαιώνα ομοιάζει πολύ με τις σύνθετες εστιακές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση. Ο Αβικέννας τονίζει ότι «τα συμπτώματα ξεκινούν με βλεφάρισμα και τριγμό των δοντιών, ακολουθούν καθήλιωση του βλέμματος και μυϊκός σπασμός του αυχένα, και εν συνεχεία γενικευμένη επιληπτική κατάσταση» Σε μια άλλη περίπτωση η κρίση περιγράφεται σαν «...πρώιμες συσπάσεις των ώμων και της σπονδυλικής στήλης πριν καταλήξει σε επιληψία...». Οι εστιακές κρίσεις επίσης περιγράφονται από τον Αβικέννα «...η επιληψία περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές όπως βλέφαρα, γλώσσα ή χείλη... και οι ασθενείς έχουν συνείδηση κατά την διάρκεια της προσβολής». Σε ό,τι αφορά την μετακριτική κατάσταση ο Αβικέννας αναφέρει ότι οι ασθενείς σταδιακά επανακτούν τις αισθήσεις τους, είναι θλιμμένοι και παραπονιούνται για κεφαλαλγία και μυϊκούς πόνους (κυρίως στην οσφυϊκή και ιερά μοίρα, τον αυχένα και τους ώμους), ενώ μπορεί να παρουσιάζουν λήξυγκα και τρόμο.

Στην διαγνωστική προσέγγιση ο Αβικέννας δίνει μεγάλη έμφαση στον σφυγμό και στην επισκόπηση των ούρων (ουροσκοπία). Σύμφωνα μ' αυτόν, κάθε σφυγμός περιλαμβάνει τέσσερα στάδια, διαστολή, παύση, συστολή ή παύση. Υπάρχουν διάφορα είδη σφυγμού ανάλογα με το μέγεθος της διαστολής, την αίσθηση που αφήνει στα δάκτυλα του εξεταστή κατά την ψηλάφηση του, την συχνότητα κτλ. Περιγράφει τον σφυγμό των επιληπτικών ασθενών ως «ακανόνιστο, με μεγάλο εύρος, ποικίλη ένταση και συχνότητα». Επίσης αναφέρει ότι «τα ούρα των επιληπτικών ασθενών περιέχουν φυσαλίδες και υαλόμορφους σχηματισμούς... αρχικά τα ούρα είναι ερυθρά και κατόπιν γίνονται άχρωμα».

Ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων

Ο Γαληνός (175 π.Χ.) είναι πιθανώς ο πρώτος που συστηματοποίησε την επιληψία. Επί των επιληπτικών κρίσεων ο Γαληνός πρέσβευε ότι τόσο οι γενικευμένοι τονικο-κλιονικοί σπασμοί, όσο και οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις αποτελούν φαινόμενα εντόνου ερεθισμού του εγκεφάλου συνδεδεμένες ενίοτε με

απόφραξη των πόρων, των αγωγών και των εν γένει οδών επικοινωνίας του κοιλιακού συστήματος. Η έλλειψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού επίσης από τις κοιλίες προκαλεί ερεθισμό του εγκεφάλου και κατ' επέκταση την έκλυση επιληπτικών σπασμών. Η αύρα ως πρόδρομο επιληπτικό φαινόμενο προέρχεται κυρίως από τα σπλάγχνα, έχουσα πολλές φορές τον χαρακτήρα μίας ασυνήθους γαστρικής αισθήσεως¹. Σύμφωνα με τον Γαληνό, ο εγκεφαλος μπορεί να προσβληθεί είτε άμεσα είτε έμμεσα από άλλο σημείο του σώματος. Ως εκ τούτου ορίζει τρία είδη επιληψίας. Ο πρώτος τύπος επιληψίας προκύπτει από μια ιδιοπαθή νόσο του εγκεφάλου. Ο δεύτερος τύπος περιγράφεται ως «συμπαθητικός» με την έννοια ότι ο εγκεφαλος είναι ουσιαστικά υγιής αλλά προσεβλήθη κατά την πορεία μιας παθολογικής κατάστασης εκτός αυτού, κυρίως από την «καρδία» (το ανώτερο τμήμα του στομάχου). Ο τρίτος τύπος αποτελεί την «συμπαθητική» συμμετοχή του εγκεφάλου σε καταστάσεις προερχόμενες από άλλα μέρη του σώματος. Ενώ ο Ραζής επαναλαμβάνει την πιο πάνω ταξινόμηση, ο Αβικέννας κατατάσσει την επιληψία με βάση τους διαφορετικούς «χυμούς», που αντικατοπτρίζουν τις βαθιές ιπποκρατικές επιρροές του². Η κατάταξη του εστιάζεται στην διαγνωστική προσέγγιση των διαφορετικών αιτιολογιών, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και στην διαφορετική πρόγνωση. Ξεχωρίζει λοιπόν τέσσερις τύπους επιληψίας:

Ο φλεγματικός τύπος: Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από μεγάλης διάρκειας απώλεια των αισθήσεων, θερμότητα και κοιλώδη σιελόρροια, υπνηλία, αμνησία, ωχρότητα, άγχος και φόβο, αυξημένη εντερική κινητικότητα και υαλόμορφες ουσίες στα ούρα. Ο φλεγματικός τύπος υποδιαιρείται στην ψυχρή και αθμυρή υποκατηγορία ανάλογα με την βαρύτητα και την διάρκεια της συμπτωματολογίας. Ο μελαγχολικός τύπος: Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από αίσθημα παλμών και αίσθημα πίεσης στο στήθος, εμμονές, παράλογες ιδέες, ξηρότητα στόματος, ατονία και ανορεξία. Ο τύπος αυτός διαιρείται σε δύο υπότυπους, τον κανονικό και τον οξύ. Στον κανονικό τύπο ο ασθενής είναι ήρεμος ενώ στον οξύ είναι διεγερτικός με παράλογη συμπεριφορά και μερικές φορές πυρετό. Ο αιματώδης τύπος: Χαρακτηρίζεται από ερυθρά μάτια, υπνηλία, κυάνωση, και διευρυμένες τραχηλικές φλέβες. Τονίζεται ότι ο τύπος αυτός σχετίζεται με υπεραιμία και «υψηλής πίεσης κυκλοφορία του αίματος» (υπέρτα-

1 Βλ. Γαληνού, Vol. 8, p. 340. Ο Γαληνός πίστευε ότι η αύρα απορρέει από ερεθισμό του καρδιακού στομάχου και ότι ο ερεθισμός του στομάχου δύναται να οδηγήσει τον εγκεφαλο στην έκλυση επιληπτικών φαινομένων.

2 Κατά τον Ιπποκράτη, τα κύρια υγρά του σώματος είναι το αίμα, το φλέγμα, η κίτρινη χολή, η μέλαινα χολή, που αντιστοιχούν σε 4 χαρακτηριστικούς ανθρώπινους τύπους: τον αιματώδη, το φλεγματικό, το χοληρικό και το μελαγχολικό τύπο. Όσο τα υγρά αυτά βρίσκονται στη κατάλληλη αναλογία μέσα στο σώμα υπάρχει υγεία. Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχθεί και υπερισχύσει ένα από τα στοιχεία αυτά, τότε δημιουργείται η νόσος.

ση). Ο χοληρικός τύπος: Κύρια χαρακτηριστικά του είναι η κατάθλιψη, η βραχεία διάρκεια των προσβολών και η κίτρινη χροιά του προσώπου.

Σημειώνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς προσβάλλονται από τον φλεγματικό και μελαγχολικό τύπο επιληψίας, ενώ ο χοληρικός τύπος είναι πολύ σπάνιος. Μια άλλη ταξινόμηση που ανευρίσκεται στον «Κανόνα», διακρίνει τα είδη της επιληψίας ανάλογα με την προέλευση των κρίσεων. Στην κατάταξη αυτή, που κατοπτρίζει την ποικίλη συμπτωματολογία της νόσου, αναφέρονται ο ηπατικός τύπος, ο στομαχικός τύπος, ο περιτοναϊκός τύπος και ο υστερικός τύπος. Σε μια διαφορετική ταξινόμηση χρησιμοποιείται η ηλικία έναρξης για να διαχωρίσει τέσσερις μορφές επιληψίας, την βρεφική, την παιδική (<7 ετών), την εφηβική και αυτή των ενηλίκων. Στην ταξινόμηση αυτή περιλαμβάνονται και κάποια στοιχεία σχετικά με την κλινική πορεία και την πρόγνωση της επιληψίας, ιδίως στην περίπτωση των πυρετικών σπασμών.

Παθογενετικοί μηχανισμοί - αιτιολογία

Ενώ ο Γαληνός τοποθετεί την εστία της επιληψίας στην τρίτη και τέταρτη κοιλία και θεωρεί ότι «...η επιληψία προκαλείται από συγκέντρωση φλεγματώδους χυμού στις κοιλίες του εγκεφάλου...»³, ο Αβικέννας επικεντρώνεται περισσότερο στην τέταρτη κοιλία, καθώς οι κρίσεις αρχικά επηρεάζουν την αίσθηση της ακοής και της όρασης καθώς και τους μύες του προσώπου. Ο τραυματισμός της τέταρτης κοιλίας έχει ως αποτέλεσμα την εγκεφαλική σύσπαση που προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις. Περιγράφεται ότι το τραύμα προκύπτει από παθολογικές διεργασίες όπως μη φυσιολογικούς χυμούς ή αέρια, που κατά κάποιον τρόπο παρεμποδίζουν την φυσιολογική κυκλοφορία στην κοιλία και ο εγκεφαλος συσπάται για να αποβάλλει τις βλαπτικές ουσίες. Τα κρανιακά νεύρα ακολούθως συμμετέχουν στην ανώμαλη αυτή εγκεφαλική σύσπαση. Η προέλευση των ανώμαλων κινήσεων των άλλων οργάνων εξηγείται είτε ως μεταφορά των εγκεφαλικών συσπάσεων είτε ως άμεση επίδραση επί αυτών του παθολογικού αιτίου. Επίσης αναφέρεται ότι η επιληψία μπορεί να προέρχεται από τον φλοιό ή από βαθύτερες δομές του εγκεφάλου.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ο σπασμός των νεύρων λόγω φλεγμονής. Οι φλεγμονώδεις ουσίες είναι είτε ενδογενείς όπως το φλέγμα είτε εξωγενείς όπως το δηλητήριο του σκορπιού. Ο Αβικέννας σημειώνει ότι «οι προσβεβλημένες νευρικές ίνες συσπώνται κατά μήκος και συγχρόνως εκτείνονται κατά πλάτος...» Επίσης οι εξωγενείς παράγοντες μπορούν να μεταφερθούν στον εγκέφαλο και να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις.

Η παραδοσιακή περσική ιατρική υποστηρίζει με έμφαση ότι οι επιληπτικές κρίσεις και η επιληψία γενικότερα εξαρτώνται από μια δυναμική αλληλεπίδραση

μεταξύ ενδογενών παραγόντων, επιληπτογόνων παραγόντων και προκλητικών παραγόντων. Η συμμετοχή του καθενός παράγοντα ξεχωριστά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ώστε να καταστρωθεί η κατάλληλη θεραπεία του ασθενούς με επιληψία.

Ένας κύριος ενδογενής παράγων που αναφέρεται συχνά στα περσικά ιατρικά κείμενα είναι ο υψηλός πυρετός στα παιδιά. Οι πυρετικοί σπασμοί περιγράφονται από τον Αβικέννα ως «μια προσβολή που συνήθως εμφανίζεται σύντομα μετά από υψηλό πυρετό...σε παιδιά κάτω των επτά ετών». Σημειώνεται ότι τα παιδιά άνω των επτά ετών γίνονται επιληπτικά μόνο μετά από πολύ υψηλό πυρετό. Η εγκυμοσύνη είναι ακόμα ένας παράγοντας που περιγράφεται τόσο από τον Ραζή όσο και από τον Αβικέννα. Η περιγραφή των κρίσεων σε έγκυες γυναίκες είναι συμβατή με τις προσβολές που παρουσιάζονται στην εκλαμψία. Ο Αβικέννας γράφει: «μερικές φορές εμφανίζονται επιληπτικές κρίσεις σε εγκυμονούσες γυναίκες. Μετά τον τοκετό και την πρώτη *hayzn* (έμμηνος ρύση) οι μητέρες αναρρώνουν». Επίσης περιγράφονται οικογενείς περιπτώσεις επιληψίας.

Αναφέρεται μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν επιληψία. Ο Αβικέννας αναφέρει ότι η υποξία κατά τον τοκετό είναι μια πιθανή αιτία επιληψίας. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ελλιπή ρινική αποβολή του αμνιακού υγρού μετά τον τοκετό προκαλεί επιληψία «οι ρινικές εκκρίσεις και η υγρασία του εγκεφάλου πρέπει να αποβληθούν από το νεογέννητο... διαφορετικά το παιδί σίγουρα θα καταλήξει επιληπτικό». Οι ιπποκρατικοί αναφέρουν τις κρίσεις σαν αποτέλεσμα κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης. Σύμφωνα με αυτό, ο Αβικέννας θεωρεί το τραύμα γενικά, και όχι μόνο της κεφαλής, σαν επιληπτογόνο παράγοντα. Οι πρακτικοί ιατροί επίσης αναγνώριζαν ότι λοιμώδεις ασθένειες ελάττωναν την ουδό των κρίσεων. Ο Αβικέννας αναφέρει ότι κρίσεις εμφανίζονται κατά την πορεία ασθενειών όπως η διφθερίτιδα, η πλευρίτιδα και το σπληχνικό απόστημα. Ο Ραζής πιστεύει ότι μερικά παράσιτα είναι υπεύθυνα για τις επιληπτικές κρίσεις και γράφει «κατά την γνώμη μου η επιληψία μπορεί να οφείλεται σε εντερικά παράσιτα... στην περίπτωση αυτή τα συμπτώματα που προηγούνται των κρίσεων είναι σοβαρό αίσθημα καύσου στο στομάχι, σιελόρροια και αποβολή του παρασίτου» Ο Αβικέννας αναφέρει την τριχινέλλα σαν παράδειγμα τέτοιου είδους παρασίτων του εντέρου.

Στην περσική ιατρική του Μεσαίωνα είναι ήδη γνωστό ότι μερικοί ασθενείς με επιληψία παθαίνουν κρίσεις με μεγάλη συχνότητα, ενώ άλλοι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων για μήνες ή και χρόνια. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν παράγοντες που διευκολύνουν την πρόκληση κρίσεων σε ασθενείς με επιληψία. Οι παράγοντες αυτοί θεωρούνταν επίσης ικανοί να προκαλέσουν μια μοναδική κρίση σε άτομα χωρίς επιληψία. Σύμφωνα με τον «Κανόνα» οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε ενδογενείς και εξω-

3 Γαληνός, "περί αιτιών και συμπτωμάτων", Βιβλίο II.

γενείς. Οι ενδογενείς παράγοντες που διευκολύνουν τις κρίσεις ανήκουν σε δύο κατηγορίες: 1) ψυχολογικό stress όπως σοβαρή κατάθλιψη, υπερβολικός φόβος και θυμός 2) φυσικό stress όπως η στέρηση ύπνου, έντονα οπτικά ερεθίσματα (κεραυνός, φλόγα, λαμπερά ή περιστρεφόμενα αντικείμενα), ακουστικά ερεθίσματα, οσφρητικά ερεθίσματα (θείο ή πίσσα), νηστεία, μεταγευματική άσκηση, συνουσία, και αλληλαγές σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η γεωγραφική θέση, η θερμοκρασία και η υγρασία.

Οι εξωγενείς παράγοντες περιλαμβάνουν έκθεση σε τοξικές ουσίες (λευκός και μέλανας ελλήβορος, μύρο, υοσκύαμος ο μέλλας)⁴, μερικά φάρμακα όπως υπακτικά και εμετικά, *Al-Kuhl* (αλκοόλη, κρασί), δηλητηριώδη δόγματα φιδιών, δόγματα αρθροπόδων και άλλων εντόμων (αράχνη, σκορπιός, μέλισσα) καθώς και διαιτητικοί παράγοντες (σέλινο, ελιές, κολιάνδρο).

Θεραπεία

Σύμφωνα με τον Αβικέννα, η θεραπεία της επιληψίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του υποκείμενου παθολογικού αιτίου, την αποφυγή των συνθηκών και των παραγόντων που προκαλούν ή διευκολύνουν την κρίση καθώς και την χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Επίσης η θεραπεία εξαρτάται από την ιδιοσυστασία του ασθενούς και από το είδος της κρίσης.

Ο Αβικέννας προτείνει ότι οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την κολύμβηση, τις πολύ κρύες ή ζεστές καιρικές συνθήκες, την παρατεταμένη παραμονή στα λουτρά, την βουλιμία, την μεταγευματική άσκηση, την περιστροφική κίνηση, την εξάντληση, την ενατένιση λαμπερών αντικειμένων, συμπεριλαμβανομένου του ήλιου και της σελήνης, την συναισθηματική φόρτιση και την υπερβολική σεξουαλική δραστηριότητα. Επίσης προτείνεται η μετοίκηση σε πιο εύκρατες περιοχές. Συνιστώνται χειρομαλάξεις του στήθους με κατεύθυνση προς το κατώτερο μέρος του σώματος (κυρίως με εκχύλισμα νάρκισσου, απήγανου, σπασμέλαιο ή καστορέλαιο), ήπια φυσική άσκηση, σάουνα και λουτρά με κλιαρό νερό λόγω των χαλαρωτικών τους ιδιοτήτων. Η παραμονή σε ζεστό φυσικό «ιαματικό» νερό ή με πρόσμιξη ουσιών όπως έλαιο κρίνου ή ακανθίτη θεωρείται ευεργετική. Ο Αβικέννας αναφέρει επίσης την θεραπευτική επιτυχία των αρχαίων ελλήνων με την εισπνοή ατμών από άνθος παιωνίας. Ο ίδιος συνιστά την εισπνοή ενός μίγματος από μαύρο κύμινο, αμμωνία, αλάτι, πιπέρι και πιπερόριζα.

Άλλοι θεραπευτικοί χειρισμοί που απαντώνται στα κείμενα του Ιμπν Σίνα είναι η εκκένωση του εντέρου,

4 Επί της θεραπευτικής αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων, ο Γαληνός υποστήριζε ότι η χορήγηση ορισμένων ουσιών μπορεί να είναι ευεργετική, ενώ η χρήση άλλων συνήθων ουσιών ή φαρμακευτικών φυτών δύναται να είναι επιβλαβής προκαλούσα επιδείνωση των κρίσεων. Μεταξύ των βλαπτικών παραγόντων περιελάμβανε και τον λευκό και μέλινα ελλήβορο.

που συνίσταται κυρίως στον φλεγματικό τύπο επιληψίας, ενώ στην περίπτωση πιθανής επικείμενης κρίσης προτείνεται στους ασθενείς να προκαλέσουν έμετο, κυρίως στον στομαχικό τύπο επιληψίας. Οι «βεντούζες» της σπονδυλικής στήλης, του λαιμού, των πλευρών και των θωρακικών μυών θεωρούνται ευεργετικά. Αναφέρεται ότι η περίδεση των άκρων αμέσως πριν από την επέλευση της κρίσης είναι δυνατόν να την σταματήσει ή να μειώσει την σοβαρότητά της ενώ καυτηριασμός των δακτύλων αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδο εκλογής σε συγκεκριμένους ασθενείς. Η τοποθέτηση ενός σφαιρικού μαλακού αντικειμένου ανάμεσα στα δόντια κατά την διάρκεια των κρίσεων θεωρείται απαραίτητη.

Η θεραπευτική της μεσαιωνικής περσικής ιατρικής επίσης στηρίζεται σημαντικά στην διατροφή και τις διαιτητικές συνήθειες. Ο Αβικέννας γράφει: «οι περισσότερες ασθένειες προκύπτουν αποκλειστικά από χρόνια διατροφικά σφάλματα». Η δίαιτα λοιπόν παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της επιληψίας. Ενώ ο Ραζής προτείνει τρία ισότιμα γεύματα ημερησίως, ο Αβικέννας συμβουλεύει το ένα τρίτο της τροφής να καταναλώνεται ως γεύμα και τα δύο τρίτα ως δείπνο. Η αποχή από ορισμένες τροφές κρίνεται απαραίτητη όπως ελιές, σέλινο, κολιάνδρο, πράσο, ραδίκια, γογγύλια, λάχανο, φασολάκια, φακή, καρότο, σκόρδο, κρεμμύδι, γάλα, τυρί, πιπέρι, μουστάρδα, ξηρά φρούτα, βοδινό και αρνίσιο κρέας, ψάρι. Το κρασί πρέπει να αποφεύγεται ή όταν καταναλώνεται να είναι σε μικρές ποσότητες, πεπαλαιωμένο ή αναμειγμένο με νερό. Ευεργετικά για την ευεξία του οργανισμού των επιληπτικών θεωρούνται το κοτόπουλο, το κατσικίσιο και το χοιρινό κρέας, το ελάφι, τα πτηνά όπως η πέρδικα και τα σπουργίτια, το κρέας της καμήλας, ο λαγός, τα αχλάδια, το μέλι, τα καρύδια, τα φιστίκια, τα κάσιους, η σταφίδα, το απήγανο, ο μάραθος, η μπιζελόσουπα, το ψυλλοβότανο, το αερόμελι (μάννα) Ηδύσαρου, η κανέλα, το στέλεχος αλωνίδας, το αίμα της χελώνας και ο εγκέφαλος της καμήλας! Κατάλληλα αφεψημάτα θεωρούνται το οξύμελο με ρίγανη, το σιρόπι μέντας, το απόσταγμα ταξιανθίας, το υδρόμελι, το αφέψημα αλόης, το ροδόνερο, το σιρόπι πικραλίδας, *ma-shaeir* (μπύρα χωρίς αλκοόλη) και ο χυμός κολοκυθίου. Η κατανάλωση διουρητικών ουσιών θεωρείται επίσης πολύ χρήσιμη.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Η φαρμακευτική αγωγή για την επιληψία περιελάμβανε έναν ατελείωτο κατάλογο κόνεων, αντιδότην, μιγμάτων, βαμμάτων, εκχυλισμάτων, δισκίων διαφόρων ειδών, αφεψημάτων, αλοιφών και επιθεμάτων. Οι πρακτικοί ιατροί υπογράμμιζαν την σημασία της κατάλληλης δοσολογίας, της οδού χορήγησης και της συχνότητας εφαρμογής της θεραπείας.

Η αντισπασμωδική αγωγή στην μεσαιωνική ιρακική ιατρική ήταν εξατομικευμένη, με ξεχωριστό και

συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα, είτε επρόκειτο για μονοθεραπεία είτε για συνδυασμό φαρμάκων. Τα φάρμακα με αντισπασμωδική δράση περιελάμβαναν την λεβάντα (*Lavandula stoechas*) ένα φυτό που ενδημεί στα αραβικά και μεσογειακά παράλια καθώς και στην Μικρά Ασία και χρησιμοποιήθηκε από τους πρακτικούς ιατρούς της Μέσης Ανατολής στην θεραπεία ποικίλων νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως οι ημικρανίες και η επιληψία, καθώς και ως αντισπασμωδικό και κατασταλτικό φάρμακο, την μονόληνη την γλίαικη, μανιτάρια αναμεμιγμένα με αμυγδαλέλαιο, το αιθέριο έλαιο του γαρύφαλλου (*Eugenia Caryophyllata*, καρυόφυλλο), το εκχύλισμα των ανθών και των φύλλων της *Pimpinella anisum* (γλυκάνισου), που ενδημεί στο Ιράν, την Ινδία, την Τουρκία και σε πολλές άλλες θερμές περιοχές του κόσμου, το αιθέριο έλαιο βαλεριάνας (*Valeriana officinalis*), που τύχαινε επίσης μεγάλης εκτίμησης στην παραδοσιακή περσική ιατρική για τις κατασταλτικές, υπνωτικές, ηρεμιστικές και αντισπασμωδικές του δράσεις, το έλαιο του βαλσαμόχορτου, το μάραθο (*Foeniculum vulgare*), την αλόη, το μελισσόχορτο (*Melissa officinalis*), το λυγιστικόν (*Levisticum officinale*), τους καρπούς της δάφνης, το *Taryaqh*⁵, το ινδικό φραγκοστάφυλο (*Chebulic myrobalan*), το αγαρικόν της Πεύκης (είδος μύκητα), τον βωλίτη (*Boletus laricis*, είδος μανιταριού), τη σέννα, το άγριο απήγανο, Κάρον το κάρβι (*Carum carvi*, περσικό κύμινο), την σκιληλοκρεμμύδα (*Ouqynéa n parália*), εκχύλισμα των ριζών του ανάκυκλου του πύρενθου (*Anacyclus pyrenthum*, περδικάκι της Ισπανίας), που χρησιμοποιούταν συχνά ως αντιεπιληπτικό από τους Πέρσες θεραπευτές, την ιπόμαια (*Ipomoea turpethum*), τον άκορο κάλαμο (*Acorus calamus*) και την Αρτεμισία ασίνθιον (*Artemisia absinthium*, κοινώς Αψιθιά ή Αγριαψιθιά). Ο Ραζής και ο Αβικέννας αναφέρουν ότι η θεραπεία με κάποια από τις ανωτέρω ουσίες ή συνδυασμό αυτών είναι δυνατό σε ορισμένους ασθενείς να «... εξαλείψει πλήρως τις επιληπτικές κρίσεις», ενώ σε άλλους να «... ελαττώσει την συχνότητα και την βαρύτητα των σπασμών».

Άλλες Θεραπείες

Ο Ραζής προτείνει την αφαίμαξη με φλεβοτομή σαν αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της επιληψίας που ανήκει στον αιματώδη τύπο ή οφείλεται σε κατάχρηση αλκοόλ. Ο Αβικέννας επίσης προτείνει την φλεβοτομή στις φλέβες της γαστροκνημίας ή των καρπών αλλά όχι στον τράχηλο προς αποφυγή εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο Abu Al-faraj (1226-1286 μ.Χ.), ένας οπαδός και συνεχιστής του Αβικέννα χρησιμοποίησε τον ηλεκτρισμό για την θεραπεία της επιληψίας και άλλων νευρολογικών νόσων, τοποθετώντας ένα είδος ηλεκτροφόρου ψαριού, επονομαζόμενου *Torpedo*, σε νερό και συνδέοντας το με δύο μεταλλικά στοιχεία.

⁵ Ένα μίγμα από σπόρους δάφνης, αριστολοχία, μύρρα και γεντιανή.

Ο ασθενής καλούταν να τα κρατήσει, αυστηρώς για μικρό χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να τινάζεται από την ηλεκτρική εκφόρτιση του ψαριού. Στο βιβλίο του «*Tarikh mukhtasar ad-dual*» ο Abu Al-faraj αναφέρει ότι μετά από μερικές μέρες θεραπείας ο ασθενής απαλλάσσεται από την επιληψία. Το ηλεκτροφόρο ψάρι *Torpedo mamorata* (η νάρκη η μαρμαίρουσα) χρησιμοποιούταν κατά τους ρωμαϊκούς χρόνους για την θεραπεία της κεφαλαλγίας και της ουρικής αρθρίτιδας (1^{ος} μ.Χ. αι. Scribonius Largus), ενώ ο Πλίνιος ο νεότερος (61-113) το χρησιμοποιούσε στις ωδίνες του τοκετού. Ο Γαληνός θεωρούσε ότι ήταν μια από τις καλύτερες θεραπείες για την επιληψία.

Πρόγνωση

Σύμφωνα με τον Αβικέννα, η παιδική επιληψία και οι πυρετικοί σπασμοί θεωρούνταν ευνοϊκά προγνωστικά στοιχεία, ενώ η επιληψία με έναρξη μετά την ηλικία των 25 ετών, ο φλεγματικός τύπος επιληψίας καθώς και οι κρίσεις μετά από χρόνιο και πολύ υψηλό πυρετό θεωρούνται φτωχά προγνωστικά σημεία. Επίσης, οι επιληπτικοί ασθενείς διακρίνονται σε τρεις ομάδες ανάλογα με την πρόγνωση. Στην ομάδα με καλή πρόγνωση ανήκαν ασθενείς με μικρής διάρκειας κρίσεις και ελαφριά μετακρική κατάθλιψη. Τα κριτήρια δυσμενούς πρόγνωσης περιελάμβαναν δύσπνοια και έντονο άγχος πριν και κατά τη διάρκεια των κρίσεων, καθώς και εμμένουσα κατάθλιψη μετακρική. Μεταξύ των δύο ανωτέρω κατηγοριών τοποθετούνταν η ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης. Η παράλυση και η μελαγχολία αναφέρονται από τον Ραζή και τον Αβικέννα σαν συχνές επιπλοκές της επιληψίας, ενώ η ασφυξία λόγω σπασμού των αναπνευστικών μυών θεωρούταν η κύρια αιτία θανάτου κατά την διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων.

Επίλογος

Ο Αβικέννας δεν επέκτεινε σημαντικά τις γνώσεις πάνω στην επιληψία. Ωστόσο, σε μια εποχή δαιμονολογίας και προκαταλήψεων αξίζει την αναγνώριση και τον θαυμασμό μας για τον ζήλο του να συγκεντρώσει, να καταγράψει και να εμπλουτίσει τις ιατρικές γνώσεις της εποχής του, για την επιμονή του να προάγει τις επιστήμες υγείας του ανθρώπου, για την αφοσίωσή του στην ιατρική και τους ασθενείς με ένα βαθιά ανθρωπιστικό αίσθημα, για την προσπάθειά του να κατανοήσει την φύση της ασθένειας με ορθολογικό και επιστημονικό πνεύμα και τέλος για την συμβολή του στον παγκόσμιο πολιτισμό και στον αγώνα του ανθρώπου για γνώση και αλήθεια.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. "History of epilepsy in Medieval Iranian medicine", A. Gorji, M. Khaleghi Ghadiri, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25, 2001, 455-461.

2. "Avicenna and the Canon of Medicine: A Millennial Tribute", Richard Dean Smith, MD. The Western Journal of Medicine, 1980, 367-370.
3. "Epilepsy and Persian Culture: An Overview", Anna Vanzan, Francesco Paladin, *Epilepsia*, 33(6): 1992, 1057-1064.
4. "Αρχαία ελληνική σκέψη, χριστιανισμός και ισλαμική φιλοσοφία", Γ.Ζιάκας, περίληψη εισήγησης στην Ακαδημία Θεολογικών Σπουδών, 2007
5. "Ανθολόγιο Ελληνικών Ψυχιατρικών Κειμένων", Α.Καράβατος, Δ.Ν. Πλουμπίδης, Γ.Ν. Χριστοδούλου, 2006, 45, 64
6. Wikipedia, "Avicenna". Wikipedia: The Free Encyclopedia. Wikipedia Foundation, Inc. 4 Nov 2013. Web. Nov 2013. <<http://en.wikipedia.org/wiki/Avicenna>>.
7. «Epilepsy: A Comprehensive Textbook», Jerome Engel, Timothy A. Pedley, Jean Aicardi, Marc A Dichter, Solomon Moshé, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, chapter 3, p. 13-17
8. «Η Νευρολογία των Ελληνιστικών Χρόνων: Η εναρμόνισις της φιλοσοφίας μετά της Επιστήμης.» Σ.Ι. Μπαλογιάννης, περιοδικό «Εγκέφαλος», Ιανουάριος-Μάρτιος 2005
9. «Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function», Stanley Finger, Oxford University Press US, 2001.
10. «Οι Επιστήμες στην Αρχαία Ελλάδα, στο Βυζάντιο και στον Νεώτερο Ελληνισμό» Γ. Χριστιανίδης, Δ. Διαλέτης, Κ. Γαβρόγλου, Γ. Παπαδόπουλος, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα 2000.
11. "Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine", AA Asadi-Pooya, AR Nikseresht, E Yaghoubi, *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2012; 14(3):174-177
12. "History of Neuroscience: Arab and Muslim contributions to modern neuroscience", Mohamed, Wael MY, *IBRO History of Neuroscience* [http://www.ibro.info/Pub/Pub_Main_Display.asp?LC_Docs_ID=3433], Accessed: Nov 2013

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΔΙΑΛΕΙΠΟΥΣΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΒΗΤΑ: Η ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ «RESPOND»

Βλαϊκίδης Ν.¹, Κουτσουράκη Ε.², Μπισκώστας Δ.-Δ.³, Παπαθανασόπουλος Π.⁴, Ταβερναράκης Α.⁵, Κούντρα Π.⁶, Φάκας Ν.⁷, Ανδριανάκη Α.⁸, Κατσάρα Μ.⁸, Βαρούνης Χ.⁸, Βικελής Μ.^{3,9}, Βλάχος Γ.^{8,9}

¹ Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

² Α' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

³ Νευρολογική Κλινική ΝΝΑ

⁴ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

⁵ Νευρολογική Κλινική, Θεραπευτήριο «Ευαγγελισμός»

⁶ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Βόλου

⁷ Νευρολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ

⁸ Ιατρικό Τμήμα, Novartis (Ελλάς) Α.Ε.Β.Ε.

⁹ Νευρολόγος, Αθήνα

Περίληψη

Υπόβαθρο: Οι νοσοτροποποιητικές αγωγές, με κυριότερο εκπρόσωπο την ιντερφερόνη βήτα, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (RRMS). Παράγοντες όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ευκολία λήψης αυτών των θεραπειών επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα ζωής των ασθενών και την ικανοποίησή τους από τη θεραπεία.

Μεθοδολογία: Η παρούσα πολυκεντρική, συγχρονική, επιδημιολογική μελέτη διεξήχθη στην Ελλάδα μεταξύ Φεβρουαρίου και Δεκεμβρίου 2012 υπό συνθήκες καθημερινής πρακτικής με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση από την θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα τουλάχιστον ένα έτος προ της ένταξης στη μελέτη, μέσω της χρήσης των ερωτηματολογίων TSQM v1.4 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) και Euro-Qol 5 Dimensions (EQ-5D-3L) αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη εντάχθηκαν 178 ασθενείς (μέση ηλικία 39,7±5,6 έτη, 70,2% γυναίκες) με διάρκεια νόσου 7,4±6,6 έτη και ιστορικό 1,2±0,6 υποτροπών κατά το τελευταίο έτος από 13 ερευνητές. Το 59,6% λάμβανε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1a (IFNβ-1a) ενώ το 40,4% με IFNβ-1b. Η μέση βαθμολογία TSQM (μέγιστη βαθμολογία=100) ήταν 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση», και 62,5, 61,9 και 61,1 για την «αποτελεσματικότητα», τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» και την «ευκολία στη χρήση» αντίστοιχα. Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, 71,9% και 53,9% των ασθενών ανέφεραν μέτριο/υπερβολικό «άγχος/θλίψη» και «πόνος/δυσφορία», αντίστοιχα, ενώ 70,8% ανέφεραν προβλήματα σχετικά με την «κινητικότητα» και 56,7% με τις «συνήθειες δραστηριότητας».

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς ήταν γενικά ικανοποιημένοι από τη θεραπεία τους. Χαμηλότερη ικανοποίηση συσχετίστηκε με τη δυσκολία χρήσης της θεραπείας. Εντούτοις φαίνεται να υπάρχει περιθώριο βελτίωσης της ικανοποίησης από τη θεραπεία, καθώς και της ποιότητας ζωής των πασχόντων από RRMS.

Λέξεις ευρετηρίου: Υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, ιντερφερόνη βήτα, ικανοποίηση από τη θεραπεία, ποιότητα ζωής, TSQM, EQ-5D-3L

TREATMENT SATISFACTION AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH RRMS UNDER FIRST LINE TREATMENT WITH INTERFERON BETA: THE «RESPOND» CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL STUDY

Vlaikidis N.¹, Koutsouraki E.², Mitsikostas D.-D.³, Papathanasopoulos P.⁴, Tavernarakis A.⁵, Kountra P.⁶, Fakas N.⁷, Andrianaki A.⁸, Katsara M.⁸, Varounis C.⁸, Vikelis M.^{3,9}, Vlachos G.^{8,9}

¹ 3rd Neurology Clinic, "Aristotle" University Hospital of Thessaloniki

² 1st Neurology Clinic, "Aristotle" University Hospital of Thessaloniki

³ Neurology Clinic, Navy Hospital of Athens

⁴ Neurology Department, University Hospital of Patras

⁵ Neurology Clinic, Evangelismos Hospital of Athens

⁶ Neurology Clinic, Hospital of Volos

⁷ Neurology Clinic, Army General Hospital of Athens

⁸ Medical Department, Novartis Hellas

⁹ Neurologist, Athens

Abstract

Disease modifying treatments (DMTs) represent the cornerstone in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Factors such as side effects and convenience of using DMTs directly affect satisfaction with treatment as well as quality of life of the RRMS patient. There is no data relating to treatment satisfaction of patients with RRMS in Greece. In this perspective, the present multicentre, cross-sectional, epidemiological study was conducted in Greece between 21-Feb-2012 and 04-Dec-2012 under real-life clinical practice conditions in order to assess DMT satisfaction and quality of life of patients with RRMS having been treated with approved first-line DMT therapies for at least one year prior to study entry, through the use of the TSQM v1.4 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) and EQ-5D-3L questionnaires respectively. A total of 178 patients (mean age 39.7 ± 5.6 years, 70.2% women) with disease duration of 7.4 ± 6.6 years and a history of 1.2 ± 0.6 relapses during the last year prior to study entry were enrolled in the study by 13 investigators. Of the patients, 59.6% were being treated with interferon β -1a (IFN β -1a) and 40.4% with IFN β -1b. In terms of treatment satisfaction and with a score of 100 representing the highest possible TSQM score, denoting optimal treatment satisfaction, a mean score of 62.9 was observed for the «global satisfaction» domain, while mean scores of 62.5, 61.9 and 61.1 were recorded for «effectiveness», «side effects» and «convenience», respectively. Regarding the quality of life, 71.9% and 53.9% of the patients reported moderate/extreme «anxiety/depression» and «pain/discomfort», respectively, 70.8% reported problems with «mobility», and 56.7% with «usual activities», while only 33.0% with «self-care». The EQ visual analog scale (EQ-VAS) score in the total population was 66.6 ± 18.6 (median 70, interquartile range, 50-80). There was a positive correlation between the EQ-VAS and the «global satisfaction» domain of the TSQM (Spearman $\rho = 0.37$, $p < 0.001$). In conclusion, patients were satisfied with their treatment with the lowest satisfaction recorded in the «convenience» domain of the TSQM. Novel therapies with improved convenience and a multidisciplinary patient-centered approach are expected to further improve overall treatment satisfaction as well as quality of life of patients with RRMS.

Key words: Relapsing-remitting multiple sclerosis, interferon beta, treatment satisfaction, quality of life, TSQM, EQ-5D-3L

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προσβάλλει περισσότερα από 2 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο και θεωρείται ως η κύρια αιτία μη τραυματικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Η ηλικία έναρξης της νόσου κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 20-40 ετών, ενώ η αναλογία γυναικών/ανδρών υπολογίζεται σε 3:2.¹ Ο επιπολασμός της ΠΣ επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και ποικίλλει ανάλογα με το γεωγραφικό πλάτος.²

Η προκαλούμενη από την ΠΣ αναπηρία συσσωρεύεται με το χρόνο, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων με ΠΣ είναι μειωμένο κατά 6 έως 7 έτη.^{3,4} Η ΠΣ είναι μια ετερογενής διαταραχή, αυτοάνοσης αιτιολογίας, με ποικίλα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τα οποία αντανακλούν τους πολλαπλούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ιστική βλάβη.^{5,6} Η φλεγμονή, η απομυελίνωση και η αξονική εκφύλιση είναι οι μείζονες ιστοπαθολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν τις κλινικές εκδηλώσεις.⁷

Λόγω της χρονιότητας της νόσου, της πρώιμης από-

λεια της παραγωγικότητας, της ανάγκης υποβοήθησης των ασθενών για την επίτευξη των καθημερινών δραστηριοτήτων τους καθώς και της χρήσης νοσοτροποποιητικών θεραπειών (disease modifying treatments, DMTs) και συνολικά της υγειονομικής περίθαλψης, το κοινωνικό καθώς και το οικονομικό κόστος της ΠΣ είναι υψηλό.⁸ Συγκεκριμένα στην Ελλάδα, η μέση ετήσια ίδια οικονομική επιβάρυνση ΠΣ ασθενών για ένα έτος υπολογίστηκε να υπερβαίνει τις 26.000 €.⁹

Από τους τέσσερις διαφορετικούς υπότυπους της ΠΣ, η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα μορφή (relapsing-remitting, RRMS) είναι η πιο συχνά απαντώμενη, προσβάλλοντας κατά προσέγγιση 80-85% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών. Στην εν λόγω μορφή της νόσου παρατηρούνται σποραδικές ώσεις (υποτροπές ή εξάρσεις των συμπτωμάτων), που αποδράμουν πλήρως ή μερικώς, με μεσοδιαστήματα κλινικής σταθερότητας (ύφεσης).^{10,11,12} Με την πάροδο του χρόνου, στους περισσότερους ασθενείς με RRMS η νόσος εξελίσσεται σε δευτεροπαθή προϊούσα νόσο (SPMS), η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιδείνωση του βαθμού αναπηρίας, ανεξαρτήτως υποτροπών.¹³ Υπολογίζεται ότι μετά το πέρας 10 ετών¹³ το 50% των ασθενών με RRMS θα εμφανίσουν μετάπτωση σε SPMS ενώ μετά την πάροδο 25 ετών το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 90%.¹⁴

Η χρήση νοσοτροποποιητικών θεραπειών έχει αμβλύνει το κλινικό και κοινωνικό φορτίο της RRMS.¹⁵ Οι νοσοτροποποιητικές θεραπείες στοχεύουν στη μεταβολή της λειτουργίας των ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου με απώτερο στόχο τη μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των ώσεων, καθώς και καθυστέρηση της μετάπτωσης στην SPMS μορφή.¹⁶ Οι εγκεκριμένες νοσοτροποποιητικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της RRMS κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της παρούσας μελέτης περιλάμβαναν 5 παράγοντες: την οξική γλιταραμέρη, την ιντερφερόνη βήτα (IFNβ), τη μιτοξανδρόνη και τη ναταλιζουμάμη που χορηγούνται παρεντερικά (υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως), και πιο πρόσφατα την από του στόματος χορηγούμενη φινγκολιμόδη.^{17,18,19} Η μιτοξανδρόνη, η ναταλιζουμάμη και η φινγκολιμόδη χορηγούνται βάσει ένδειξης ως δεύτερης γραμμής θεραπείες ή ως πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις ασθενών με επιθετική νόσο.

Η συμμόρφωση με τη θεραπεία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για τη βελτιστοποίηση των κλινικών εκβάσεων και την αποκόμιση του μέγιστου κλινικού οφέλους από κάποια θεραπεία.^{20,21} Ωστόσο, για πολλούς ασθενείς, η ανάγκη για μακροχρόνια χρήση συσκευών έγχυσης και αυτοχορήγησης προκαλεί μια πλειάδα προβλημάτων που, σε συνδυασμό με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των επιμέρους ιδιοσκευασμάτων και την εξουθενωτική φύση της ίδιας της νόσου, καθιστούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία πρόκληση για πολλούς ασθενείς.²²

Οι εγγενείς δυσκολίες παρεντερικής χορήγησης ενός φαρμάκου, καθώς και η δυσανεξία που βιώνεται κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση της ένεσης συμβάλλουν στο υποκειμενικό αίσθημα της συνολικής «ικανοποίησης από τη θεραπεία». Υπό αυτό το πρίσμα, η παρούσα μελέτη διεξήχθη με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση ασθενών με RRMS από τη νοσοτροποποιητική θεραπεία που λαμβάνουν με ιντερφερόνη βήτα, καθώς και την επίδραση στην ποιότητα ζωής τους.

Μεθοδολογία

Ερευνητικός σχεδιασμός

Η μελέτη «RESPOND» ήταν μια πολυκεντρική, συγχρονική, επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα μεταξύ Φεβρουαρίου και Δεκεμβρίου του 2012 υπό συνθήκες καθημερινής πρακτικής με στόχο να αποτυπώσει την ικανοποίηση από την θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS υπό θεραπεία πρώτης γραμμής με ιντερφερόνη βήτα τουλάχιστον ένα έτος προ της ένταξης στη μελέτη.

Στο πλαίσιο αυτής της ερευνητικής εργασίας διενεργήθηκε μία μόνο επίσκεψη ανά ασθενή. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον ιατρό καταγράφηκαν σε έντυπο αναφοράς περιστατικού και περιλάμβαναν κλινικά και δημογραφικά δεδομένα του ασθενή, το βαθμό αναπηρίας του με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα EDSS, την ενεργότητα της νόσου όπως αποτυπώνεται στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκέφαλου και νωτιαίου μυελού, τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου καθώς και τα συνοδά νοσήματα. Παράλληλα ο ασθενής συμπλήρωσε ένα ερωτηματολόγιο 14 ερωτήσεων για την ικανοποίησή του από τη θεραπεία (Ελληνική έκδοση του Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication TSQM v1.4),²³ καθώς και το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L^{24,25} για την ποιότητα ζωής, ώστε να διερευνηθεί η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ της ικανοποίησης από τη θεραπεία και της ποιότητας ζωής.

Η νοσοτροποποιητική θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα, που λάμβαναν οι συμμετέχοντες στη μελέτη, χορηγείτο σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του επιμέρους σκευάσματος και βάσει της κλινικής κρίσης του θεράποντος ιατρού. Η μελέτη διεξήχθη υπό πραγματικές συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής και σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που υπαγορεύει η Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις ισχύουσες τοπικές κανονιστικές απαιτήσεις. Η μελέτη εγκρίθηκε από τα επιστημονικά συμβούλια των συμμετεχόντων κέντρων.

Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν εξωτερικοί ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας από 18 έως 55 ετών, πάσχοντες από RRMS σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια McDonald^{26,27}. Οι ασθενείς έπρεπε να λαμβάνουν

πρώτης γραμμής νοσοτροποποιητική θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα για τουλάχιστον ένα έτος πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Επιπροσθέτως έπρεπε να έχουν παρουσιάσει τουλάχιστον μία υποτροπή κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους πριν την ένταξή τους στη μελέτη ή να παρουσιάζουν ένα εκ των δύο ακολούθως αναφερόμενων: α) σημαντική αύξηση του όγκου βλαβών στην ακολουθία T2 ή β) νέα(-ες) εστία(-ες) με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού που πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους πριν την ένταξή τους στην ερευνητική εργασία σε σχέση με παλαιότερη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού, αντίστοιχα.

Ερωτηματολόγια ασθενών

Το ερωτηματολόγιο TSQM v1.4 αποτελείται από 14 ερωτήσεις που έχουν ως στόχο την αποτύπωση της συνολικής ικανοποίησης του ασθενή από τη θεραπεία του. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται από τον ασθενή και έχει επικυρωθεί για ευρύ φάσμα νοσημάτων.²³ Το TSQM περιλαμβάνει 4 διαστάσεις (ενότητες). Οι ερωτήσεις 1-3 αφορούν την «αποτελεσματικότητα» της θεραπείας κι ο ερωτώμενος καλείται να επιλέξει τη βαθμολογία σε μία 7-βάθμια κλίμακα που κυμαίνεται από το 1=εξαιρετικά δυσαρεστημένος/-η, έως το 7=εξαιρετικά ικανοποιημένος/-η. Η δεύτερη διάσταση αφορά στις «παρενέργειες» ή «ανεπιθύμητες ενέργειες» της θεραπείας και περιλαμβάνει μια γενική ερώτηση για το εάν υπάρχουν παρενέργειες, στην οποία εάν ο ερωτώμενος απαντήσει θετικά προχωράει με τις ερωτήσεις 5-8 των οποίων οι επιλογές αποτελούνται από 5-βάθμια κλίμακα. Η τρίτη διάσταση αφορά στην «ευκολία χρήσης της θεραπείας» και αποτελείται από τις ερωτήσεις 9-11 που περιλαμβάνουν 7-βάθμια κλίμακα απαντήσεων. Τέλος, η τέταρτη διάσταση αποτυπώνει τη «συνολική ικανοποίηση» και αποτελείται από τις ερωτήσεις 12-14 που απαντώνται με τη χρήση 5-βάθμιας κλίμακας. Κάθε διάσταση βαθμολογήθηκε με τον επικυρωμένο τρόπο σύμφωνα με τον οποίο η μέγιστη συνολική βαθμολογία για κάθε μία από τις 4 διαστάσεις είναι το 100, που υποδηλώνει τη μέγιστη δυνατή ικανοποίηση από τη θεραπεία.

Το ερωτηματολόγιο EQ-5D είναι ένα επικυρωμένο συμπληρούμενο από τον ασθενή ερωτηματολόγιο για τη μέτρηση της γενικής κατάστασης υγείας το οποίο αναπτύχθηκε από την Ομάδα EuroQol Group.^{24,25,28} Η έκδοση EQ-5D-3 Level (EQ-5D-3L) αποτελείται από την οπτική αναλογική κλίμακα EQ-VAS και το περιγραφικό σύστημα που περιλαμβάνει τις ακόλουθες 5 διαστάσεις: «κινητικότητα», «αυτοεξυπηρέτηση», «συνήθειες δραστηριότητες», «πόνος/δυσφορία» και «άγχος/θλίψη», καθενιά από τις οποίες έχει 3 επίπεδα: κανένα πρόβλημα, κάποια προβλήματα, σημαντικά προβλήματα. Ο ερωτώμενος καλείται να υποδείξει την κατάσταση της υγείας του/της σημειώνοντας την επιλογή που αντιστοιχεί στην απάντηση που περι-

γράφει καλύτερα την κατάσταση υγείας του σε κάθε μία από τις 5 διαστάσεις. Η EQ-VAS καταγράφει την υποκειμενική εκτίμηση του ερωτώμενου για την κατάσταση της υγείας του σε μια κάθετη, βαθμονομημένη (0-100) κλίμακα όπου τα δύο ακραία σημεία της κλίμακας παριστούν την «καλύτερη κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε» και τη «χειρότερη κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε» με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν καλύτερη ποιότητα ζωής.²⁹

Μέγεθος δείγματος

Αρχικά, προτάθηκε δείγμα 300 ασθενών, το οποίο παρέχει 95% ισχύ ώστε να ελεγχθεί η πιθανή συσχέτιση των δημογραφικών και κλινικών στοιχείων των ασθενών με την ικανοποίηση από τη χορηγούμενη θεραπεία (με βάση το ερωτηματολόγιο TSQM) για μέγεθος επίδρασης (effect size) 0,15 και άνω. Λόγω των πολλαπλών υποθέσεων που έπρεπε να ελεγχθούν, έγινε διόρθωση κατά Bonferroni στο επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Επιπροσθέτως εκτιμήθηκε ότι το προαναφερόμενο δείγμα είναι επαρκές για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ της ικανοποίησης από τη θεραπεία (ερωτηματολόγιο TSQM) και της ποιότητας ζωής (ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L) με συντελεστή συσχέτισης $\geq 0,3$ και ισχύ μεγαλύτερη από 95%.

Στατιστική μεθοδολογία

Περιγραφική στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για όλα τα δεδομένα της μελέτης και εφαρμόστηκαν επιδημιολογικές μέθοδοι. Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίζονται με τη χρήση μέσης τιμής, τυπικής απόκλισης (SD) και διατεταρτημοριακού εύρους. Οι κατηγορικές/διακριτές μεταβλητές παρουσιάζονται ως πίνακες συχνότητας (N, %).

Η συσχέτιση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε τη δοκιμασία χ^2 ή την ακριβή δοκιμασία του Fisher (Fisher's exact test), όπως ενδείκνυται. Για την εκτίμηση των μεταξύ ομάδων διαφορών στις μέσες βαθμολογίες στις διαστάσεις TSQM χρησιμοποιήθηκε το t-test ή η δοκιμασία Wilcoxon Signed Rank Sum σε περιπτώσεις μη κανονικής κατανομής των μεταβλητών. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (ρ) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ του EQ-VAS και της ηλικίας ή μεταξύ των επιμέρους TSQM βαθμολογιών και της ηλικίας, καθώς και της «συνολικής ικανοποίησης» TSQM και EQ-VAS βαθμολογίας ως μη-παραμετρική μέθοδος. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση συσχετίσεων και παρατίθεται ο συντελεστής παλινδρόμησης βήτα με το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα (SE) και την p-τιμή. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν δίπλευρες και πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

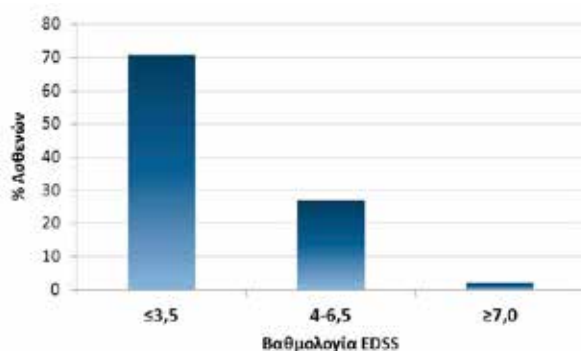
Αποτελέσματα

Κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 178 ασθενείς από 13 ερευνητές. Η μέση ηλικία ήταν $39,7 \pm 5,6$ έτη, ενώ το 70,2% (n=125) ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν $7,4 \pm 6,6$ έτη (διάμεσος 5 έτη, διατεταρτημοριακό εύρος 3-10). Οι ασθενείς είχαν ιστορικό $5,2 \pm 4,2$ υποτροπών από τη χρονική στιγμή της διάγνωσής τους (διάμεσος 4 υποτροπές, διατεταρτημοριακό εύρος 3-6), και $3,0 \pm 3,0$ υποτροπών (διάμεσος 2, διατεταρτημοριακό εύρος 1-4) κατά τη διάρκεια λήψης της τρέχουσας θεραπείας. Το τελευταίο έτος προ της ένταξής τους στη μελέτη οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει κατά μέσο όρο $1,2 \pm 0,6$ υποτροπές (διάμεσος 1 υποτροπή, διατεταρτημοριακό εύρος 1-2).

Η κατανομή των ασθενών βάσει της κλίμακας EDSS παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 1. Οι ασθενείς με EDSS $\geq 7,0$ καθώς και αυτοί με EDSS 4-6,5 ήταν με-

Διάγραμμα 1. Κατανομή ασθενών βάσει της βαθμολογίας EDSS



Πίνακας 1. Συνοσπρότητα και συγχορηγούμενη αγωγή

	N	%
Συνοσπρότητα		
Κατάθλιψη/Άγχος	84	47,2
Αρτηριακή υπέρταση	14	7,9
Νοτικές διαταραχές	14	7,9
Βρογχικό άσθμα	5	2,8
Διαταραχές καρδιακού ρυθμού	3	1,7
Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας	1	0,6
Συγχορηγούμενη αγωγή		
Αντικαταθλιπτικά	62	34,8
Φάρμακα για ουρολογικές παθήσεις (ακράτεια)	28	15,7
Φάρμακα κατά της σπαστικότητας	22	12,4
Αναλγητικά για την αντιμετώπιση χρόνιου άλγους	18	10,1
Φάρμακα για την αντιμετώπιση της κόπωσης	17	9,6
Υπναγωγά	11	6,2
Φάρμακα για την αντιμετώπιση προβλημάτων μνήμης ή προσοχής	5	2,8

γαλύτερης ηλικίας από αυτούς με EDSS $\leq 3,5$ [βήτα=8,1 (SE=1,4), $p < 0,001$ και βήτα=8,8 (SE=4,2), $p < 0,041$, αντίστοιχα]. Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ EDSS και φύλου ($p=0,368$).

Το 59,6% (n=106) λάμβανε θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα 1a (IFNβ-1a) ενώ το 40,4% (n=72) με IFNβ-1b. Αναφορικά με την ενεργότητα της νόσου κατά τη διάρκεια λήψης νοσοτροποποιητικής θεραπείας πριν την ένταξή τους στη μελέτη, 47,2% (n=84) των ασθενών είχαν παρουσιάσει νέες εστίες με πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας ενώ 55,6% (n=99) σημαντική αύξηση του όγκου των βλαβών στην ακολουθία T2 στην πιο πρόσφατη MRI εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς (47,2%) υπέφεραν από κατάθλιψη/άγχος ενώ το 34,8% λάμβανε αντικαταθλιπτικά (Πίνακας 1).

Ικανοποίηση από τη θεραπεία

Η μέση βαθμολογία TSQM ήταν 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση», και 62,5, 61,9 και 61,1 για την «αποτελεσματικότητα», τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» και την «ευκολία στη χρήση», αντίστοιχα.

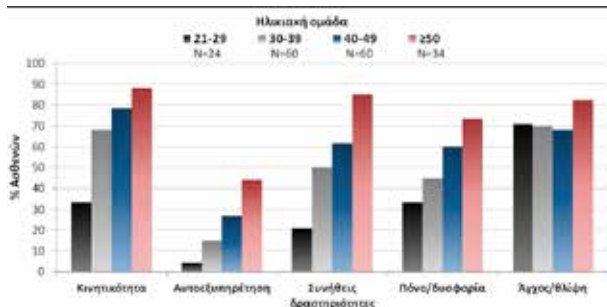
Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας IFNβ-1a και 1b στις διαστάσεις «ανεπιθύμητες ενέργειες» ($p=0,316$), «συνολική ικανοποίηση» ($p=0,211$), «ευκολία στη χρήση» ($p=0,737$) και «αποτελεσματικότητα» ($p=0,07$).

Η ηλικία φάνηκε να συσχετίζεται αρνητικά (Spearman $\rho=-0,16$, $p=0,025$) με την «αποτελεσματικότητα» και τις «ανεπιθύμητες ενέργειες» ($\rho=-0,20$, $p=0,01$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της «ευκολίας στη χρήση» ή της «συνολικής ικανοποίησης» ($p > 0,05$, αμφότερα).

Ποιότητα ζωής

Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, 71,9% και 53,9% των ασθενών ανέφεραν μέτριο/υπερβολικό «άγχος/θλίψη» και «πόνος/δυσφορία», αντίστοιχα, 70,8% ανέφεραν προβλήματα σχετικά με την «κινητικότητα» και 56,7% με τις «συνήθειες δραστηριοτήτων», ενώ μόλις 33,0% ανέφεραν προβλήματα «αυτοεξυπηρέτησης». Σε όλες τις διαστάσεις του ερωτηματολογίου το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν προβλήματα ήταν υψηλότερο στις ομάδες ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας (Διάγραμμα 2).

Διάγραμμα 2. Ποιότητα ζωής: % ασθενών με προβλήματα στις 5 διαστάσεις του EQ-5D-3L ανά ηλικιακή ομάδα



Η βαθμολογία EQ-VAS στον συνολικό πληθυσμό ήταν $66,6 \pm 18,6$ (διάμεσος 70, διατεταρτημοριακό εύρος, 50-80). Οι ομάδες μικρότερης ηλικίας ανέφεραν καλύτερη κατάσταση υγείας (υψηλότερες βαθμολογίες της οπτικής αναλογικής κλίμακας συγκριτικά με τις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας) (Spearman $\rho = -0,43$, $p < 0,001$). Παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση του EQ-VAS με τη «συνολική ικανοποίηση» του TSQM (Spearman $\rho = 0,37$, $p < 0,001$).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη βαθμολογία EQ-VAS μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με IFNβ-1a και IFNβ-1b ($p = 0,993$). Επιπροσθέτως, ασθενείς με $EDSS \geq 7,0$ και 4-6,5 κατέγραψαν χαμηλότερη βαθμολογία EQ-VAS συγκριτικά με ασθενείς με $EDSS \leq 3,5$ [βήτα = -19,4 (SE=2,6), $p < 0,001$ και βήτα = -41,6 (SE=7,9), $p < 0,001$, αντίστοιχα]. Η προαναφερθείσα συσχέτιση της βαθμολογίας EDSS με την EQ-VAS επιβεβαιώθηκε και με πολυπαραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τον τύπο της νοσοτροποποιητικής θεραπείας (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης EQ-VAS και EDSS*

Βαθμολογία EQ-VAS	Συντελεστής παλινδρόμησης, βήτα	Τυπικό σφάλμα (SE)	p-value
EDSS $\geq 7,0$ έναντι $\leq 3,5$	-15,0	2,7	<0,001
EDSS 4,0-6,5 έναντι $\leq 3,5$	-37,4	7,8	<0,001

* Έχει γίνει προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και τον τύπο της νοσοτροποποιητικής θεραπείας.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι οι ασθενείς ήταν γενικά μέτρια ικανοποιημένοι από τη θεραπεία τους με ιντερφερόνη. Όπως υποστηρίζει η βιβλιογραφία, η χρήση των συσκευών αυτοχορήγησης ιντερφερόνης έχει βελτιώσει σημαντικά την ικανοποίηση και τη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία.³⁰⁻³⁴ Συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από πρόσφατες μελέτες, οι ασθενείς με ΠΣ θεωρούν ότι οι αυτοματοποιημένες συσκευές αυτοχορήγησης προσφέρουν ευκολία στη χρήση και είναι πιο πρακτικές.^{31,34} Αξίζει να σημειωθεί ότι ποσοστά συμμόρφωσης που κυμαίνονται άνω του 88% έχουν αναφερθεί με τη χρήση των προαναφερόμενων συσκευών αυτοχορήγησης ιντερφερόνης.^{32,34} Η συμμόρφωση στη θεραπεία φαίνεται ότι είναι καθοριστικός παράγοντας μείωσης των υποτροπών και των νοσηλείων καθώς και του οικονομικού και κοινωνικού φορτίου της ΠΣ.^{20,21,35}

Παρά τα απορρέοντα οφέλη της χρήσης συσκευών αυτοχορήγησης θεραπείας,^{34,36,37} συμπεριλαμβανομένης της ευκολίας στη χρήση, φαίνεται να υπάρχει σημαντικό περιθώριο βελτίωσης σε όλους τους τομείς ικανοποίησης –όπως κατέδειξε και η παρούσα μελέτη με τη βαθμολογία TSQM στη συγκεκριμένη διάσταση να είναι 61,1– κάτι που θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη σύσταση μίας από του στόματος χορηγούμενης αγωγής. Κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, η φινγκολιμόδη αποτελούσε τη μοναδική από του στόματος χορηγούμενη νοσοτροποποιητική θεραπεία της ΠΣ που ήταν εμπορικά διαθέσιμη στην Ελλάδα και τα αποτελέσματα των δύο μελετών που εκτιμούν την ικανοποίηση ασθενών από τη θεραπεία είναι ενθαρρυντικά. Σε συγχρονική μελέτη της ικανοποίησης ασθενών με ΠΣ υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη (N=310), που διεξήχθη το 2012 στις Ηνωμένες Πολιτείες, αναφέρθηκαν βαθμολογίες του TSQM v1.4 υψηλότερες αυτών που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη: 79,4 έναντι 61,9 στην τρέχουσα μελέτη για τις «ανεπιθύμητες ενέργειες», 71,7 έναντι 61,1 για την «ευκολία στη χρήση», 70,1 έναντι 62,5 για την «αποτελεσματικότητα», και 68,9 έναντι 62,9 για τη «συνολική ικανοποίηση».³⁸ Αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης, ανοικτού σχεδιασμού φάσης 4 μελέτης EPOC, που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες και στον Καναδά, αναφέρουν ότι σε σύνολο 943 πασχόντων με υποτροπιάζουσα ΠΣ η μέση βαθμολογία της «συνολικής ικανοποίησης» στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (least squares, LS) αυξήθηκε κατά 20,4

μετά από 6 μήνες θεραπείας με φινγκολιμόδη έναντι 2,9 με άλλη νοσοτροποποιητική θεραπεία (οξικής γλατιραμέρης ή IFN-β).³⁹ Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας μελέτης, η φινγκολιμόδη ήταν εγκεκριμένη για λιγότερο από ένα έτος, και κατά συνέπεια κανείς από τους ενταχθέντες δεν λάμβανε αυτή τη θεραπεία. Εντούτοις, στην Ελλάδα βρίσκεται τώρα υπό εξέλιξη η μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης, DIAMOND, η οποία θα δώσει πρόσθετα στοιχεία για την ασφάλεια, την ποιότητα ζωής, την ικανοποίηση από τη θεραπεία και την αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης στη συνήθη κλινική πράξη.⁴⁰

Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, στην παρούσα μελέτη η μέση βαθμολογία EQ-VAS ήταν 66,6 στον συνολικό πληθυσμό, με μικρότερες τιμές στις ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας. Ομοίως, σε μια έρευνα που διεξήχθη μεταξύ του 2011-2012 στη Μεγάλη Βρετανία με συμμετοχή 4516 πασχόντων από ΠΣ, η μέση βαθμολογία EQ-VAS σε ασθενείς με RRMS (N=2747) ήταν 62,0, ενώ στο συνολικό πληθυσμό πασχόντων με ΠΣ ήταν 59,7.⁴¹ Στην ίδια μελέτη το 77,9% των πασχόντων από RRMS είχαν προβλήματα με τις «συνήθειες δραστηριότητας», 73,9% με «πόνο/δυσφορία», 69% με «κινητικότητα» και 58,5% με «άγχος/θλίψη», ενώ το χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με προβλήματα καταγράφηκε στη διάσταση «αυτοεξυπηρέτησης» (38,2%), εύρημα ανάλογο με αυτό της παρούσας μελέτης. Μια διαφορά μεταξύ των δύο μελετών έγκειται στο υψηλότερο ποσοστό ασθενών που δήλωσαν προβλήματα στη διάσταση «άγχος/θλίψη» στην παρούσα μελέτη (71,9% έναντι 58,5%), γεγονός που δύναται εν μέρει να εξηγηθεί από μη σχετιζόμενους με τη νόσο παράγοντες, όπως η τρέχουσα οικονομική κρίση καθώς και ο σχετικά υψηλός επιπολασμός κατάθλιψης/άγχους (47,2%) στους ασθενείς της μελέτης, που συνάδει με τη γενική αύξηση του επιπολασμού της κατάθλιψης στην Ελλάδα τα τελευταία έτη.⁴² Είναι ωστόσο αδιαμφισβήτητο ότι ασθενείς με RRMS πλήττονται συχνά από άγχος και κατάθλιψη, σε ποσοστά που καθιστούν επιτακτική την ανάγκη λήψης μέτρων για την προάσπιση της ψυχικής υγείας τους.⁴³

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς κυρίως λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της, ο οποίος αποτυπώνει την ικανοποίηση από τη θεραπεία και την ποιότητα ζωής ασθενών με RRMS μία δεδομένη στιγμή κι όχι σε συνάρτηση του χρόνου. Επιπλέον περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν, όπως και σε κάθε μελέτη παρατήρησης, την πιθανότητα εισαγωγής συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή των ασθενών. Θα ήταν ενδιαφέρον εάν τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής μπορούσαν να συγκριθούν με πανελλαδικά στοιχεία του γενικού πληθυσμού του ίδιου έτους ώστε να συγκριθεί η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων έναντι του γενικού πληθυσμού. Η εν λόγω σύγκριση θα μπορούσε να συμβάλει σε μία πιο αντικειμενική απο-

τύπωση της επαγόμενης από τη νόσο έκπτωσης της ποιότητας ζωής καθώς το τρέχον κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον ενδέχεται να έχει συμβάλει επιβαρυντικά στην παρατηρούμενη ποιότητα ζωής.

Επιπρόσθετος συνήθης περιορισμός των μελετών παρατήρησης είναι η πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων στα αποτελέσματα της μελέτης. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και ο τύπος της νοσοτροποποιητικής θεραπείας έχουν ληφθεί υπόψη στις στατιστικές αναλύσεις με τη χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Άλλος πιθανός περιορισμός της μελέτης θα μπορούσε να είναι ο χαμηλότερος αριθμός ενταχθέντων ασθενών έναντι του αρχικά προβλεπόμενου στόχου (178 ασθενείς έναντι 300). Εντούτοις, post-hoc ανάλυση έδειξε ότι το συγκεκριμένο μέγεθος δείγματος μείωσε το σφάλμα τύπου II σε περίπου μηδέν προκειμένου να εξεταστεί ο διμερής έλεγχος της υπόθεσης ότι ο συντελεστής συσχέτισης, ρ, μεταξύ του EQ-VAS και της «συνολικής ικανοποίησης» του TSQM είναι 0 (μηδενική υπόθεση) έναντι της εναλλακτικής υπόθεσης ότι $\rho=0,37$, με επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

Αναφορικά με τα συστηματικά σφάλματα που σχετίζονται με τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις και αφορούν σε πιθανή μεροληψία απόκρισης του ασθενούς, επιλεκτική μνήμη καθώς και αδυναμία ανάκλησης δεδομένων,^{44,45} αξίζει να σημειωθεί ότι το EQ-5D-3L δεν απαιτεί ανάκληση πληροφοριών καθώς όλες οι ερωτήσεις αφορούν στη χρονική στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, ενώ το TSQM περιλαμβάνει ανάκληση πληροφοριών από ένα βραχύ διάστημα μόλις 2-3 εβδομάδων. Επιπλέον, το συστηματικό σφάλμα που θα μπορούσε να εισαχθεί από τη συλλογή δεδομένων μέσω συνέντευξης του ασθενούς μετριάζεται με τη χρήση των συγκεκριμένων ερωτηματολογίων που είναι συμπληρούμενα από τον ασθενή. Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν είναι επικυρωμένα και τυποποιημένα, διευκολύνοντας τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων με αυτών άλλων ερευνητικών εργασιών. Αναφορικά με τη γενικευσιμότητα της μελέτης, σημειώνεται ότι, καθώς δεν υφίσταντο περιορισμοί ως προς τη διάρκεια και βαρύτητα της νόσου και η μελέτη διεξήχθη σε περιβάλλον καθημερινής κλινικής πράξης, τα συμπεράσματα της μελέτης είναι αντιπροσωπευτικά του γενικού πληθυσμού με RRMS υπό θεραπεία με IFN-β.

Συνοψίζοντας, η μελέτη κατέδειξε ότι υφίσταται περιθώριο βελτίωσης της ποιότητας ζωής και ικανοποίησης ασθενών με RRMS από τη θεραπεία τους. Όπως έχει δείχθει, αυξανόμενου του βαθμού αναπηρίας αυξάνεται περαιτέρω το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο της νόσου, ενώ παράλληλα μειώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και η αναφερόμενη από τον ασθενή ικανοποίηση από τη θεραπεία θα πρέπει να συγκαταλέγονται μεταξύ των εργαλείων εκτίμησης της αναλογίας κόστους/οφέλους της θεραπευτικής στρατηγικής

που ακολουθείται καθώς και ανάδειξης των τομέων φροντίδας που χρήζουν περαιτέρω υποστήριξης. Η εν λόγω προσέγγιση θα συμβάλει στην προαγωγή της ασθενοκεντρικής και διεπιστημονικής περίθαλψης του εν λόγω βεβαρημένου πληθυσμού ασθενών, η οποία σε συνδυασμό με τις καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές αναμένεται να βελτιώσει τις εκβάσεις και να αμβλύνει το συνολικό φορτίο της νόσου.

Ιατρική Δεοντολογία

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του GCP και τη διακήρυξη του Εθίσικι.

Οι συγγραφείς δήλωσαν την αποδοχή τιμητικών αμοιβών ή τη συμμετοχή σε μελέτες των εξής φαρμακευτικών εταιρειών:

- Βλῆακίδης Νικόλαος: Bayer, Biogen-Genesis, Genzyme, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, UCB, Roche, Teva
- Κουτσουράκη Ευφροσύνη: Novartis, Merck-Serono, Genesis, Teva, Genzyme, Elpen
- Μητσικώστας Δήμος-Δημήτριος: Novartis, Genesis, Merck-Serono, Bayer, Genzyme, Teva
- Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης: Novartis, Genesis, Merck-Serono, Bayer, Genzyme
- Φάκας Νικόλαος: AB Science, Bayer Hellas SA, Biogen Idec, Elpen, Genesis Pharma SA, Genzyme, Hoffmann La Roche Ltd, Merck Serono, MSD, Novartis Pharma Services AG, Novartis Hellas, Receptos Inc, Sanofi Aventis, Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

Ο Βικελής Μιχαήλ έχει αποδεχθεί τιμητικές αμοιβές ή έχει εργαστεί για τις εξής φαρμακευτικές εταιρείες: Allergan, AstraZeneca, Galenica/Novis, Janssen-Cilag, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Pharmaserv Lilly, Reckitt Beckinser.

Οι Ανδριανάκη Αγγελική, Κατσάρα Μαρία, Βαρούνης Χρήστος, Βικελής Μιχαήλ και Βλάχος Γεώργιος ήταν υπάλληλοι της Novartis κατά την περίοδο της συγγραφής της εργασίας.

Βιβλιογραφία

1. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) website. http://www.msif.org/en/about_ms/index.html. Accessed December 18, 2013.
2. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, et al. "Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(10): 1132-41.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. "Multiple sclerosis." *N Engl J Med*. 2000; 343: 938-52.
4. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. "Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics." *Neurology* 1992; 42: 991-4.
5. Weiner HL. "Multiple sclerosis is an inflammatory

- T-cell-mediated autoimmune disease." *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
6. Kremenutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease." *Brain* 2006; 129 (Pt 3): 584-594.
7. Compston A, Coles A. "Multiple sclerosis." *Lancet* 2008; 372:1502-17.
8. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13(7):700-22.
9. Yfantopoulos J., N. Grigoriadis, G. Hadjigeorgiou, I. Iliopoulos, K. Karageorgiou, A.P. Kyritsis, P. Papathanasopoulos, M. Chantzidou, D. Georgiopoulos, M. Vikelis. The economic and humanistic burden of multiple sclerosis: results from the STORMS study in Greece. Poster Presentation at the 29th congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the 18th Annual Conference of rehabilitation in MS (RIMS), Copenhagen, Denmark 3 October 2013.
10. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
11. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6(10): 1-73.
12. Rice GPA, Kremenutzky M, Cottrell DA, Baskerville J, Ebers GC. Observations from the natural history cohort of London, Ontario. In: Filippi M, Comi G, eds. *Topics in Neuroscience: Primary Progressive Multiple Sclerosis*. Milano: Springer Verlag Italia; 2002.
13. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112(pt 1):133-46.
14. Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 119: 119-46.
15. Pozzilli C., Prosperini L. Recent Advances in the Management of Multiple Sclerosis. *European Neurological Journal* 2010; 2(1): 41-48.
16. Triantafyllou N. Treatment of multiple sclerosis. *Archives of Hellenic Medicine* 2003; 20(5):477-483.
17. Perumal J, Khan O. Emerging disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2012; 14(3): 256-63.
18. Nicholas J, Morgan-Followell B, Pitt D, Racke MK,

- Boster A. New and emerging disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: what is new and what is to come. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2012; 4:81-103.
19. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med.* 2011; 78(2): 161-75.
 20. Al-Sabbagh A, Bennet R, Kozma C, et al. Medication gaps in disease-modifying therapy for multiple sclerosis are associated with an increased risk of relapse: Findings from a national managed care database. *J Neurol.* 2008; 255(Suppl 2):S79.
 21. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med.* 2008; 10:225.
 22. Verdun di Cantogno E, Russell S, Snow T. Understanding and meeting injection device needs in multiple sclerosis: a survey of patient attitudes and practices patient. *Prefer Adherence.* 2011; 5: 173-180.
 23. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2:12.
 24. EuroQoL Group: EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16: 199-208.
 25. Rabin R, de Charro F: EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001; 33: 337-43.
 26. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-27.
 27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005; 58:840-46.
 28. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Bayliss EA. The Impact of Co-Morbidity Burden on Preference-Based Health-Related Quality of Life in the United States. *PharmacoEconomics.* 2012; 30: 431-42.
 29. Rabin R, Oemar M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. April, 2011. Accessed December 24, 2013 from http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-3L.pdf.
 30. Mikol D, Lopez-Bresnahan M, Taraskiewicz S, Chang P, Rangnow J. A randomized, multicentre, open-label, parallel-group trial of the tolerability of interferon beta-1a (Rebif) administered by autoinjection or manual injection in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11: 585-91.
 31. Devonshire VA, Verdun di Cantogno E. Review of subcutaneous interferon beta-1a, delivered via the electronic self-injection device RebiSmart, for the treatment of multiple sclerosis. *Ther Deliv.* 2011; 2: 1455-65.
 32. Lugaresi A, Florio C, Brescia-Morra V, et al. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using an electronic autoinjection device: a multicentre, open-label, phase IV study. *BMC Neurol.* 2012; 12:7.
 33. Singer B, Bandari D, Cascione M, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus interferon β -1b: Results of the randomized, multicenter, phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol.* 2012; 12: 154.
 34. Boeru G, Milanov I, De Robertis F, et al. ExtaviJect[®] 30G device for subcutaneous self-injection of interferon beta-1b for multiple sclerosis: a prospective European study. *Med Devices (Auckl).* 2013; 6: 175-84.
 35. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2011; 28: 51-61.
 36. Cramer JA, Cuffel BJ, Divan V, Al-Sabbagh A, Glassman M. Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113: 156-62.
 37. Wray S, Armstrong R, Herrman C, et al. Results from the single-use autoinjector for self-administration of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis (MOSAIC) study. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011; 8:1543-53.
 38. Hanson KA, Agashivala N, Stringer SM, et al. A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 309-318.
 39. Fox E, Edwards K, Burch JG, et al. Treatment satisfaction and clinical improvement after switch to fingolimod. *ECMSC ACTRIMS Fifth Cooperative Meeting.* 2013; Abstract DX29. Available at <https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2013/webprogram/Paper1203.html>. Accessed December 20, 2013.
 40. Βικελής Μ, Γρηγοριάδης Ν, Μητσικώστας Δ.-Δ, και συν. Σχεδιασμός μιας πολυκεντρικής, μη παρεμβατικής, προοπτικής μελέτης παρατήρησης σε πληθυσμό ελλήνων ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη: η μελέτη DIAMOND. 1^ο Συνέδριο «Νεότερες εξελίξεις στη νευρολογία και στα συναφή πεδία». 10-12 Οκτωβρίου 2013, Θεσσαλονίκη. Ανακοίνωση ΡΟ.04. Available at <http://www.auth.gr/sites/default/>

- files/v_prokatartiko_programma_neyrologias.pdf. Accessed December 23, 2013.
41. Jones KH, Ford DV, Jones PA, et al. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One*. 2013; 8(6):e65640.
 42. Economou M, Madianos M, Peppou LE, et al. Major depression in the era of economic crisis: a replication of a cross-sectional study across Greece. *J Affect Disord*. 2013; 145(3): 308-14.
 43. Jones KH, Ford DV, Jones PA, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41910.
 44. Krosnick, JA, Alwin DP. An evaluation of a cognitive theory of response order effects in survey measurement. *Pub Opin Quart*. 1987; 51:201-19.
 45. Tourangeau R, Rips LJ, Rasinski K. *The Psychology of Survey Response*. Cambridge University Press, Cambridge. 2000.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεο
ενημέρωση

Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2015

- ❖ **29 Μαΐου – 01 Ιουνίου 2015: «Από την Washington στο Πόρτο Χέλι: Ανασκόπηση από το “American Academy Neurology 2015” για την πολυληπλή σκλήρυνση», Πόρτο Χέλι.** <http://www.gkad.gr>
- ❖ **6-9 Ιουνίου 2015: 27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Αλεξανδρούπολη και 9-10 Ιουνίου 2015, Εκπαιδευτικά μαθήματα ΕΝΕ, Σαμοθράκη.** <http://www.enee.gr>
- ❖ **10-13 Ιουνίου 2015: 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα,** <http://www.mednet.gr>
- ❖ **11-14 Ιουνίου 2015: ISNI Joint Israeli - Greek - Italian Neuroimmunology Meeting, Crete.** <http://www.ortra.com/events/isni2015/Home.aspx>
- ❖ **14-18 Ιουνίου 2015: 12th World Congress of Biological Psychiatry, Αθήνα.** www.wfsbp-congress.org
- ❖ **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
- ❖ **03-06 Σεπτεμβρίου 2015: 2nd World Congress on Controversies on Neurotherapeutics (DDDN): Dilemmas, Debates and Discussions.** <http://www.congressmed.com/neurology/>
- ❖ **6-10 Σεπτεμβρίου 2015: 31st International Epilepsy Congress Istanbul 2015.** www.epilepsyistanbul2015.org
- ❖ **18-20 Σεπτεμβρίου 2015: Ημέρες Κλινικής Νευρολογίας 2015, Ναύπλιο.**
- ❖ **30 Σεπτεμβρίου – 3 Οκτωβρίου 2015: The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology, Czech Republic.** <http://www.eccn2015.eu>
- ❖ **7-10 Οκτωβρίου 2015: FENS- Featured Regional Meeting (FFRM), Θεσσαλονίκη.** <http://www.ffrm2015.com>
- ❖ **31 Οκτωβρίου -5 Νοεμβρίου 2015: 22th World Congress of Neurology, Santiago.** <http://www.wcn-neurology.com/>
- ❖ **12-15 Νοεμβρίου 2015: 4th East European Psychiatric Congress & 3rd Preventive Psychiatric International Congress, Αθήνα.** <http://www.pco-convin.gr>