

Νευρολογία

www.nevrologia.gr

Τόμος 21, Τεύχος 3, Μάιος - Ιούνιος 2012

Διμηνιαία έκδοση της

Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Αἰκμάνος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικόλαος Αρτέμης
Νικόλαος Γρηγοριάδης
Αννα Καρλοβασίτου
Κωνσταντίνος Σιτζόγλου
Γιόμπστ Ρούντολφ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία

Αἰκμάνος 10, Αθήνα 115 28

Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

ΣΕΛΙΔΟΠΟΙΗΣΗ

ΕΚΤΥΠΩΣΗ - ΒΙΒΛΙΟΔΕΣΙΑ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ

Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ **ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.**
Γκαμπέτα Αναστασία, Καλαμήτσου Σεραφεία, Ζαφειρίου Δημήτριος, Παύλου Ευάγγελος 5
- ▲ **ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**
Σαραβάκος Παναγιώτης, Παυλίδου Ευτέρπη, Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος 13
- ▲ **ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗΣ ΠΟΛΥΡΙΖΟΝΕΥΡΙΤΙΔΑΣ (CIDP)**
Δημητρίου Αικατερίνη, Ρέντζος Μιχαήλ, Ζούβεθλου Βασιλική, Ευδοκίμίδης Ιωάννης 24
- ▲ **ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
Δημήτριος Πατίκας, Βασιλική Γαροπούλου, Ανθή Ξενοφώντος, Αναστάσιος Ωρολογάς 33

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- ▲ **Η ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ**
ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΣΤΙΑΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ
Σ. Γκατζώνης, Α. Σιατούνη, Ν. Βερεντζιώτη, Α. Μπέκα, Σ. Κορφιάς, Ν. Γεωργακούλιας, Θ. Παπασιλέκας, Α. Ρωμανά, Θ. Πύλλιος, Δ. Σακάς 42

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

- ▲ Δραστηριότητες της ΕΝΕ 58
▲ Νευρολογικά Νέα 65

Νευρολογία

www.nevrologia.gr

Bimonthly Publication of Hellenic Association Of Neurology

10, Alkmanos str., ATHENS
115 28 - GREECE

Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@enee.gr

EXECUTIVE BOARD

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

EDITORIAL BOARD

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

OWNER

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

PRODUCTION

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

SUBSCRIPTION

Members Free

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF EPILEPSY.
A REVIEW OF THE LITERATURE.
Gkampeta Anastasia, Kalamitsou Serafia, Zafiriou Dimitrios 5
- ▲ MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDHOOD
Saravakos Panagiotis, Pavlidou Efterpi, Gkampeta Anastasia, Pavlou Evangelos 13
- ▲ CURRENT TREATMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY
DEMYELINATING POLYRADICULO-NEUROPATHY (CIDP)
Dimitriou Aikaterini, Rentzos Michael, Zouvelou Vasiliki, Evdokimidis Ioannis 24
- ▲ NEUROMUSCULAR FACTORS OF FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS
Dimitrios Patikas, Vasiliki Garopoulou, Anthi Xenofondos, Anastasios Orologas 33

CASE REPORT

- ▲ CONTRIBUTION OF CORTICAL MAPPING IN THE SURGICAL
THERAPY OF NEOCORTICAL EXTRA TEMPORAL EPILEPSY
LESSONS FROM A CASE OF SYMPTOMATIC PARTIAL EPILEPSY
*S.Gatzonis, A.Siatouni, A.Verentzioti, A.Mpeka, S.Korfias, N.Georgakoulias,
T.Papasilekas, A.Romana, T.Piliou, D.Sakas* 42

International Advisory Board

Alexis Artzimanoglou

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

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

Ludwig Kappos

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

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

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

Dimitrios S. Monos

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

Nikolaos Rombakis

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

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Υψη του περιοδικού

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

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

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

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

Δομή της ύλης

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Τηλ.: 2107247056, Fax: 2107247556 ή

ηλεκτρονικά στη διεύθυνση: info@enee.gr

Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

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

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

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

Τίτλος: _____

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: _____

Διεύθυνση: _____

Τηλέφωνο: _____ FAX: _____ e-mail: _____

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

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

Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

(υπογραφή)

Επιληψία και ανοσοποιητικό σύστημα. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Γκαμπέτα Αναστασία ¹, Καλαμήςσου Σεραφεία ², Ζαφειρίου Δημήτριος ³, Παύλου Ευάγγελος ¹.

1: Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη.

2: Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Γιαννιτών.

3: Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη.

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια η θεωρία συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια των διάφορων επιληπτικών συνδρόμων κερδίζει συνεχώς έδαφος. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών με επιληψία οι οποίοι δεν απαντούν στη θεραπεία με τα γνωστά αντιεπιληπτικά φάρμακα, καθώς και από το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις φαρμακοανθεκτικής επιληψίας οι ασθενείς παρουσιάζουν ικανοποιητική ρύθμιση των κρίσεων μετά τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων. Στο παρόν άρθρο θα παρουσιαστούν εν συντομία οι σπουδαιότερες μελέτες που υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία. Επιπλέον θα συζητηθεί και η επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον ανοσολογικό μηχανισμό, καθώς και η αποτελεσματικότητα των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων.

Λέξεις κλειδιά: επιληψία, ανοσοποιητικό, αντιεπιληπτικά, ανοσοτροποποιητικά.

Immunological aspects of epilepsy. A review of the literature.

Gkampeta Anastasia ¹, Kalamitsou Serafia ², Zafiriou Dimitrios ³

1: 2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'AHEPA' General Hospital, Thessaloniki.

2: Department of Pediatrics, General Hospital of Giannitsa.

3: 1st Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki.

Abstract

In recent years, the concept of an immunological background of some types of epilepsy has been gaining an increasing number of supporters. This is implied by the fact that there are a large number of epileptic patients with drug-resistance and also in many cases of drug-resistant epilepsy there is a considerable reduction in seizure frequency with immunomodulatory treatment. The following article is a briefly review of the most significant studies that support this theory. We also discuss the immunological abnormalities found in patients receiving atiepileptic therapy and the efficacy of immunomodulatory treatment.

Key words: epilepsy, immunology, anticonvulsants, immunomodulators.

Εισαγωγή

Η επιληψία αποτελεί κοινό πρόβλημα της παιδικής ηλικίας. Με τον όρο επιληψία χαρακτηρίζουμε μια ομάδα παθολογικών καταστάσεων που εκδηλώνεται με τους χρόνιους υποτροπιάζοντες σπασμούς, οι οποίοι εκδηλώνονται με κινητικές, αισθητικές διαταραχές ή διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος με ή χωρίς απώλεια συνείδησης. Η έναρξή τους σε περισσότερο από 50% των περι-

πτώσεων συμβαίνει στην παιδική ηλικία και το ποσοστό νοσηρότητας ανέρχεται σε 0,7-1% ¹. Ανάλογα με την αιτιολογία, η επιληψία κατηγοριοποιείται σε ιδιοπαθή (αγνώστου αιτιολογίας), συμπτωματική (με υποκείμενη εγκεφαλική νόσο) και κρυπτογενή (υπάρχει αιτιολογικός παράγων αλλά παραμένει άγνωστος). Γενικά η επιληψία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος για την εκδήλωση της οποίας αλληλεπιδρούν περιβαλλοντικοί παράγοντες σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα ².

Είναι γνωστό ότι οι σπασμοί είναι η κλινική εκδήλωση της ανώμαλης και υπερβολικής ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, η οποία είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας στα διεγερτικά και ανασταλτικά ερεθίσματα των νευρικών κυττάρων. Σε αυτή τη γνώση στηρίζεται και η δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων³. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό 20-40% των ασθενών με επιληψία οι οποίοι δεν απαντούν στη θεραπεία με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ύπαρξη ασθενών με κρυπτογενή επιληψία έθεσε την υποψία για την πιθανότητα ύπαρξης και άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών σε ασθενείς με επιληψία. Το ενδιαφέρον έχει στραφεί ιδιαίτερα στη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαδικασία της επιληπτογένεσης.

Την πιθανότητα συμμετοχής του ανοσοποιητικού μηχανισμού στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών μελέτησε πρώτος ο Walker το 1969⁴. Αργότερα, το 1976 οι Ettlinger και Lowrie πρότειναν την υπόθεση ότι οι διαταραχές στη διεγερσιμότητα των νευρώνων σε ασθενείς με επιληψία ίσως είναι το αποτέλεσμα της απάντησης του ανοσοποιητικού μηχανισμού είτε σε κάποιον λοιμογόνο παράγοντα είτε σε αυτοαντιγόνα τα οποία προέρχονται από καταστροφή ιστών του ίδιου του οργανισμού⁵. Ακολούθησαν πολλές μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα οι οποίες συνδέουν διάφορα επιληπτικά σύνδρομα με διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, χωρίς ωστόσο να έχει βρεθεί ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στις σπουδαιότερες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών.

Ανοσοσφαιρίνες (Immunoglobulins)

Ήδη από τις αρχές του 1970 οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με επιληψία εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό, είτε αυτοί λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είτε όχι⁶. Οι μελέτες αυτές όμως υστερούσαν στο γεγονός ότι το δείγμα των ασθενών δεν ήταν κατηγοριοποιημένο ανάλογα με το είδος του επιληπτικού συνδρόμου. Η πρώτη αναφορά χαμηλών επιπέδων ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό ασθενών υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά έγινε το 1971 από τους Sorrell και συνεργάτες. Αρχικά ενοχοποιήθηκε η φαινυτοΐνη, ενώ μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι και άλλα αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη, κλιναζεπάμη) έχουν παρόμοια δράση^{7,8}.

Το 1988 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με εστιακή επιληψία εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IgA στον ορό συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι συγγενείς των ασθενών αυτών εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα IgM⁹. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Andermann και συνεργάτες το 1991 όταν μελέτησαν τα επίπεδα

ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό 7 ασθενών με σύνδρομο Rasmussen και των συγγενών τους¹⁰. Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν μπορούσε να εξηγήσει αν η μείωση των επιπέδων IgA ήταν προδιαθεσικός παράγων για εκδήλωση κάποιου επιληπτικού συνδρόμου ή ήταν απλά ένα αποτέλεσμα των σπασμών.

Το 2001 οι Caksen και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA, ολικής IgG, IgM, IgE, IgG1, IgG2, IgG3 και IgG4 σε 34 παιδιά με πυρετικούς σπασμούς σε σύγκριση με ομάδα υγιών μαρτύρων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών (κυρίως των IgG2 και IgG4) ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των παιδιών με πυρετικούς σπασμούς, γεγονός που θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί για την παθογένεια των πυρετικών σπασμών ή να συσχετισθεί απλά με την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων στα παιδιά αυτά¹¹.

Από τις πιο πρόσφατες μελέτες σε παρόμοια συμπεράσματα, όσον αφορά τα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, καταλήγει και αυτή των Terezinha και συνεργατών το 2003 σε παιδιά με σύνδρομο West (WS) και Lennox-Gastaut (LGS). Στα παιδιά αυτά παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές IgA στον ορό, καθώς και μια γενικότερη διαταραχή στου ανοσοποιητικού συστήματος την οποία θα αναφέρουμε παρακάτω εκτενέστερα¹².

Αντισώματα

Τα πρώτα αντισώματα που συσχετίστηκαν με κάποιο επιληπτικό σύνδρομο είναι τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων τύπου 3 του γλουταμικού οξέος (Glutamate Receptor type 3-GluR3). Η πρώτη αναφορά ανεύρεσης των αντισωμάτων αυτών σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen έγινε από τους Rogers και συνεργάτες το 1994, ενώ το 2002 οι Montegazza και συνεργάτες διαπίστωσαν την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι GluR3 τόσο σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen όσο και σε ασθενείς με εστιακή και ασθενείς με γενικευμένη επιληψία^{13,14}. Ο ρόλος των υποδοχέων GluR3 στην παθογένεια της επιληψίας μελετήθηκε εκτενέστερα το 2008 από τους Steenland και συνεργάτες¹⁵. Βέβαια, ένα σημαντικό ερώτημα σε αυτήν την υπόθεση είναι ο μηχανισμός με τον οποίον τα αντισώματα αυτά εμπλέκονται στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων. Με αυτό το ερώτημα είχαν ασχοληθεί οι He και συνεργάτες το 1998 οι οποίοι εμβολιάζοντας μια ομάδα ποντικών με πρωτεϊνικό διάλυμα υποδοχέων GluR3 διαπίστωσαν ότι η υπό μελέτη ομάδα των ποντικών ανέπτυξε ένα σύνδρομο με παρόμοια συμπτωματολογία με το σύνδρομο Rasmussen (εμφάνισαν δηλαδή κλινικά σπασμούς και παθολογοανατομικά στοιχεία εγκεφαλίτιδας με ταυτόχρονη εμφάνιση αντισωμάτων έναντι των GluR3) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αντισώματα έναντι των GluR3 διερχόμενα τον αιματοεγκεφαλικό

φραγμό προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο των νευρικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος¹⁶.

Όσον αφορά το σύνδρομο Rasmussen, πρόκειται για μια σπάνια φλεγμονή του εγκεφαλικού παρεγχύματος η οποία παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από την διάχυτη παρουσία των Τ-λεμφοκυττάρων. Πρόκειται δηλαδή για μία χρόνια εγκεφαλίτιδα η οποία οφείλεται σε ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού. Τυπικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται την πρώτη δεκαετία της ζωής και αφορούν επιληπτικές κρίσεις (συνήθως φαρμακοανθεκτικές) και προοδευτική έκπτωση των κινητικών και νοητικών λειτουργιών του προσβεβλημένου τμήματος του εγκεφαλικού παρεγχύματος^{10,13}.

Το 1996 οι Bartolomei και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν την παρουσία των αντισωμάτων έναντι των γαγγλιοσιδών GM1 (anti-GM1) στον ορό ασθενών με επιληψία¹⁷. Ήδη από το 1976 είχε αποδειχθεί ότι η παρουσία των anti-GM1 αντισωμάτων σχετίζεται με επιληπτικούς σπασμούς¹⁸. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που καταλήγουν στο ίδιο συμπέρασμα, οι οποίες όμως αφορούσαν όλες πειραματόζωα. Η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους έγινε από τους Bartolomei και συνεργάτες οι οποίοι μελέτησαν 64 ασθενείς με διάφορα επιληπτικά σύνδρομα. Σε 4 ασθενείς ανιχνεύτηκαν anti-GM1 αντισώματα. Και οι 4 αυτοί ασθενείς εμφάνιζαν εστιακές κρίσεις με δευτερογενή γενίκευση, φαρμακοανθεκτικότητα στην χορηγούμενη αντιεπιληπτική αγωγή και ψυχιατρικές διαταραχές. Τα αποτελέσματα αυτά δίνουν ισχυρές ενδείξεις ότι πρόκειται για μια ομάδα ασθενών με πιθανά κοινή αιτιοπαθογένεια.

Έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες ότι οι ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη ήλυκο (ΣΕΛ) παρουσιάζουν συχνότερα επιληψία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό^{19,20,21,22}. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η εμφάνιση σπασμών ίσως να οφείλεται στην ύπαρξη κάποιων από τα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται σε ασθενείς με ΣΕΛ. Το 2004 οι Appenzeller και συνεργάτες μελέτησαν 519 ασθενείς με ΣΕΛ και διαπίστωσαν ότι κατά την διάρκεια παρακολούθησής τους, που ήταν για τέσσερα έως επτά χρόνια, το 11,6% αυτών εμφάνισε επιληψία, γεγονός που συσχετίστηκε με την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (antiphospholipid antibodies-aPL) και κυρίως των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (anticardiolipin antibodies-aCL)²³. Στο ίδιο συμπέρασμα είχαν καταλήξει και προγενέστερες μελέτες οι οποίες συνδέουν την εμφάνιση επιληψίας σε ασθενείς με ΣΕΛ με την ύπαρξη των aCL αντισωμάτων^{24,25}. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν ανιχνευτεί και σε παιδιά με εστιακά επιληπτικά σύνδρομα και καλοήθεις βρεφικούς σπασμούς^{26,27,28}. Εκτός από τα αντιφωσφολιπιδικά, και άλλα αντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό ασθενών με ΣΕΛ έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση σπασμών στους ασθενείς αυτούς. Δύο αντιπροσωπευτικές μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση σπασμών με την ανίχνευση αντιπυρηνικών αντισωμάτων (antinuclear antibodies-ANA) και αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας DNA (anti-dsDNA) είναι αυτές των Verrot και συνεργατών καθώς και των Ganor και συνεργατών^{28,29}.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και μελέτες Ιταλών ερευνητών οι οποίες συσχετίζουν την ανίχνευση αντιγλιανδινικών αντισωμάτων με την εμφάνιση επιληψίας, σε παιδιά με κοιλιόκακη, είτε αυτά παρουσίαζαν συμπτώματα της νόσου είτε όχι^{30,31}.

Τέλος, μια άλλη κατηγορία αντισωμάτων που ενοχοποιήθηκαν για την εμφάνιση επιληπτικών σπασμών είναι τα αντισώματα έναντι της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (glutamic acid decarboxylase-GAD), ένζυμο υπεύθυνο για την παραγωγή του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αρχικά οι Peltola και συνεργάτες το 2000 και αργότερα οι McKnight και συνεργάτες το 2005 διαπίστωσαν υψηλά επίπεδα anti-GAD αντισωμάτων στον ορό ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία^{32,33}.

Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Human Leukocyte Antigens-HLA)

Οι πρώτες μελέτες το 1988 από τους Eeg-Olofson και συνεργάτες σε ασθενείς με εστιακή επιληψία κροταφικού λοβού και τους συγγενείς τους δεν βρήκαν καμία συσχέτιση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA⁹. Αντιθέτως οι Hrachony και συνεργάτες σε μελέτη που έγινε το 1988 και αφορούσε ασθενείς με βρεφικούς σπασμούς και ψαρρυθμικό διάγραμμα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση των μορίων DRw52 του συστήματος HLA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου³⁴. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Van Engelen και συνεργάτες το 1994 οι οποίοι βρήκαν μεγαλύτερη έκφραση των DR5 αντιγόνων του συστήματος HLA σε 12 ασθενείς με κρυπτογενές σύνδρομο Lennox-Gastaut³⁵. Ήδη από το 1993 ο Aarli, μελετώντας τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA στον ορό ασθενών με ΣΕΛ οι οποίοι ανέπτυξαν επιληψία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών IgA ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς που βρίσκονταν υπό αγωγή με φαινυτοΐνη. Επιπλέον παρατήρησε ότι στους ασθενείς που έφεραν τα αλληλήλια HLA-A2 τα επίπεδα των IgA επανήλθαν εντός φυσιολογικών ορίων όταν οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με φαινυτοΐνη, σε αντίθεση με τους ασθενείς που έφεραν τα αλληλήλια HLA-A1, B8 και οι οποίοι συνέχισαν να έχουν χαμηλά επίπεδα IgA ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας³⁶. Αργότερα το 2002 οι Ozkara και συνεργάτες ενίσχυσαν την υπόθεση ότι το σύστημα αντιγό-

των HLA σχετίζεται με την ανάπτυξη επιληψίας όταν παρατήρησαν ότι ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού και συνοδό σκλήρυνση ιπποκάμπου έφεραν συχνότερα τα αλληλίου HLA-DQ2, -DR4 και -DR7³⁷.

T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα

Ήδη από το 1985 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες σε μελέτες που διεξήγαγαν σε 50 επιληπτικούς ασθενείς με γενικευμένες τονικοκλονικές ή εστιακές με δευτερογενή γενίκευση κρίσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα T4 (βοηθητικών) λεμφοκυττάρων στον ορό και υψηλότερα επίπεδα T8 (κατασταλτικών) λεμφοκυττάρων με χαμηλή δείκτη T4/T8 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου³⁸. Στα ίδια συμπεράσματα όσον αφορά τον αριθμό των T4 και T8 και τον δείκτη T4/T8 κατέληξαν λίγο αργότερα το 1988 οι Eeg-Olofsson και συνεργάτες όταν μελέτησαν το ανοσολογικό προφίλ 24 ασθενών με εστιακή επιληψία, κυρίως του κροταφικού λοβού⁹. Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Bostantjoroulou και συνεργάτες το 1994³⁹.

Το 2002 οι Bien και συνεργάτες μελετώντας 11 ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν στον ορό υψηλές τιμές CD3(+) και CD8(+) T-λεμφοκυττάρων τα οποία είχαν κυτταροτοξική δράση έναντι των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και ενοχοποιήθηκαν για τον κυτταρικό θάνατο των νευρώνων στους ασθενείς αυτούς⁴⁰. Με τη δράση των B-λεμφοκυττάρων στα κύτταρα του εγκεφάλου ασθενών με σύνδρομο Rasmussen ασχολήθηκαν το 2002 και οι Baranzini και συνεργάτες⁴¹.

Αντιεπιληπτική αγωγή και ανοσολογικός μηχανισμός

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εκτιμήσουν την επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στον ανοσολογικό μηχανισμό, χωρίς όμως να υπάρχει κάποιο ξεκάθαρο αποτέλεσμα μέχρι σήμερα. Πολλοί ωστόσο ερευνητές συμφωνούν στο ότι η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και το βαλπροϊκό οξύ έχουν ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα να προκαλούν μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και πτώση του δείκτη CD4/CD8. Επιπλέον, τα τρία αυτά αντιεπιληπτικά φάρμακα προκαλούν μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων καθώς και των επιπέδων της ανοσοσφαιρίνης IgA στον ορό των ασθενών που λαμβάνουν αντιεπιληπτική αγωγή⁴². Πολύ λιγότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την επίδραση της φαινοβαρβιτάλης στον ανοσολογικό μηχανισμό. Σύμφωνα με μελέτη των Garzon και συνεργατών το 1986 οι ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με φαινοβαρβιτάλη εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα γ-σφαιρίνων στον ορό και χαμηλότερα

επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου⁴³. Όσον αφορά τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα οι υπάρχουσες μελέτες είναι ελάχιστες και αφορούν κυρίως πειραματόζωα.

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες στη θεραπεία της επιληψίας

Υπέρ της συμμετοχής του ανοσολογικού μηχανισμού στην παθογένεια της επιληψίας είναι το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία παρουσιάζουν βελτίωση της κλινικής εικόνας μετά την έναρξη ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (Adrenocorticotrophic Hormone-ACTH), κορτικοστεροειδών, ιντερφερόνης-α, ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg) και την διενέργεια πλάσμοφαίρεσης⁴⁴.

Όσον αφορά τα κορτικοστεροειδή, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ΣΕΛ, σύνδρομο Lennox-Gastaut, σύνδρομο Stiffman, σύνδρομο Rasmussen και εγκεφαλοπάθεια Hashimoto^{45,46,47,48,49}. Η χορήγηση ACTH αποφέρει ικανοποιητικό έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο West^{50,51,52}. Στην πραγματικότητα η χορήγηση ACTH σε ασθενείς με σύνδρομο West αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, καθώς έχει αποδειχθεί ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο των κρίσεων συγκριτικά με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών⁵³. Το γεγονός αυτό ίσως να οφείλεται στην ισχυρότερη ανασταλτική δράση που ασκεί η ACTH στην έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της ACTH (Corticotropin Releasing Hormone-CRH), που έχει αναγνωρισθεί ως εκλυτικός παράγοντας για τους σπασμούς, σε σχέση με τα χορηγούμενα από του στόματος κορτικοστεροειδή⁵³. Μέχρι σήμερα η χορήγηση IVIg έχει θεαματικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συχνότητα των κρίσεων και τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen^{17,35,48,54}. Επιπλέον, ενθαρρυντικά είναι και τα αποτελέσματα της χορήγησης IVIg σε ασθενείς με ανθεκτική επιληψία αγνώστου αιτιολογίας, καθώς και σε ασθενείς με σύνδρομο Stiffman και ΣΕΛ⁵⁵. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της χορήγησης IVIg σε φαρμακοανθεκτική επιληψία, δεν είναι γνωστός. Υποθέσεις πάνω σε αυτόν τον μηχανισμό έγιναν από τους Villani και Avanzini⁵⁶.

Συμπεράσματα

Η προσπάθεια ελέγχου των ανθεκτικών στα γνωστά αντιεπιληπτικά κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο Rasmussen, ΣΕΛ, σύνδρομο West, σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο Stiffman οδήγησε στην ύπαρξη πολλών μελετών τα αποτελέσματα των οποίων υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανοσοτροποποιητικών παραγόντων στους ασθενείς αυτούς. Το γεγονός αυτό ενισχύει τη θεωρία σύμ-

φωνα με την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει ενεργά στην παθογένεια των επιληπτικών σπασμών. Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος, παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών που διενεργήθηκαν.

Βιβλιογραφία

- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 171–181.
- Ransom CB, Blumenfeld H: Acquired epilepsy: cellular and molecular mechanisms. In: *Molecular Neurology*. Ed. Waxman SG, Elsevier Academic Press, Burlington, 2007, 347–370.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470–472.
- Walker ARE. Allergic phenomena as basic mechanism in epilepsy. In: Jasper HH, Ward Jr AA, Pope A, editors. *Basic mechanisms of the epilepsies*, London: Churchill, 1969. p. 812.
- Ettlinger G, Lowrie MB. An immunological factor in epilepsy. *Lancet*. 1976 26; 1:1386.
- Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1689–1692.
- Sorrell TC, Forbes IJ, Burness FR, Rischbieth RH. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet*. 1971 4; 2:1233–1235.
- Sorrell TC, Forbes IJ. Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. *Studies in vivo and in vitro*. *Clin Exp Immunol*. 1975; 20:273–285.
- Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttmann RD, Andermann F, Prchal JF, Andermann E, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;78:358–368.
- Andermann E, Oguni H, Guttmann RD, Osterland K, Antel JP, Eeg-Olofsson O, et al. Genetic aspects of chronic encephalitis. In: Andermann F, et al., editors. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*, Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991. pp. 167–175.
- Caksen H, Oner AF, Arslan S, Kan MC, Cesur Y, Uner A. Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. *Pediatr Int*. 2001; 43:58–60.
- Terezinha C.B. Montelli, Angela M.V.C. Soares, Maria Terezinha S. Peraçoli. Immunologic aspects of west syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:731–737.
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE et al.: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, 1994; 26: 648–651.
- Montegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, Bernardi G, Granata T: Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol*, 2002; 131: 179–185.
- Steenland HW, Kin SS, Zhuo M: GluR3 subunit regulates sleep, breathing and seizure generation. *Eur J Neurosci*, 2008; 27: 1166–1173.
- He XP, Patel H, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, McNamara JO: Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron*, 1998, 20, 153–163.
- Bartolomei F, Boucraut J, Barrie M, Kok J, Dravet C, Viallat D, Bernard D, Gastaut JL: Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune mediated epilepsy? *Epilepsia*, 1996; 37: 922–926.
- Karpiak SE, Graf L, Rapport MM: Antiserum to brain gangliosides produces recurrent epileptiform activity. *Science*, 1976; 194: 735–737.
- Jennekens FG, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 2002; 41: 605–618.
- Jennekens FG, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*, 2002; 41: 619–630.
- Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Aleksandrova EN, Novikov AA: Neurological appearances of primary antiphospholipid syndrome. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2005; Suppl 13: 19–24.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW: Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001; 28: 766–771.
- Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT: Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 2004; 63: 1808–1812.
- Liou HH, Wang CR, Chen CJ, Chen RC, Chuang CY, Chiang IP, Tsai MC: Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients. *Lupus*, 1996; 5: 307–312.
- Shrivastava A, Dwivedi A, Aggarwal A, Misra R: Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in Indian patients with systemic lupus erythematosus: association with the presence of seizures. *Lupus*, 2001; 10: 45–50.
- Yoshimura K, Konishi T, Kotani H, Wakiguchi H, Kurashige T. Prevalence of positive anticardiolipin antibody in benign infantile convulsion. *Brain Dev* 2002; 23:317–320.
- Eriksson K, Peltola J, Keranen T, Haapala AM,

- Koivikko M. High prevalence antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsy Res* 2001; 46:129–137.
28. Verrot D, San-Marco M, Dravet C, Genton P, Disdier P, Bolla G, Harle JR et al.: Prevalence and signification of antinuclear and anticardiolipin antibodies in patients with epilepsy. *Am J Med*, 1997; 103: 33–37.
 29. Ganor Y, Goldberg-Stern H, Amrom D, Lerman-Sagie T, Teichberg VI, Pelled D, Futerman AH et al.: Autoimmune epilepsy: some epilepsy patients harbor autoantibodies to glutamate receptors and dsDNA on both sides of the blood-brain barrier, which may kill neurons and decrease in brain fluids after hemispherotomy. *Clin Dev Immunol*, 2004; 11: 241–252.
 30. Gobbi G, Ambrosetto P, Zaniboni MG, Lambertini A, Ambrosioni G, Tassinari CA. Celiac disease, posterior calcifications and epilepsy. *Brain Dev* 1992; 14:23–29.
 31. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Pianed E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42:1153–1155.
 32. Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K et al.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurol*, 2000; 55: 46–50.
 33. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, Shoenfeld Y et al.: Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*, 2005; 65: 1730–1736.
 34. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack MS, Glaze DG: Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia*, 1988; 29: 817–819.
 35. Van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM, Strengers PF, Bernsen PJ, Notermans SL: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study. *Eur J Pediatr*, 1994; 153: 762–769.
 36. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev*, 1993;15:41-49.
 37. Ozkara C, Altintas A, Yilmaz E, Eskazan E, Erkol G, Ozyurt E, Erdogan E, Kuday C: An association between mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and human leukocyte antigens. *Epilepsia*, 2002; 43: 236–239.
 38. Eeg-Olofsson O, Prchal JF, Andermann F. Abnormalities of T lymphocyte subsets in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1985; 72:140–144.
 39. Bostantjopoulou S, Hatzizisi O, Argyropoulou O, Andreadis S, Deligiannis K, Kantaropoulou M, et al. Immunological parameters in patients with epilepsy. *Funct Neurol* 1994; 9:11–15.
 40. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002; 51:311–318.
 41. Baranzini SE, Laxer K, Saketkhuo R, Elkins MK, Parent JM, Mantegazza R, et al. Analysis of antibody gene rearrangement, usage, and specificity in chronic focal encephalitis. *Neurology* 2002; 58:709–716.
 42. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Lasoń W: Effect of antiepileptic drugs on immunological system (Polish). *Przegl Lek*, 2008; 65: 799–802.
 43. Garzon P, Gonzalez-Coruejo S, Hernández-Hernández G, Aguirre-Portillo L, Almodovar-Cuevas C, Navarro-Ruiz A: Effects of antiepileptic drugs on concentration of serum proteins and immunoglobulins of epileptic patients. *Gen Pharmacol*, 1986; 17: 49–55.
 44. Zarczuk R, Źukasik D, Jedrych M, Borowicz KK. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2010; 62:592-607.
 45. Mecarelli O, de Feo MR, Accornero N, Paffetti A: Systemic lupus erythematosus and myoclonic epileptic manifestations. *Ital J Neurol Sci*, 1999; 20: 129–132.
 46. Sinclair DB: Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2003; 28: 194–198.
 47. Vulliamoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seeck M: Epilepsy and cerebellar ataxia associated with antiglutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78: 187–189.
 48. Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, Silver K et al.: Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology*, 1994; 44: 1030–1036.
 49. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. *Neurology*, 1991; 41: 228–233.
 50. Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ishida T, Ichiba N, Ishida S, Miyake S, Oka E, Ohtahara S: Treatment of the Lennox syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study. *Brain Dev*, 1979; 1: 267–276.
 51. Hattori A, Ando N, Hamaguchi K, Hussein MH, Fujimoto S, Ishikawa T, Togari H: Short-duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome. *Pediatr Neurol*, 2006; 35: 415–418.
 52. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr*. 2006; 148:485-488.
 53. Jaseja H: A plausible explanation for superiority

- of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). *Med Hypotheses*, 2006; 67: 721–724.
54. Mikati MA, Saab R: Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 2000; 41: 880–886.
55. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia*. 2007; 48:1739-49.
56. Villani F, Avanzini G: The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci*, 2002, 23, Suppl 1, S33–37.

Πολλαπλή Σκλήρυνση στην παιδική ηλικία

Σαραβάκος Παναγιώτης, Παυλίδου Ευτέρπη, Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος

Β' Παιδιατρική Κλινική, Παιδονευρολογικό τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, "ρήξη" του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας. Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών. Η διάγνωση της στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι ποικίλες και εστιάζονται περισσότερο στη χρήση στεροειδών και γ-σφαιρίνης, ενώ τελευταία δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση ιντερφερόνης. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις-κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελινωτικά νοσήματα, παιδική ηλικία

Multiple Sclerosis in childhood

Saravakos Panagiotis, Pavlidou Efterpi, Gkampeta Anastasia, Pavlou Evangelos

2nd Pediatric Department, Pediatric Neurology Section, AHEPA University Hospital

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is considered as the major cause of acquired neurological insult in young adults and the commonest demyelinating disease of the central nervous system (CNS). It is an inflammatory disease, which is characterized by areas of demyelination, rupture of the blood-brain barrier and diffuse disorder of the white matter. MS is considered rarer in childhood. However, a percentage of 3-10% has the first episode of MS in age less than 16 years old. The diagnosis of MS in childhood requires clinical and laboratory data, which detect the demyelinating episodes of the CNS, leading to the exclusion of other pathologic conditions. The therapeutic options are variable and focus more on the use of steroids and intravenous immunoglobulins, while recent data suggest the use of interferon. In this review, we present the latest bibliographic data concerning the epidemiological characteristics, the etiology, the clinical course of the disease, the available diagnostic methods and the main treatment options.

Key words: multiple sclerosis, demyelinating disorders, childhood

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)¹. Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, "ρήξη" του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας². Παρόλο που η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους, η ΠΣ αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα στα παιδιά^{3,4}. Αυτό

οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη κλινική υποψία, καθώς και στη συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η ΠΣ στην παιδική ηλικία αντιστοιχεί στο 10% όλων των περιπτώσεων, ενώ η μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου είναι περίπου 10 μηνών^{5,6}.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η νόσος υποτροπιάζει συχνά και με μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών συγκριτικά με τους ενήλικες^{7,8}. Η αιτιολογία δεν είναι απόλυτα σαφής, αν και ενοχοποιείται η επίδραση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι

αποπροσανατολιστική, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών δεν έχουν τεκμηριωθεί στα παιδιά⁹.

Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους καθώς και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων¹⁰. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι μονοεστιακή ή πολυεστιακή, και η ευρεία κατανομή των βλαβών οδηγεί σε ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων όπως απώλεια συνείδησης, μυϊκή αδυναμία, απώλεια όρασης, έλλειψη συντονισμού, γνωστική δυσλειτουργία, κόπωση, άλγος, διαταραχή των σφιγκτήρων^{11,12}. Η μεγαλύτερη πρόκληση στην αντιμετώπιση της ΠΣ είναι ότι το κλινικό προφίλ της αλλάζει μέσα στο χρόνο. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ διαχωρίζονται από τη διάσταση στο χώρο και στο χρόνο.

α) Διάσταση στο χώρο

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση των κριτηρίων της διάστασης στο χώρο (dissemination in space), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια, του 2010, κατά McDonald¹¹. Η MRI θα πρέπει συνεπώς να πληροί τουλάχιστον 2 από τα 4 κριτήρια του Πίνακα 1.

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) δεν θεωρείται σήμερα ικανή για να υποκαταστήσει τη διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Τα θετικά όμως ευρήματα από την ανάλυση του ENY (αυξημένος δείκτης IgG ή ≥ 2 ολιγοκλωνικές δέσμες) είναι χρήσιμα για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους απομυελινωτικής φύσης της υποκείμενης νόσου, την αξιολόγηση πιθανής εναλλακτικής διάγνωσης και την πρόβλεψη της κλινικά βέβαιης ΠΣ.

β) Διάσταση στο χρόνο

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για το κριτήριο της διάστασης στο χρόνο (dissemination in time), ακόμα και απουσία ενός καινούργιου απομυελινωτικού επεισοδίου (Πίνακας 2).

Τα παραπάνω κριτήρια ανταποκρίνονται και στους περισσότερους παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ, ιδίως σε αυτούς με εμφάνιση οξείας απομυελίνωσης.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών¹³. Η συ-

χνότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται περίπου σε 1,35-2,5:100.000 γενικά στην παιδική ηλικία και 0,4-1,4:100.000 για τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, αν και παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων χωρών. Έτσι, αναφέρεται συχνότητα από 1-10:100.000 στην Ιαπωνία και μέχρι 248:100.000 στον Καναδά^{11,12}. Γενικότερα, οι περιοχές που απομακρύνονται από τον Ισημερινό (Καναδάς και Βόρεια Ευρώπη) θεωρούνται περιοχές υψηλού κινδύνου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι άτομα που μεταναστεύουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου κατά την παιδική ηλικία αποκτούν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου της χώρας στην οποία εγκαθίστανται¹⁴. Σε ό,τι αφορά την ηλικία εμφάνισης της νόσου στα παιδιά, η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται μεταξύ 9 και 13 ετών, ενώ θεωρείται σπάνια σε μικρότερες ηλικίες⁷.

Η αναλογία μεταξύ των δύο φύλων διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε ηλικίες μικρότερες των 6 ετών, η αναλογία κοριτσιών : αγοριών είναι 0,8:1, αυξάνεται σε 1,6:1 σε ηλικίες 6-10 ετών και σε 2,1:1 στα παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες, όπου η αντίστοιχη αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3:1⁷. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα θήλεα άτομα πιθανώς αντικατοπτρίζει κάποιον ορμονικό συντελεστή στην παθογένεια της νόσου. Ποικίλες θεωρίες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την υπεροχή των θήλεων ατόμων, ιδίως μετά την εφηβεία. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκτίθενται σε κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα, οι φυλετικές ορμόνες και άλλοι νευρο-ενδοκρινικοί παράγοντες δρουν ως ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης. Φαίνεται ότι ενώ στην ΠΣ τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε εκτροπή του ανοσιακού συστήματος σε Th1 απάντηση, η μεγάλη αύξηση των γυναικείων ορμονών κατά την κύηση οδηγεί σε παροδική στροφή προς Th2 ανοσιακή απάντηση¹⁵. Επιπροσθέτως, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος υποτροπών (έως και διπλάσιος) τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό¹⁶.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Φαίνεται ότι εμπλέκονται περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα. Η γενετική προδιάθεση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ένα ποσοστό 6-21% των παιδιών με ΠΣ έχουν συγγενή πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού που πάσχει από τη νόσο^{8,17}. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 5%, αντιπροσωπεύοντας, όμως, 20-40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, όπου η συχνότητα είναι περίπου 0,2%^{1,18}. Σε μονογονεείς διδύμους ο κίνδυνος αγγίζει το 30%¹⁹, σε αντίθεση με 2,4% στους διζυγωτικούς διδύμους, υπογραμμίζοντας το ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΠΣ²⁰. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται παράλληλα με τον αριθ-

μό των προσβεβλημένων συγγενών και τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης²¹. Επιπλέον, ορισμένα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και συγκεκριμένα τα HLA DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, χωρίς όμως να είναι από μόνα τους αναγκαία ή επαρκή για την εκδήλωση της ΠΣ²²⁻²⁵. Τελευταία, έχει επίσης αναφερθεί συσχέτιση της ΠΣ με πολυμορφισμούς του γονιδίου ST8SIA1, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12p12 και κωδικοποιεί την ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 1²⁶.

Στους διάφορους αιτιολογικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που πιθανώς να σχετίζονται με τη νόσο υπάγονται ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, τα επίπεδα της βιταμίνης D και το κάπνισμα. Ο καθορισμός του ρόλου των ιογενών λοιμώξεων στην εμφάνιση της ΠΣ δεν είναι εύκολος, εάν αναλογιστεί κανείς το χρόνο επώασης που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στον ιό και της έναρξης της νόσου. Θεωρείται ότι κάποιος ιογενής παράγοντας μπορεί να εμπλέκεται στην παθολογία της ΠΣ μέσω πληθώρας μηχανισμών¹:

α) Παροδική ή εμμένουσα λοίμωξη εκτός του ΚΝΣ μπορεί να ενεργοποιήσει τα αυτοαντιδρώντα Τ κύτταρα μέσω μηχανισμού μοριακής μίμησης ή άλλων μη ειδικών μηχανισμών.

β) Λοίμωξη του ΚΝΣ μπορεί να επάγει σειρά γεγονότων που εννοούν την "αυτό-ανοσία" (ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, απελευθέρωση αντιγόνων του ΚΝΣ).

γ) Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ΚΝΣ μπορεί να προδιαθέτουν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεγμονής και απομυελίνωσης.

δ) Η εμμένουσα ιογενής λοίμωξη του ΚΝΣ πιθανώς να διεγείρει φλεγμονώδεις διεργασίες βλαπτικές στα ολιγοδενδροκύτταρα ή να ασκεί άμεση βλαπτική επίδραση σε αυτά.

Συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα, κοκκύτη, απλό έρπητα τύπου 1, έρπητα ζωστήρα και παρβοϊό B19, αλλά η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) αυξάνει 3-5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου^{27,28}.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αποδοθεί στο ρόλο των εμβολιασμών ως προς την "πυροδότηση" των απομυελινωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, ο εμβολιασμός έναντι του τετάνου, της ηπατίτιδας Β και του ιού της γρίπης δεν έχει φανεί να σχετίζεται ούτε με την αρχική εκδήλωση ΠΣ αλλά ούτε και με την εμφάνιση υποτροπών²⁹⁻³¹.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την ΠΣ με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D³². Πληθυσμοί που διαβιώνουν σε υψηλό υψόμετρο, αλλά προσλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ. Παράλληλα, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η ενίσχυση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης D ήδη από την παιδική ηλικία φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εκδήλω-

σης ΠΣ. Η από του στόματος χορήγηση της εν λόγω βιταμίνης δεν αναπαράγει πλήρως την επίδραση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, αφού έχει αποδειχθεί ότι η τελευταία διεγείρει νευρο-ενδοκρινικές και ανοσοτροποποιητικές διεργασίες που πιθανώς να λειτουργούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με την από το δέρμα παραγόμενη βιταμίνη³².

Ένας άλλος ισχυρός αιτιολογικός παράγοντας αποτελεί το παθητικό κάπνισμα. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΠΣ υπερδιπλασιάζεται, όταν οι γονείς είναι καπνιστές και αυξάνει περαιτέρω όταν τα παιδιά εκτίθενται στο κάπνισμα για διάστημα πέραν της δεκαετίας³³. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Hedstrom και συν. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ύπαρξης δύο συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων κινδύνου, την παρουσία του HLA-DRB*15 και την απουσία του HLA-A*02³⁴.

Κλινική Εικόνα

Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ΠΣ στα παιδιά μπορεί να αντανakλά οποιοδήποτε από τα επίκτητα απομυελινωτικά σύνδρομα: οπτική νευρίτιδα, οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM), πολυεστιακή ή μονοεστιακή νευρολογική δυσλειτουργία ή οξεία εγκάρσια μυελίτιδα³⁵. Ένα ποσοστό περίπου 50-70% των παιδιών θα εμφανίσει πολυεστιακή - πολυσυμπτωματική κλινική εικόνα, ενώ το 30-50% θα εμφανίσει μονοεστιακή κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα, η μονοεστιακή συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει οπτική νευρίτιδα (10-22%), κινητική δυσλειτουργία (30%), αισθητικά συμπτώματα (15-30%), αταξία (5-15%) ή συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους (25%)^{5,31,36}. Η μονοσυμπτωματική εμφάνιση είναι τυπική στην ΠΣ των ενηλίκων, ενώ η πολυσυμπτωματική εμφάνιση είναι συχνότερη στην ΠΣ της παιδικής ηλικίας.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μπορούμε να διαχωρίσουμε δύο κύριες κλινικές εκδηλώσεις της οξείας απομυελίνωσης του ΚΝΣ. Η πρώτη περιγράφεται συχνότερα σε ασθενείς μικρής ηλικίας (< 10 ετών) και τα συμπτώματα αναφέρονται με τον μη ειδικό όρο «οξεία εγκεφαλίτιδα», που μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και της νοητικής λειτουργίας, ημιπληγία ή διπληγία, δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας ή του εγκεφαλικού στελέχους και οπτική νευρίτιδα. Η εμφάνιση σπασμών δεν είναι αρκετά συχνή, αλλά παρατηρείται στο 22% των παιδιών ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, υποδεικνύοντας μια πιο επιθετική πορεία της νόσου^{37,38}. Επιπλέον, είναι δυνατόν να συνυπάρχει και συμπτωματολογία από προσβολή των βασικών γαγγλίων³¹. Αντίθετα, στην ηλικία αυτή, θεωρείται σπανιότερη η εκδήλωση μεμονωμένων συμπτωμάτων προσβολής του ωτιαίου μυελού³⁹.

Ο δεύτερος τρόπος κλινικής παρουσίας είναι πιο

συχνός στην εφηβική ηλικία και εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες με τα οξεία απομυελινωτικά επεισόδια των ενηλίκων. Συγκεκριμένα, είναι δυνατόν να εμφανισθούν μεμονωμένα ή συνδυασμός νευρολογικών συμπτωμάτων, όπως οπτική νευρίτιδα, ημιπάρεση, συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους και αισθητικές διαταραχές, συνήθως όμως χωρίς ελάττωση του επιπέδου συνείδησης ή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας³⁸.

Κόπωση σε βαθμό που να περιορίζει τις δημιουργικές δραστηριότητες, αναφέρεται σε ποσοστό 40% των παιδιών με ΠΣ, και σε ποσοστό 75% του συνόλου των ασθενών, με χαρακτηριστική επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τις απογευματινές ώρες³⁷. Η κόπωση στην ΠΣ οφείλεται σε δυσλειτουργία του ανοσοιακού συστήματος, νευρο-ενδοκρινικές και νευρο-διαβιβαστικές τροποποιήσεις, καθώς και σε επιπρόσθετους παράγοντες, όπως οι διαταραχές ύπνου, η ύπαρξη πόνου, αλλά και στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων⁴⁰.

Κάθε επεισόδιο μπορεί να διαρκέσει από μέρες μέχρι εβδομάδες. Τα επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν απουσία κάποιου εμφανούς εκλυτικού παράγοντα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μια οξεία λοίμωξη ή μια οξεία μεταβολική διαταραχή μπορεί να προδιαθέσουν στην πρόκλησή τους.

Γνωσιακές δυσλειτουργίες έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 30-66% των παιδιών με ΠΣ και επιδεινώνονται επιπλέον με την αυξανόμενη διάρκεια της νόσου και τη μικρότερη ηλικία έναρξης της^{41,42}. Αναφέρεται ότι ένα ποσοστό 10-24% των παιδιών με ΠΣ έχουν ήδη γνωσιακά ελλείμματα ή διαταραχές της μνήμης μόλις ένα χρόνο από την έναρξη της νόσου, ενώ το 70% θα εμφανίσουν παρόμοια συμπτωματολογία μέσα στα δύο πρώτα χρόνια, σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών συμβαίνει συνήθως σταδιακά^{43,44}.

Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της ΠΣ σε ποσοστό 14-35% των παιδιών, ενώ το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας κατά τη διάρκεια της ζωής τους¹. Εκδηλώνεται με ελαττωμένη ετερόπλευρη οπτική οξύτητα, πόνο κατά την οφθαλμοκίνηση, μειωμένη χρωματική αντίληψη, σκοτώματα, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα προσβολής του ΚΝΣ³⁵. Η αμφοτερόπλευρη ΟΝ φαίνεται να παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΣ συγκριτικά με την ετερόπλευρη, σε μικρότερο, όμως, βαθμό στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες⁴⁵.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά περιλαμβάνει, πέραν της ενδελεχούς κλινικής εξέτασης, τον ανοσοολογικό έλεγχο, την εξέταση του ΕΝΥ, τα προκλητά δυναμικά και την μαγνητική τομογραφία.

Σε ό,τι αφορά το ΕΝΥ, η ηλιοκυττάρωση παρατηρεί-

ται σε ποσοστό 66% των ασθενών⁴⁶. Οι πρωτεΐνες στο ΕΝΥ κυμαίνονται μεταξύ 100-720 mg/L. Ολιγοκλωνικές δέσμες παρατηρούνται σε ποσοστό 75% των παιδιών με κλινικά επιβεβαιωμένη ΠΣ. Το ποσοστό αγγίζει το 81% με την πρόοδο της νόσου^{18,47}. Ωστόσο, στα παιδιά η μη ανεύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΣ. Επιπλέον, ολιγοκλωνικές ζώνες στο ΕΝΥ ανευρίσκονται και σε άλλες φλεγμονώδεις και λοιμώδεις παθήσεις του ΚΝΣ. Ολιγοκλωνικές δέσμες είναι λιγότερο πιθανόν να είναι θετικές σε παιδιά με ΑDEM, ενώ σπάνια ανευρίσκονται σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα^{48,49}, όπου και συνήθως είναι παροδικές.

Ο έλεγχος των προκλητών δυναμικών μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να επιβεβαιώσει τη βλάβη. Σε μια μελέτη 156 παιδιών με ΠΣ, εξετάστηκαν τα προκλητά δυναμικά στα 85 (55%) και βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα σε ποσοστό 56%, ενώ μόλις το 40% παρουσίαζαν διαταραχές όρασης⁵⁰. Πάντως το ποσοστό θετικών οπτικών προκλητών δυναμικών είναι πολύ μεγαλύτερο σε περίπτωση συνύπαρξης οπτικής νευρίτιδας, φτάνοντας σε μια άλλη μελέτη το 96%⁴⁵.

Τα συνήθη ευρήματα στην MRI περιλαμβάνουν ωοειδείς περιοχές αυξημένου σήματος στις ακολουθίες πυκνότητας πρωτονίων και T2 ακολουθίες, εντοπιζόμενες στην εν τω βάθει λευκή ουσία, καθώς και εμπλουτισμό των περιοχών αυτών μετά από έγχυση γαδολινίου στις T1 ακολουθίες, ως αποτέλεσμα της παροδικής ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού τη στιγμή δημιουργίας νέων βλαβών. Εάν οι εμπλουτιζόμενες βλάβες γίνουν μόνιμες, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με νευραξονική απώλεια και σοβαρή καταστροφή της θεμέλιας ουσίας⁵¹. Η MRI με χορήγηση γαδολινίου θεωρείται 5-10 φορές πιο ευαίσθητη από τα κλινικά δεδομένα στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, λόγω της πρώιμης ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁵². Σε κάθε νέο επεισόδιο, είναι δυνατόν να ανιχνευθούν 5-10 πρωτοεμφανιζόμενες απομυελινωτικές πλάκες στον έλεγχο με MRI⁵³. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών στην αρχική MRI συγκριτικά με τους ενήλικες, ιδίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στους ενήλικες⁵⁴.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρουσιάζουν 85% ευαισθησία και 98% ειδικότητα για τη διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά: 1) παρουσία ≥ 5 βλαβών, 2) ≥ 2 περικολιλιακές εστίες και 3) ≥ 1 βλάβη στο εγκεφαλικό στέλεχος⁵⁵. Επιπλέον, ο συνδυασμός οποιονδήποτε από τα ακόλουθα στοιχεία μπορεί να διακρίνει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ από επεισόδιο ΑDEM: παρουσία "μελανών οπών" στις T1 ακολουθίες, παρουσία ≥ 2 περικολιλιακών εστιών και απουσία διάχυτων αμφοτερόπλευρων αηλιώσεων⁵⁶.

Διαφορική διάγνωση

Επειδή η ΠΣ είναι σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία, θα πρέπει πρωτίστως να αποκλεισθούν άλλα αίτια επίκτητης απομυελίνωσης, όπως η οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (acute disseminating encephalomyelitis, ADEM), η εγκάρσια μυελίτιδα, και άλλες παθήσεις της λευκής ουσίας^{57,58}. Τυπικά, το ADEM εμφανίζεται έπειτα από ανοσοποίηση, λοίμωξη ή και χωρίς κανέναν εκλυτικό παράγοντα, αλλά και η ΠΣ μπορεί να εκδηλωθεί έπειτα από ανοσολογικό ερέθισμα. Το ADEM μπορεί να εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό και υπνηλία, ωστόσο παρόμοια κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίσει και η ΠΣ, ειδικά στις μικρές ηλικίες. Η MRI δείχνει εκτεταμένες πολυεστιακές βλάβες στη λευκή ουσία αλλά δεν αρκούν για να γίνει ασφαλής διαφορική διάγνωση από την ΠΣ. Ωστόσο, σε επαναληπτικές MRIs φαίνεται η παρουσία καινούργιων βλαβών, οι οποίες συνηγορούν υπέρ της ΠΣ. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μπορεί να μη βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, ενώ ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY μπορεί να βρεθούν και στο ADEM. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να τεθεί η διάγνωση με την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, η πρώτη γραμμής θεραπεία, δηλαδή τα κορτικοστεροειδή, είναι ίδια και για τις δύο καταστάσεις.

Επίσης, υπάρχουν καταστάσεις που μπορεί να “μυμηθούν” την κλινική εικόνα της ΠΣ. Αρκετά σημεία “κλειδιά” βοηθούν στη διαφορική διάγνωση: 1) δεδομένου ότι η πρωτοπαθής προϊούσα ΠΣ είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά, προοδευτική εκφύλιση των νευρώνων χωρίς υποτροπές θα πρέπει να θέσει την υπόνοια συγγενών λευκοδυστροφιών (π.χ. μεταχρωματική λευκοδυστροφία, νόσος Alexander, νόσος Krabbe, μιτοχονδριακές ή άλλες μεταβολικές παθήσεις), 2) προϋπάρχουσα αναπτυξιακή καθυστέρηση δεν είναι τυπικό γνώρισμα της ΠΣ, αν και μπορεί να εγκατασταθεί στην πορεία της νόσου, 3) οικογενειακό ιστορικό νευροεκφυλιστικής νόσου της λευκής ουσίας θα μας οδηγήσει σε κληρονομικές παθήσεις όπως η νόσος Pelizeus Merzbacher, κ.α., 4) εμμένουσα κεφαλαλγία, αρθραλγίες, εξάνθημα θέτουν την υπόνοια αγγειίτιδας ή συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

Αντιμετώπιση

Στα παιδιά, το οξύ επεισόδιο αντιμετωπίζεται, συνήθως, με χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, κατά προτίμηση ενδοφλέβια, σε δόση $\leq 30\text{mg/kg}$ ή κατά άλλους μέχρι 40mg/kg , για τα παιδιά σωματικού βάρους $\leq 30\text{kg}$, και 1gr/ημερησίως για τα παιδιά βάρους $>30\text{kg}$, επί 3-5 ημέρες. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή επιταχύνει την αποκατάσταση από τις υποτροπές. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στην ΠΣ παραμένει άγνωστος⁵⁹. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι η ελάττωση του οιδήματος, η σταθεροποίηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η ελάττωση των κυτταροκινών

που προάγουν τη φλεγμονή και η επαγωγή της απόπτωσης των T-κυττάρων⁶⁰. Η επιτρεπόμενη συχνότητα ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν έχει αποσαφηνισθεί, αλλά προτείνεται να μη χορηγούνται πάνω από τρεις φορές ανά έτος⁶¹.

Η πλάσμαφαίρεση αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο σε ποικίλες αυτοάνοσες νευρολογικές παθήσεις. Πιστεύεται ότι η ευεργετική δράση της πλάσμαφαίρεσης οφείλεται στην απομάκρυνση κυκλοφορούντων φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταροκινών. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η θεραπεία χορηγείται εντός 4-6 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί μικρός μόνο αριθμός παιδιατρικών ασθενών στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη μέθοδος, αλλά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{62,63}.

Η χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg) αποτελεί ένα κλασματοποιημένο παράγωγο αίματος που αποτελείται από συμπυκνωμένη ανοσοσφαιρίνη IgG, που προέρχεται από δεξαμενή πλάσματος 3.000-10.000 ή και περισσότερων ανθρώπων. Λόγω των ανοσοτροποποιητικών της ιδιοτήτων, έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Η IVIg προτείνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ των οποίων τα συμπτώματα υποτροπιάζουν μετά ημέρες ή εβδομάδες της διακοπής των στεροειδών. Το δοσολογικό σχήμα που προτείνεται είναι $0,4\text{ g/kg}$ χορηγούμενα αρχικά για 5 ημέρες, ακολουθούμενα από ώση IVIg ανά δύο ή τρεις μήνες για διάστημα 6 μηνών μέχρι 1 έτους⁶⁴. Άλλο θεραπευτικό σχήμα που έχει χρησιμοποιηθεί είναι IVIg 1 g/kg/day μηνιαίως για δύο ημέρες για παιδιά βάρους $<50\text{kg}$, ή για διάστημα 4-5 ημερών για παιδιά βάρους $>50\text{kg}$ ^{65,66}.

Βάσει μεγάλων κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ, ο FDA (US Food and Drug Administration) και ο EMEA (European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει τροποποιητικά της νόσου φάρμακα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν τα σκευάσματα: ιντερφερόνης-β (IFN-β), οξική γλατιραμέρη (glatiramaer acetate), το μονοκλωνικό αντίσωμα ναταλιζουμάμπη (natalizumab) και ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας μιτοξαντρόνη (mitoxantrone).

Η ιντερφερόνη-β (IFN-β) είναι μια σχετικά μικρή πρωτεΐνη (μεγέθους περίπου 1/10 του μεγέθους της ανοσοσφαιρίνης IgG), η οποία ασκεί την πολύπλοκη δράση της επάγοντας διάφορες γενετικές και μεταβολικές διαδικασίες⁶⁷. Η ιντερφερόνη χρησιμοποιήθηκε στην ΠΣ, επειδή θεωρείται ότι ελαττώνει τη σύνθεση της IgG μέσω άμεσης επίδρασης στα πλάσματοκύτταρα και στη λειτουργία των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (Natural killer cells)⁶⁸. Επιπλέον, αναστέλλει τον πολυκλωνικό πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και ελαττώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ανακατευθύνοντας την ανοσιακή απάντηση από τη φλεγμονώδη Th1 σε Th2 τύπου⁶⁹. Η IFN-β

σταθεροποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ελαττώνοντας τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων, πιθανότατα μέσω ελάττωσης των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου (VCAM και ICAM) και της παραγωγής χημειοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών της θημέλιας ουσίας⁷⁰⁻⁷².

Τελευταία δεδομένα προτείνουν θεραπεία με IFN-β ή οξική γλιταραμέρη αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της ΠΣ. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι ανώτερη κατά τη διάρκεια των πρώιμων φλεγμονωδών φάσεων της νόσου συγκριτικά με αργότερα στάδια. Τα έως σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η IFN-β και η οξική γλιταραμέρη είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά στον παιδιατρικό πληθυσμό⁷³. Η θεραπεία με IFN-β ελαττώνει σημαντικά το κίνδυνο υποτροπών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της νόσου⁷⁴.

Το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, αλλά σύμφωνα με το πρόσφατο European Consensus⁷⁵, η έναρξη της θεραπείας με IFN-β προτείνεται να αρχίζει στο 25-50% της δόσης των ενηλίκων με προοδευτική αύξηση σε διάστημα 2-3 μηνών στην πλήρη δόση των ενηλίκων. Έχουν χρησιμοποιηθεί η ενδομυϊκή και υποδόρια IFN-β1a, και η υποδόρια IFN-β1b. Διάφορες αναδρομικές μελέτες καταλήγουν στην τιτλοποίηση της δόσης στα 30μg μία φορά ημερησίως για την ενδομυϊκή IFN-β1a, και 22 ή 44μg τρεις φορές ημερησίως για την υποδόρια IFN-β1a⁷⁶⁻⁸¹.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς υπό θεραπεία με IFN-β είναι σπάνιες και γενικά η θεραπεία με IFN-β θεωρείται καλώς ανεκτή^{76,79,81,82}. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων γριπώδους συνδρομής, σε ποσοστό έως 65%, και ακολουθούν η λευκοπενία (8-27%), η θρομβοπενία (16%), η αναιμία (12%) και η παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (21-33%). Στις τοπικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται τοπικές αντιδράσεις (>66%), αποστήματα (6%) και νέκρωση στο σημείο της ένεσης (6%), στις περιπτώσεις υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου^{76,79-81}. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές παράμετροι και η ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας και ανά 3-6 μήνες, ή κατά άλλους μηνιαίως για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια ανά τρίμηνο⁷. Εάν τα ηπατικά ένζυμα παραμένουν αυξημένα (πάνω από το διπλάσιο) παρά την ελάττωση της δόσης, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας⁸³. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται ετησίως. Η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της IFN-β (επιβεβαιωμένων τουλάχιστον με δύο μετρήσεις σε χρονική απόσταση τουλάχιστον 3 μηνών) ελαττώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πιθανώς αποτελεί ένδειξη διακοπής της τελευταίας⁸⁴.

Η οξική γλιταραμέρη είναι το οξικό άλας ενός μείγματος συνθετικών πολυπεπτιδίων που περιλαμβάνουν την L-αλανίνη, το L-γλουταμινικό οξύ, την L-θυσίνη

και την L-τυροσίνη. Το φάρμακο είναι σχεδιασμένο ώστε να μιμείται την ανθρώπινη μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), και πιστεύεται ότι επάγει απάντηση έναντι της μυελίνης μεσολαβούμενη από τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα και επηρεάζει τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων⁸⁵. Παράλληλα, κατευθύνει την ανοσιακή απάντηση προς Th2 και Th3 τύπου και βοηθάει στην αποκατάσταση της λειτουργίας των ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων, ενώ πιθανώς ασκεί ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες στα B-λεμφοκύτταρα και νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω αύξησης της παραγωγής του "brain-derived neurotropic factor" (BDNF)^{83,85-91}. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με οξική γλιταραμέρη ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπών κατά περίπου 30% συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι ενδείξεις χορήγησης του συγκεκριμένου φαρμάκου στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες⁹²⁻⁹⁴. Χωρίς να έχει καθιερωθεί συγκεκριμένη δόση, αναφέρεται η χορήγηση της δόσης των ενηλίκων (20mg/ημερησίως) και στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται η συγκοπή, η υπέρταση, η παγκρεατίτιδα, γαστρεντερικές και αιματολογικές διαταραχές και επιπλοκές από το ΚΝΣ. Δε θα πρέπει να συνδυάζεται με την ναταλιζουμάμη λόγω αύξησης του κινδύνου προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας⁸³. Γενικά θεωρείται ότι η οξική γλιταραμέρη έχει ευνοϊκότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές στην ΠΣ.

Φαίνεται ότι τουλάχιστον στο ένα τρίτον των παιδιών με ΠΣ θα χρειαστεί έναρξη ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Παρόλα αυτά, η εμπειρία στη χρήση αυτών των φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένη. Στην κατεύθυνση αυτή κινείται η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, το mycophenolate mofetil, η ναταλιζουμάμη κ.α.

Πρόγνωση

Έχουν προσδιορισθεί ορισμένες παράμετροι που βοηθούν στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου καθώς και της πρόγνωσης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση διαφόρων μελετών φάνηκε ότι η εμφάνιση διαταραχών των σφιγκτήρων από την έναρξη της νόσου, η ατελής αποκατάσταση μετά το πρώτο επεισόδιο και το βραχύ διάστημα μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου επεισοδίου αποτελούν κλινικούς δείκτες που συνδέονται ισχυρά με κακή πρόγνωση⁹⁵. Υψηλό φορτίο αλλοιώσεων στις T2 ακολουθίες κατά τη διάγνωση και ταχεία συσσώρευση τέτοιων αλλοιώσεων ήδη από τα πρώτα χρόνια της νόσου, σχετίζονται με μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας σε μετέπειτα στάδια⁹⁶. Αντιθέτως, δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με το φύλο του ασθενούς και την ηλικία έναρξης των

συμπτωμάτων^{97,98}. Η εμφάνιση σπασμών φαίνεται να προοιωνίζει πτωχή πρόγνωση⁹⁹. Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ΠΣ στα παιδιά φαίνονται στον πίνακα 3.

Παιδιά με χρόνια νόσο φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας κόπωσης, συναισθηματικών, γνωσιακών και μαθησιακών διαταραχών. Οι έφηβοι με ΠΣ συχνά αναφέρουν δυσκολίες σε υψηλού επιπέδου φιλοϊκές λειτουργίες και στην οργάνωση πολιληπλών διεργασιών. Οι γνωσιακές δυσλειτουργίες μπορεί να συμβούν σε πρώιμο στάδιο σε ποσοστό έως και 65%¹⁰⁰. Τα παιδιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω της σύγχρονης και ταχέως εξελισσόμενης ανάπτυξης και ωρίμανσης. Επιπλέον συχνά παρατηρούνται κινητικές και οπτικές διαταραχές. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης στο προχωρημένο αυτό στάδιο κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ετών στο 50% των ασθενών με ΠΣ⁹⁷. Τα ποσοστά φαίνονται κάπως ευνοϊκότερα για την ΠΣ της παιδικής ηλικίας, αφού, συγκριτικά με τους ενήλικες, τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο διάστημα υποτροπιάζουσας φάσης, με παρατεταμένο διάστημα για την εμφάνιση συγκριμένου βαθμού αναπηρίας, ενώ το 76% των παιδιατρικών ασθενών διατηρούν τις κινητικές τους λειτουργίες 5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση^{6,31}. Ένα ποσοστό της τάξης του 40-60% θα υποτροπιάσει μέσα στο πρώτο έτος από την εμφάνιση της νόσου, αντανακλώντας τη γενική τάση των παιδιών να παρουσιάζουν περισσότερες υποτροπές συγκριτικά με τους ενήλικες^{37,101,102}.

Σύμφωνα με τους McAlpine και Compston, ο μέσος ρυθμός υποτροπών είναι 0,3 με 0,4 υποτροπές ανά έτος, αλλά το μεσοδιάστημα μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων και της πρώτης υποτροπής παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις. Στο 30% των ασθενών συμβαίνει στο πρώτο έτος από την έναρξη της νόσου, 20% σε διάστημα δύο ετών, 20% μέσα σε 5-9 έτη και σε 10% μεταξύ 10-30 ετών. Οι Kurtzke και συν. αναφέρουν ότι από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης αναπηρίας, είναι ο βαθμός αναπηρίας στα 5 πρώτα έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων¹⁰³.

Συμπερασματικά, η πρώιμη έναρξη της ΠΣ στην παιδική ηλικία αποτελεί κλινική οντότητα που πλέον αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα, λόγω της ισχυρής κλινικής υποψίας αλλά και των διαγνωστικών μέσων. Η πορεία της νόσου στον ευαίσθητο πληθυσμό των παιδιών παρουσιάζει συχνές εξάρσεις και υφέσεις. Η έγκυρη και έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου σημαίνει περιορισμό των γνωστικών δυσλειτουργιών, αποφυγή της αναπηρίας και φυσικά καλύτερη ποιότητα ζωής, όχι μόνο στην παιδική ηλικία, αλλά και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής αργότερα. Η διαγνωστική αλλά και θεραπευτική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά αποτελεί ισχυρή πρόκληση για τον παιδονευρολόγο.

Βιβλιογραφία

1. Pirkol I, Noseworthy JH. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. In: Goetz CG, editor. Textbook of Clinical Neurology 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: a short history of a long story. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S3-6.
3. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997;3(1):43-6.
4. Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Siev-Ner I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr*. 1998;132(4):735-7.
5. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002;8(2):115-8.
6. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8.
7. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902.
8. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13.
9. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(1):54-9.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
11. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
12. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;74(5):427-34.
13. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15(5):627-31.
14. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J*

- Neurol Sci. 1993;20(1):17-29.
15. Tintore M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):31-4.
 16. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
 17. Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37(8):661-6.
 18. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC. Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet.* 1999;56(2):118-22.
 19. Sadovnick AD, Rice GP, et al. A populationbased study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol.* 1993;33:281-5.
 20. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004;3(2):104-10.
 21. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Factors influencing sib risks for multiple sclerosis. *Clin Genet.* 2000;58(6):431-5.
 22. Allen M, Sandberg-Wollheim M, Sjogren K, Erlich HA, Petterson U, Gyllensten U. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB1 alleles. *Hum Immunol.* 1994;39(1):41-8.
 23. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):710-6.
 24. Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(10):1693-8.
 25. Ligers A, Dyment DA, Willer CJ, Sadovnick AD, Ebers G, Risch N, et al. Evidence of linkage with HLA-DR in DRB1*15-negative families with multiple sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):900-3.
 26. Husain S, Yildirim-Toruner C, Rubio JP, Field J, Southern MSGC, Schwalb M, et al. Variants of ST8SIA1 are associated with risk of developing multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2653.
 27. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):773-81.
 28. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heinzlef O, Roulet E, et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology.* 2000;54(12):2307-10.
 29. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study G. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26.
 30. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, Society KsgotFN. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain.* 2007;130(Pt 4):1105-10.
 31. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr.* 2004;144(2):246-52.
 32. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2000;59(4):531-5.
 33. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, group Ks. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2589-95.
 34. Hedstrom AK, Sundqvist E, Baarnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 3):653-64.
 35. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist.* 2010;16(2):92-105.
 36. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.* 2003;25(4):233-6.
 37. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology.* 1999;53(3):478-84.
 38. Tardieu M, Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. *Int MS J.* 2004;11(2):36-42.
 39. Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2009;12(4):238-45.
 40. MacAllister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(2):483-502.
 41. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008;70(20):1891-7.
 42. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology.* 2005;64(5):891-4.
 43. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;64(8):1422-5.
 44. Banwell B, Tremlett H. Coming of age: the use

- of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(5):778-9.
45. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006;67(2):258-62.
 46. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(10):1966-7.
 47. Dale RC dSC, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;13:2407-22.
 48. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47-52.
 49. Zaffaroni M, Italian Devic's Study G. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S368-70.
 50. Pohl D RK, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr*. 2006;149:125-7.
 51. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis: Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology*. 2004;62(5):806-8.
 52. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain*. 1988;111 (Pt 4):927-39.
 53. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain*. 1990;113 (Pt 5):1477-89.
 54. Waubant E, Chabas D. Pediatric multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009;11(3):203-10.
 55. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(11):961-7.
 56. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009;72(11):968-73.
 57. Chabas D, Strober J, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):434-41.
 58. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-31.
 59. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):302-8.
 60. Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuro-immunological disorders. *J Neuroimmunol*. 2001;117(1-2):1-8.
 61. Royal College of Physicians/NICE. Multiple Sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919/>.
 62. Schilling S, Linker RA, Konig FB, Koziolok M, Bahr M, Muller GA, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*. 2006;77(4):430-8.
 63. Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol*. 1997;17(1):83-7.
 64. Krupp LB, Macallister WS. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(3):191-9.
 65. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(3):391-401.
 66. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.
 67. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(1):7-15.
 68. Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):633-46.
 69. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1993;46(1-2):145-53.
 70. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, et al. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol*. 1997;41(5):669-74.
 71. Ransohoff R. Biological responses to type I interferons: relationship to therapeutic effects in multiple sclerosis. London: Martin Dunitz; 2003.
 72. Stone LA, Frank JA, Albert PS, Bash C, Smith ME, Maloni H, et al. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(5):611-9.

73. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):109-22.
74. Mikaeloff Yea. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:205-9.
75. Ghezzi Aea. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16:1258-67
76. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(4):472-6.
77. Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):789-91.
78. Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M, Group IS. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S346-9.
79. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. 2001;139(3):443-6.
80. Waubant E HJ, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*. 2001;32:211-3.
81. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005;64(5):888-90.
82. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(3):511-3.
83. Yeh EA. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(6):544-59.
84. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):740-50.
85. Chen M, Conway K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years. *J Neurol Sci*. 2002;201(1-2):71-7.
86. Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):37-44.
87. Duda PW, Schmied MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2000;105(7):967-76.
88. Hohlfeld R. Therapeutic strategies in multiple sclerosis. I. Immunotherapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1999;354(1390):1697-710.
89. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
90. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol*. 1998;92(1-2):113-21.
91. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):647-53.
92. Ghezzi A. Immunomodulatory Treatment of Early Onset MSG. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 4(Suppl 4):S183-6.
93. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005;11(4):420-4.
94. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):120-6.
95. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
96. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.
97. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MSCN. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
98. Gall JC, Jr., Hayles AB, Siekert RG, Keith HM. Multiple sclerosis in children; a clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics*. 1958;21(5):703-9.
99. Jones CT. Childhood autoimmune neurologic

- diseases of the central nervous system. *Neurologic clinics*. 2003;21(4):745-64.
100. Banwell B, Anderson PE. Neuropsychological features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58(5).
101. Guilhoto LM, Osorio CA, Machado LR, de Castro CP, Manreza ML, Callegaro D, et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain Dev*. 1995;17(1):9-12.
102. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(3):280-4.
103. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis*. 1977;30(12):819-30.

Σύγχρονη θεραπεία χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευρίτιδας (CIDP)

Δημητρίου Αικατερίνη, Ρέντζος Μιχαήλ, Ζούβελου Βασιλική, Ευδοκιμίδης Ιωάννης.

Α΄ Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα (CIDP) είναι μια αισθητικοκινητική νευροπάθεια. Παραλλαγές της CIDP με διαφορετικές κλινικές παρουσιάσεις, αλλά και αντίστοιχη ποικιλία τρόπων θεραπείας έχουν περιγραφεί. Γενικά, οι θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για την CIDP περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, τα κορτικοστεροειδή κυρίως, αλλά και τη πλάσμαφαίρεση. Συνολικά περίπου το 66% των ασθενών ανταποκρίνονται σε μία από τις θεραπείες πρώτης γραμμής. Ανοσοκατασταλτικά, όπως η αζαθειοπρίνη και μεθοτρεξάτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όταν η απάντηση στις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής είναι ανεπαρκής. Σε δυσεπίλυτες περιπτώσεις, η κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κύτταρων έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Χρησιμοποιείται επίσης η εκλεκτική ανοσοθεραπεία με παραγόντες όπως etanercept και το rituximab, καθώς και η ιντερφερόνη. Αν η πρώτη γραμμής θεραπεία είναι αποτελεσματική, θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί το μέγιστο όφελος και στη συνέχεια να μειώνεται η δόση για να καθοριστεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης. Αν η απάντηση είναι ανεπαρκής ή οι δόσεις συντήρησης της αρχικής θεραπείας έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παρενεργειών, οι εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις πρώτης γραμμής θα πρέπει να εξεταστούν πρώτα πριν τη δοκιμή συνδυασμού θεραπειών ή την προσθήκη ενός ανοσοκατασταλτικού ή ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου. Συμβουλές για την άσκηση, τη διατροφή, τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και τον τρόπο ζωής, καθώς και φυσικοθεραπεία και ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην θεραπευτική φαρέτρα. Οι πρόσφατες εξελίξεις προσφέρουν νέες στρατηγικές και φαρμακευτικές επιλογές για τη διαχείριση αυτού του συνδρόμου. Σε αυτό το άρθρο, αναφέρονται οι πρόσφατες στρατηγικές θεραπείας σε συνδυασμό με την εμπειρία μας στην αντιμετώπιση των ασθενών με CIDP.

Λέξεις κλειδιά: χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευρίτιδα, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, κορτικοστεροειδή, πλάσμαφαίρεση, κατευθυντήριες γραμμές, θεραπεία.

Current treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy (CIDP)

Dimitriou Aikaterini, Rentzos Michael, Zouvelou Vasiliki, Evdokimidis Ioannis

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

ABSTRACT

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy (CIDP) is a sensorimotor neuropathy that evolves over at least 2 months with either a progressive or a relapsing remitting course. Variants of CIDP with distinct clinical presentations have been described and their recognition is important because of varied treatment responses. The goals of treatment are to improve weakness, prevent disability, and induce and sustain a remission. It is important to achieve these goals in a cost-effective manner with minimal treatment-related adverse effects. The firstline treatments for CIDP include intravenous immunoglobulin (IVIg), prednisone, and plasma exchange (PE). These treatments have been shown to be effective, but whether one treatment is better than the others (in terms of improving weakness and inducing a remission) remains unclear. In general, about 66% of patients respond to one of the firstline treatments (corticosteroids, IVIg, or PE) Long-term immunosuppressants, such as azathioprine, methotrexate and mycophenolate mofetil, can be used, when the primary treatment is not sufficient or as steroid or IVIg-sparing agents. In intractable cases, cyclophosphamide with or without stem cell rescue has been shown to be effective. Advice about

foot care, exercise, diet, treatment of neuropathic pain, driving and life style management should be considered. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support and referral to a rehabilitation specialist should be considered. Recent advances have provided new strategies and options for management of this syndrome. In this article, we review the recent insights and treatment strategies along with our experience in the management of patients with CIDP.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, intravenous immunoglobulin, corticosteroid, plasma exchange, guidelines, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυριζονευροπάθεια (CIDP) είναι μια χρόνια, συμμετρική η ασύμμετρη, αισθητικοκινητική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, προσβάλλουσα τα κεντρικά και τα περιφερικά τμήματα των άκρων με προοδευτική πορεία τουλάχιστον 2 μηνών [1,2]. Η ακριβής διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η νόσος επιδέχεται θεραπείας. Η αποτελεσματική θεραπεία της CIDP έχει ως αφετηρία την έγκαιρη διάγνωση, όταν ο βαθμός της αξονικής βλάβης είναι σχετικά ήπιος. Όταν υπάρχει σημαντική δευτερογενής αξονική βλάβη, η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να είναι ελλιπή. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση της αδυναμίας, η πρόληψη της αναπηρίας, και η διατήρηση της ύφεσης. Είναι σημαντικό η επίτευξη των στόχων αυτών να συνδυάζεται με οικονομικά αποδοτικό τρόπο, με ελάχιστες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε αυτό το άρθρο, συζητούνται οι σύγχρονες θεραπευτικές εξελίξεις σε συνδυασμό με την εμπειρία μας στη διαχείριση των ασθενών με CIDP

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Μπορεί να έχει χρόνια προοδευτική ή κατά ώσεις εξέλιξη ή αλλιώς να χαρακτηρίζεται από μεμονωμένες οξείες ώσεις που κατόπιν ακολουθούνται από υφέσεις. Παρατηρείται γενικευμένη κατάργηση των τενόντιων αντανάκλαστικών. Οι άρρωστοι παραπονούνται συχνά για πόνο. Η κατανομή των αισθητικοκινητικών ευρημάτων είναι συνήθως συμμετρική, αλλά στην αρχική φάση της νόσου μπορεί να είναι ασύμμετρη. Τα κρανιακά νεύρα προσβάλλονται περιστασιακά, με ιδιαίτερη προτίμηση στην VII συζυγία, αλλά μπορεί να προσβληθούν τα οφθαλμοκινητικά και τα προμηνικά νεύρα. Συχνά εμφανίζεται τρόμος μεγάλου πλάτους και μεταβαλλόμενης συχνότητας, ο οποίος φαίνεται να αποτελεί ενδεικτικό σημείο υποτροπής. [3-5]

Η CIDP θεωρείται αυτοάνοση νόσος, στην παθοφυσιολογία της οποίας συμμετέχει κυτταρική και χυμική ανοσία. Η ανοσολογική αιτιολογία της νόσου συνάγεται από την παρουσία παθολογικών ανοσοσφαιρινών στο ENY και στη βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνδυασμού με μονοκλωνική γαμμασφαιρινοπάθεια, οι οποίες όμως κλινικά αντιστοιχούσαν περισσότερο σε χρόνια πολυνευροπάθεια. Παρόμοιοι μηχανισμοί φαίνεται να απο-

τελούν το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της κινητικής πολυνευροπάθειας με πολυπλήρη block αγωγιμότητας. Γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στον έλεγχο ενεργοποίησης των άωρων T- κυττάρων, πιθανώς να είναι σημαντικοί στην CIDP. Επίσης αντισώματα στις πρωτεΐνες της μυελίνης έχουν βρεθεί σε υποομάδες ασθενών. [3-5]

ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς με πολύ ήπια συμπτώματα που επηρεάζουν λίγο η καθόλου τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής μπορούν να παρακολουθούνται χωρίς θεραπεία. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (IVIg) θα πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή αναπηρία. Η ύπαρξη αντενδείξεων για χρήση κορτικοστεροειδών θα επηρεάσει την επιλογή προς IVIg και το αντίστροφο. Η πλάσμαφαίρεση είναι αναλόγως αποτελεσματική, αλλά μπορεί να είναι λιγότερο ανεκτή. [6-8]

Η **ανοσοσφαιρίνη** είναι συχνά η πρώτη επιλογή, καθώς η βελτίωση μπορεί να είναι γρήγορη. Η αρχική θεραπεία με ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης (IVIg) είναι συνήθως 2,0 g / kg, διαιρεμένη σε 5 ημέρες. [9] Θεραπεία με 2,0 g / kg είτε σε μία μέρα ή διαιρεμένη σε 2 ημέρες είναι επίσης αποτελεσματική. [10]. Γενικότερα, μία μετα-ανάλυση των τεσσάρων διπλών τυφλών τυχαίοποιημένων μελετών, με συνολικά 235 συμμετέχοντες έδειξε ότι η ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης 2,0 g / kg προσφέρει σημαντική βελτίωση στην αναπηρία, με διάρκεια 2-6 εβδομάδες [9-14] (Class I evidence, Recommendation Level A). Η βελτίωση ήταν συνολικά από 54-100%. Ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με IVIg πρέπει να υποβάλλονται και σε δεύτερη συνεδρία εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στην πρώτη. 15% με 30% των ασθενών απαιτούν μόνο μία συνεδρία θεραπείας με IVIg για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Γρήγορη έγχυση μέχρι 800ml/h έχει δοκιμασθεί, αλλά αυτός ο ρυθμός έγχυσης δεν συστήνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή καρδιακές παθήσεις. [15] Άλλοι ερευνητές συστήνουν έγχυση με ρυθμό 200ml/h για να αποφευχθούν οι επιπλοκές. [16] Ασθενείς με καρδιακή πάθηση πιθανότατα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών με ρυθμούς έγχυσης >200ml/h [14].

Για αμιγώς κινητική CIDP, η IVIg θεραπεία θα πρέ-

πει να είναι η πρώτη επιλογή και αν τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση. Η θεραπεία με πρεδνιζόνη και πλάσμαφαίρεση έχει συσχετιστεί με επιδείνωση[17,18]και η χρήση τους δεν συνιστάται για τους ασθενείς με πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια (MMN). Η χρήση των χημιοθεραπευτικών σκευασμάτων συνήθως προορίζεται για ασθενείς με ελαττωμένη ανταπόκριση στην IVIg.

Το όφελος σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια φαίνεται όταν η συνολική IgM μειώνεται κατά 25% [19]. Μερικοί ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια έχουν μια σχετικά ήπια εξέλιξη, και οι κίνδυνοι της θεραπείας μπορεί να υπερτερούν του πιθανού όφελους[20]. Η Rituximab μπορεί να είναι η θεραπεία επιλογής και είναι ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να είναι αποτελεσματικός σε μια διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο [21]. Η πλάσμαφαίρεση και οι άλλοι χημιοθεραπευτικοί παράγοντες είναι χρήσιμοι σε ορισμένους επιλεγμένους ασθενείς.

Τα **κορτικοστεροειδή** είναι πολύ αποτελεσματικά (70% βελτίωση) και υπάρχει μακρά εμπειρία από την χρήση τους. Σε μία τυφλή τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) με 28 συμμετέχοντες, η πρεδνιζόνη αποδείχθηκε ανώτερη σε σύγκριση με το να μην λάβουν οι ασθενείς καμία θεραπεία[22,23] (Class II evidence). Παρά την έλλειψη διπλών τυφλών τυχαίοποιημένων μελετών με χορήγηση placebo ως ομάδα ελέγχου, η χορήγηση κορτικοστεροειδών στη CIDP είναι αποδεκτή λόγω της μακρόχρονης εμπειρίας από την χρήση της[23]. Έξι εβδομάδες από το στόματος χορήγησης πρεδνιζολόνης, αρχίζοντας από 60 mg ημερησίως, προσέφερε όφελος που δεν ήταν όμως σημαντικά διαφορετικό από αυτό που επιτυγχάνεται με μία χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) 2,0 g / kg [11,24] (Class III evidence). Επιπλέον, πολλές μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ευεργετικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή, εκτός από την αμιγώς κινητική μορφή CIDP, όπου μπορούν να αποδειχθούν επιβλαβή[17,18]. Τα κορτικοστεροειδή είναι επίσης αποτελεσματικά σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλου είδους θεραπεία[20]. Κατά συνέπεια, η χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να θεωρηθεί ως μία μορφή θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με σημαντική αναπηρία (Level C recommendation). Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο και δεν υπήρξε συναίνεση όσο αφορά την χορήγηση επικαθημερινής βάσης ή σε παρήμερο σχήμα πρεδνιζολόνης ή πρεδνιζόνης ή διαλείπουσα χορήγηση υψηλών δόσεων μηνιαίως σε ενδοφλέβια ή από του στόματος αγωγή. Γενικώς, η αποδεκτή δοσολογία πρεδνιζολόνης είναι 40-100 mg / ημέρα για 2-4 εβδομάδες (1 έως 1,5 mg / kg στα παιδιά) κατά την έναρξη και κατόπιν θεραπεία συντήρησης με σταδιακή μείωση τους επόμενους μήνες ή χρόνια μέχρι την χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. [25-28] Με μία αρ-

κή υψηλή δόση 100 mg πρεδνιζολόνης, η βελτίωση επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο 1,9 μήνες μετά, με ένα εύρος από μερικές εβδομάδες μέχρι και 5 μήνες. Ο χρόνος για το μέγιστο όφελος ήταν 6,6±5,4 μήνες [25]. Δεν έχει επιτευχθεί θετικό αποτέλεσμα με ημερήσιες δόσεις μικρότερες από 25mg. Υπάρχουν ακόμα δύο μελέτες με διαλείπουσα ενδοφλέβια αγωγή κορτικοστεροειδών στην CIDP, που ήταν πιο καλά ανεκτές από τους ασθενείς[17,29]. Ένας αριθμός ασθενών δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή στους πρώτους 1-2 μήνες αλλά εάν συνεχιστεί η αγωγή οι περισσότεροι θα απαντήσουν θετικά.

Η θεραπεία των ασθενών με CIDP απαιτεί εξατομικευμένη εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Για ασθενείς που ξεκινούν αγωγή με κορτικοστεροειδή, αυτή θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 12 εβδομάδες από την έναρξη μέχρι να αποφασιστεί εάν υπάρχει η όχι ανταπόκριση στη θεραπεία. Εάν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης σε ένα επίπεδο συντήρησης για τουλάχιστον 1 με 2 χρόνια και εν συνεχεία θα πρέπει να εξετάζεται ενδεχόμενη διακοπή του φαρμάκου. Ποσοστό >70% υποτροπιάζει μετά από την μείωση η διακοπή των κορτικοστεροειδών. [5-7]

Δύο μικρές διπλές-τυφλές τυχαίοποιημένες μελέτες με συνολικά 47 συμμετέχοντες έδειξαν ότι η **πλάσμαφαίρεση** παρέχει το σημαντικό βραχυπρόθεμο όφελος για τα δύο τρίτα των ασθενών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί γρήγορη επιδείνωση[29-31] (Class I evidence). Το ποσοστό υποτροπής με την πλάσμαφαίρεση ως μοναδική θεραπεία είναι υψηλότερο από την IVIg, τα κορτικοστεροειδή ή τα χημιοθεραπευτικά[31]. Το 40-65% των ασθενών βελτιώνονται με την πλάσμαφαίρεση[19,20]. Ωστόσο, τα θετικά αποτελέσματα της πλάσμαφαίρεσης αρχίζουν να εξασθενούν σε 10-14 ημέρες. Επίσης, οι ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια βελτιώνονται μετά από πλάσμαφαίρεση ιδίως όταν αυτή συνδυάζεται με την κυκλοφωσφαιμίδη[33,34]. Στην περίπτωση της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας, η πλάσμαφαίρεση συνήθως δεν προσφέρει όφελος, αλλά αντιθέτως μπορεί να συμβάλει και σε επιδείνωση[35,36].

Λόγω των παρενεργειών που συσχετίζονται με τη δυσκολία της φλεβικής πρόσβασης, τη χρήση του κιντρικού άλατος και τις αιμοδυναμικές αλλαγές που δεν είναι ασυνήθιστες, πρέπει να χρησιμοποιούνται πρώτα είτε κορτικοστεροειδή είτε IVIg.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ IVIg και πλάσμαφαίρεσης [37] ή μεταξύ πρεδνιζόνης και IVIg [26] (Class II evidence)

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διάφορες δόσεις συντήρησης έχουν συσταθεί, αλλά δεν υπάρχει μελέτη που να συγκρίνει αυτές τις δόσεις. [6] Μια διεθνής μελέτη με 117 ασθενείς από 33 χώρες ανέδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της IVIg (2,0

Ανοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες
Alemtuzemab
Azathioprine
Cyclophosphamide
Ciclosporin
Etanercept
Fludarabine
Interferon-α
Interferon-β1α
Mycophenolate mofetil
Methotrexate
Rituximab
Stem cell transplantation

Πίνακας 1: Ανοσοκατασταλτικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες που έχουν αναφερθεί να έχουν χρησιμοποιηθεί στην CIDP

g / kg αρχική δόση εφόδου διαιρεμένη σε 2-4 ημέρες ακολουθούμενη από εγχύσεις συντήρησης 1,0 g / kg σε 1-2 ημέρες κάθε 3 εβδομάδες) διατηρείται για διάστημα 24 εβδομάδων και ενδεχομένως, περισσότερο από 48 εβδομάδες, με μεγαλύτερη βελτίωση της αναπηρίας και λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο[37]. Μετά από αρχική δόση 2,0 g / kg, δόση συντήρησης με 1,0 g / kg κάθε μήνα είναι επίσης αποτελεσματική.[9] Σε άλλη μία μη τυφλή μελέτη, γινόταν εκτίμηση των ασθενών κάθε 6 εβδομάδες και η συχνότητα και η δοσολογία που απαιτούνταν για να διατηρηθεί η βελτίωση κυμαίνονταν από 0,4g/kg κάθε δεύτερη μέρα μέχρι 0,025 g/kg κάθε 10 ημέρες. [38]. Τέλος σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε 9 από 21 ασθενείς η δόση της IVIg μπορούσε να μειωθεί σταδιακά μέχρι 0,25g/kg κάθε 2 εβδομάδες.[25]

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της IVIg είναι 18-32 μέρες και ως εκ τούτου πρέπει να χορηγούνται δόσεις συντήρησης για να διατηρηθεί ένα σταθερό επίπεδο ανοσοσφαιρίνης στον ορό. Επομένως, το όφελος από IVIg είναι βραχείας διάρκειας, η αγωγή πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα και οι δόσεις πρέπει να κρίνονται σε ατομική βάση[25]. ο Brannagan και οι συνεργάτες του προτείνουν ως δόση συντήρησης 0,5g/kg κάθε 2 εβδομάδες, με ανάλογη προσαρμογή σε ατομική βάση.[39]

Ωστόσο, η προσπάθεια προφύλαξης των ασθενών από τις παρενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης πρεδνιζόνης, καθιστά αυτή την μορφή θεραπείας μια λογική εναλλακτική λύση. Είναι επίσης η θεραπεία εκλογής στην περίπτωση της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας, καθώς έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της σε διπλές –τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες με χορήγηση εικονικού φαρμάκου ως ομάδα ελέγχου[40-42]. Η IVIg έχει μελετηθεί και στην αντι-MAG νευροπάθεια. Μία διπλή τυφλή τυχαιοποι-

ημένη μελέτη με χορήγηση και εικονικού φαρμάκου παρουσίασε αρνητικά αποτελέσματα. Εντούτοις, περίπου 20% των ασθενών είχε ένα ουσιαστικό όφελος. [43] Άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη δεν αποκάλυψε όφελος στην βελτίωση της αναπηρίας σε 2 εβδομάδες, αλλά παρουσίασε μείωση της αναπηρίας σε 4 εβδομάδες καθώς επίσης και βελτίωση σε διάφορες άλλες δευτερεύουσες μετρήσεις[44].

Ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με μεσοδιαστήματα τόσο μικρά που να μην είναι πρακτικά, έχουν ωφεληθεί από την προσθήκη μικρών δόσεων πρεδνιζόνης.

Οι επανειλημμένες εγχύσεις γ-σφαιρίνης δεν φαίνεται να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ποσοστό >70% θα χρειασθεί αγωγή τουλάχιστον για 6 μήνες ενώ >50% θα χρειασθεί αγωγή τουλάχιστον για 2 έτη. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή μέχρι και 7 χρόνια. Τα κύρια μειονεκτήματα είναι το υψηλό κόστος και οι πολλές ώρες που απαιτούνται για την έγχυση.[5-7]

Δεν υπάρχει κατευθυντήρια οδηγία, δεδομένου ότι καμία εκ των μελετών δεν αξιολογεί συστηματικά τη μακράς διάρκειας θεραπεία. Εάν ένας ασθενής καταστεί σταθερός σε ένα σχήμα διαλείπουσας χορήγησης IVIg, η δόση ή ίσως και η συχνότητα χορήγησης της IVIg θα πρέπει να μειωθεί περιοδικά επειδή πολλοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερες δόσεις ανοσοσφαιρίνης από αυτή που λαμβάνουν ή και καθόλου. Αν και συχνά, υψηλή δόση IVIg είναι απαραίτητη, η προσθήκη των κορτικοστεροειδών ή ενός ανοσοκατασταλτικού παράγοντα πρέπει να εξεταστεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για να προταθεί ένα συγκεκριμένο φάρμακο.[5-7] Οι ασθενείς που επωφελούνται από τη μακράς διάρκειας IVIg θεραπεία και οι οποίοι γίνονται ανθεκτικοί σε IVIg, μπορεί να ανταποκριθούν και πάλι μετά από μια σύντομη θεραπεία με π्लाσμαφαίρεση [47].

Σαν θεραπεία συντήρησης συνιστώνται 1- 2 συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης την εβδομάδα και εν συνεχεία σταδιακή μείωση της συχνότητας (αναμνηστικές δόσεις). Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται συνδυασμός με άλλο μακράς πνοής σκεύασμα.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν παρουσιάσει μόνο για την αζαθειοπρίνη και τη μεθοτρεξάτη.[6] Η αζαθειοπρίνη σε δόση 2 mg/kg δεν παρουσίασε κανένα όφελος όταν προστέθηκε στην θεραπεία με πρεδνιζόνη σε 14 ασθενείς για 9 μήνες [46,47], αλλά η μελέτη ήταν πιθανώς πάρα πολύ μικρής διάρκειας και η δόση πάρα πολύ χαμηλή για να είναι σε θέση να παρουσιάσει κάποιο όφελος. Έχει αναφερθεί όφελος ασθενών με CIDP από τη χρήση αζαθειοπρίνης[27,48]. Κανένα σημαντικό όφελος δεν παρατηρήθηκε όταν η μεθοτρεξάτη σε δόση 15 mg καθημερινά για 24 εβδομάδες συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο σε 62 ασθενείς είχαν πάρει IVIg ή κορτικοστεροειδή [49]. Υπάρχουν αρκετοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες (Πιν. 1) που χρησιμοποιούνται συχνά μαζί με τα κορτικοστεροειδή για να μειώσουν την ανάγκη για IVIg ή πλάσμαφαίρεση ή για να θεραπεύσουν τους ασθενείς που δεν έχουν αποκριθεί σε οποιοσδήποτε από αυτές τις θεραπείες, αλλά υπάρχει μόνο Class IV evidence [25,50]. Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί ευεργετική σε μερικούς ασθενείς με CIDP [50,51] και MMN [52]. Ένας ασθενής έχει βελτιωθεί με τη χρήση Tacrolimus (μειώνει την ιντερλευκίνη-2 (IL-2) που παράγεται από τα T-κύτταρα) [53], ενώ υπάρχουν και αναφορές ασθενών που παρουσίασαν CIDP ενώ λάμβαναν Tacrolimus[54,55]. Επίσης ασθενείς με CIDP[56], MMN [57] και anti-MAG νευροπάθεια[34] έχει αναφερθεί να έχουν ωφεληθεί από την κυκλοφωσφαμίδη. Επιπροσθέτως, η χορήγηση fludarabine (ένας αντι-μεταβολίτης που αναστέλλει την πολυμεράση του DNA, την DNA πριμάση, λιγάση, και αναγωγή του ριβονουκλεοτιδίου) είχε θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια, σύμφωνα με μη τυφλές μελέτες[55,58]. Περιστασιακά κάποιοι ασθενείς με CIDP έχουν ωφεληθεί από την χορήγηση mycophenolate mofetil (αναστρέψιμος αναστολέας της μονοφωσφορικής αφυδρογονάσης της ινσίνης) [59,60]. Σε δύο ασθενείς με CIDP έχει αναφερθεί μακροπρόθεσμα απαλλαγή από τη νόσο, με παρακολούθηση 22 μηνών μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων (stem cell) [61] και 6.5 έτη μετά από μια ετερόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων[62]. Δύο επιπρόσθετοι ασθενείς, μετά από αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είχαν ύφεση της νόσου, που διήρκεσε 2 και 5 έτη, εν συνεχεία παρουσίασαν υποτροπή[63-65]. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς ξα-

ναπραγματοποιήθηκε αυτόλογη μεταμόσχευση και έμεινε ελεύθερος νόσου για 3 έτη[65].

Περισσότερη έρευνα απαιτείται προτού να μπορέσει να υπάρξει οποιαδήποτε σύσταση για χρησιμοποίηση των ανοσοκατασταλτικών. Στο μεταξύ, η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά μπορεί να εξεταστεί όταν η απάντηση στα κορτικοστεροειδή, IVIg ή την πλάσμαφαίρεση είναι ανεπαρκής. Περίπου το 15% των ασθενών αδυνατούν να απαντήσουν σε οποιαδήποτε από τις προτεινόμενες θεραπείες.

ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε μία ανοικτή μελέτη 10 ασθενών με CIDP που τους χορηγήθηκε etanercept (ανασυνδυσασμένος υποδοχέας ανθρώπινου TNF) στο 30% παρουσιάστηκε βελτίωση και σε ένα άλλο 30% πιθανή βελτίωση ή σταθεροποίηση.[66] Η τυπική δόση που χρησιμοποιείται είναι 25 mg υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως.

Επίσης χρησιμοποιείται το rituximab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της proteín CD20) σε συνήθη δόση 375 mg/m² σε τέσσερις εβδομαδιαίες ενδοφλέβιες εγχύσεις. Η θεραπεία με rituximab έχει ευεργετική δράση σε ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια [67-71] και MMN.[68,70] Το όφελος διαρκεί από 2 έως και 8 μήνες. Μια τυχαίοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη μελέτη του rituximab σε 26 ασθενείς με anti-MAG νευροπάθεια έδειξαν βελτίωση σε αναπηρία σε 8 μήνες[21]. Σε τέσσερις μελέτες του rituximab ήταν κατά μέσο όρο 31%, 37%, 58% και 55% η μείωση του επιπέδου του συνολικού IgM [21,68,70,71]. Σε μια μελέτη του rituximab για πολυνευροπάθεια, 50% των ασθενών ανέφερε απώλεια του οφέλους στο 1 έτος, με την επιδείνωση να έχει αρχίσει, ήδη στους 3 μήνες[70]. Εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών με CIDP (με IgM παραπρωτεϊναιμία, σύνδρομο Evans, οι πάσχοντες από ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα ή σακχαρώδη διαβήτη) παρουσιάζουν βελτίωση με θεραπεία με rituximab [72-75]. Μια ανοικτή μελέτη του rituximab σε 2 ασθενείς με CIDP δεν έδειξε κανένα όφελος όσον αφορά τη μείωση της δόσης της IVIg. Ένας από τους 2 ασθενείς παρουσίασε βελτίωση, αν και είχε πιο συχνές υποτροπές μετά τη rituximab και χρειαζόταν συνεχώς υψηλότερες δόσεις IVIg.[76]

Ένας ασθενής με CIDP, στον οποίον χορηγήθηκε alemtuzunab (ανασυνδυσασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα(IgG1κ-ισότυπο) που στοχεύει στην αντιγόνο CD52), 30mg ενδοφλέβιας για 5 ημέρες παρουσίασε ύφεση για 16 μήνες. Ο ασθενής είχε υποτροπές κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά την θεραπεία πριν εμφανίσει ύφεση[77].

Ασθενείς με CIDP έχουν δείξει βελτίωση με ιντερφερόνη-α[78,79] και ιντερφερόνη-β [80-83] σε αρκετές μικρές μελέτες, αν και μια μικρή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη δεν κατέδειξε όφελος.[84] Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς βελτιώθηκαν μόνο εάν

έλαμβαναν επίσης IVIg. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για CIDP είχε αρνητικό αποτέλεσμα όσον αφορά τη μείωση της απαιτούμενης δόσης του IVIg[85]. Σε μία μετά-ανάλυση υπήρξε όφελος σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν πιο σοβαρή ασθένεια. Όφελος με ιντερφερόνη β έχει επίσης αναφερθεί για τη MMN[86,87].

Είναι σημαντικό η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων να συνδυάζεται με οικονομικά αποδοτικό τρόπο, με ελάχιστες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς το κόστος ορισμένων προτεινόμενων θεραπευτικών μέσων είναι ιδιαίτερα υψηλό με δυσανάλογο μικρό όφελος. Σε πρόσφατο άρθρο όπου εκτιμήθηκε η ποιότητα της ζωής για διάστημα 5 ετών ασθενών με CIDP οι οποίοι έλαμβαναν στεροειδή ή γ -σφαιρίνη διαπιστώθηκε ότι η μικρή ποιοτική διαφορά (3.7 με 3.9) αντιστοιχούσε σε τεράστια χρηματική διαφορά (2.000 με 124.000). [88]

ΓΕΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχει έλλειψη βασικών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τις γενικές πτυχές της θεραπείας για τα συμπτώματα της CIDP όπως τον πόνο και την κούραση. Υπάρχουν επίσης ελλιπή στοιχεία όσον αφορά την έρευνα για την αξία της άσκησης και την επαγγελματική και φυσική θεραπεία στη διαχείριση της CIDP. Τα στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με τους εμβολιασμούς και την CIDP. Ο νευροπαθητικός πόνος πρέπει να αντιμετωπίζεται με φάρμακα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EFNS για την θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου[89]. Ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς θα πρέπει να συνιστώνται διορθωτικές ορθοπεδικές επεμβάσεις, φυσικοθεραπεία, επαγγελματική θεραπεία, ψυχολογική στήριξη και παραπομπή σε ειδικό κέντρο αποκατάστασης. Υπάρχουν διεθνείς και τοπικές ομάδες στήριξης που παρέχουν πληροφορίες και υποστήριξη σε ασθενείς και στις οικογένειές τους.[6]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-51
2. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-8.
3. Νευρολογία Ι. Παθήσεις περιφερικού νευρικού συστήματος. Σταμπούλης Ε. Αθήνα, 2011: 330-336.
4. Νευρολογία. Mumenthaler M, Mattle H. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ. Αθήνα 2006: 580-581
5. Dalakas MC; Medscape Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP *Nat Rev Neurol*. 2011 Aug 16;7(9):507-17.
6. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356-63
7. Brannagan TH 3rd. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2009 May;39(5):563-78
8. Patel K, Bhanushali M, Muley SA Management strategies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy *Neurol India*. 2010 May-Jun;58(3):351-60
9. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE . Intravenous immunoglobulin treatment (IVIg) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Brain* 1996;119:1067-1078.
10. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, Rice R, Campbell WW, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ . Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-449
11. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD001797
12. van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M . High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990;40:209-212
13. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Jennekens FGI, Busch HFM. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56: 36-39.
14. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous im-

- munoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893–908
15. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, et al. Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology* 2001;57:1699–1701.
 16. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177–193.
 17. Molenaar DS, van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:388–390.
 18. Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi L, Quaranta L, Tonali P. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248:772–777.
 19. Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, et al. Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:778–786.
 20. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM Mproteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710–717.
 21. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh MK, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with anti-MAG antibody-demyelinating polyneuropathy (A-MAGDP). *Neurology* 2007;68:A214
 22. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136–141.
 23. Mehndiratta MM, Hughes RAC. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002062.
 24. Hughes RAC, Bensa S, Willison HJ, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn PA, Dalakas M, Bojar M, Swan AV, and the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201
 25. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 1991;48:217–220.
 26. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878–884
 27. Dalakas MC, Engel WK. Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy—pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 1981;9:134–145.
 28. Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976;27:427–458.
 29. Lopate G, Pestronk A, Al Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005;62:249–254.
 30. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461–465.
 31. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasmaexchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1055–1066.
 32. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003906..
 33. Latov N, Hays AP, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988;3:301–332.
 34. Blume G, Pestronk A, Goodnough LT. Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies—improvement following immunotherapy with monthly plasma-exchange and IV-cyclophosphamide. *Neurology* 1995;45:1577–1580.
 35. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991;30:397–401
 36. Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50:1480–1482
 37. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–144.
 38. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–845.

39. Brannagan TH III, Alaedini A, Gladstone DE. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2006;34:246–25
40. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg—randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–1262.
41. Leger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145–153.
42. van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high-dose intravenous immunoglobulins—a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248–252.
43. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792–795.
44. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249: 1370–1377.
45. Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995;45:1628–1629
46. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low P, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985;35:1173–1176.
47. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Update). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD003280.
48. McCombe PA, Pollard JD, Mcleod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617–1630.
49. RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158–164
50. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporine A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:454–460
51. Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with Cyclosporine-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:185–187.
52. Nemni R, Santuccio G, Calabrese E, et al. Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2003;250:1118–1120.
53. Ahlmen J, Andersen O, Hallgren G, et al. Positive effects of tacrolimus in a case of CIDP. *Transplant Proc* 1998;30:4194.
54. Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. *Muscle Nerve* 2004;30:501–504.
55. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve* 1994;17:528–532.
56. Good JL, Chehnama M, Mayer RF, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:1735–173
57. Pestronk A, Lopate G, Kornberg AJ, et al. Distal lower motorneuron vsyndrome with high-titer serum IgM anti-GM1 antibodies—improvement following immunotherapy with monthly plasma-exchange and intravenous cyclophosphamide. *Neurology* 1994;44:2027–2031
58. Sherman WH, Latov N, Lange D, et al. Fludara-bine for IgM antibody-mediated neuropathies. *Ann Neurol* 1994;36:326–327.
59. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (Cell- Cept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119–122
60. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94–96.
61. Oyama Y, Sufit R, Loh Y, et al. Nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory CIDP. *Neurology* 2007;69:1802–1803.
62. Remenyi P, Masszi T, Borbenyi Z, et al. CIDP cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Neurol* 2007;14:E1–E2.
63. Vermeulen M, Van Oers MH. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:127–128.
64. Vermeulen M, Van Oers MHJ. Relapse of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 5 years after autologous stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1154
65. Axelson HW, Oberg G, Askmark H. Successful repeated treatment with high dose cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:612–614
66. Chin RL, Sherman WH, Sander HW et al. Etanercept (Enbrel (R)) therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2003;210:19–21

67. Latov N, Sherman WH, Vlahides G. Therapy of neuropathy associated with anti-MAG IgM monoclonal gammopathy with Rituxan. *Neurology* 1999;52:A551
68. Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999;52:1701–1704.
69. Lewis RA, Eilender DS, Li J. Rituximab is effective therapy for some patients with IgM kappa related polyneuropathy: a report of results in 8 patients. *Neurology* 2003;60(suppl1):A491.
70. Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485–489.
71. Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:611–615
72. Benedetti L, Franciotta D, Beronio A, et al. Rituximab efficacy in CIDP associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Muscle Nerve* 2008;38:1076–1077.
73. Briani C, Zara G, Zambello R, et al. Rituximab-responsive CIDP. *Eur J Neurol* 2004;11:788.
74. Knecht H, Baumberger M, Tobon A, et al. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology* 2004;63:730–732.
75. Munch C, Anagnostou P, Meyer R, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2007;256:100–102.
76. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66–69.
77. Hirst C, Raasch S, Llewelyn G, et al. Remission of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after alemtuzumab (Campath 1H). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:800–802
78. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998;50:84–87.
79. Sabatelli M, Mignogna T, Lippi G, et al. Interferon-alpha may benefit steroid unresponsive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:638–639
80. Choudhary PP, Thompson N, Hughes RA. Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1995;242:252–253.
81. Kuntzer T, Radziwill AJ, Lettry-Trouillat R, et al. Interferonbeta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;53:1364–1365.
82. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, et al. Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology* 2003; 60(suppl):S23–S28.
83. Villa AM, Garcea O, Di Egidio M, et al. Interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:892–894.
84. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999;53:57–61.
85. Gorson K, Hughes R, Cros D, et al. Efficacy of interferon beta-1a in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Neurology* 2008;70:A369.
86. Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon-beta1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:197–201.
87. Van den Berg-Vos RM, van den Berg LH, Franssen H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferonbeta1A. *Neurology* 2000;54:1518–1521.
88. Lozeron P, Adams D. Advances in the treatment of chronic inflammatory demyelinating neuropathies in 2010. *J Neurol*. 2011 Sep;258(9):1737–41
89. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jäärum M, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162

Νευρομυϊκοί παράγοντες κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση

Δημήτριος Πατίκας¹, Βασιλική Γαροπούλου², Ανθή Ξενοφώντος³, Αναστάσιος Ωρολογάς⁴

¹ Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, M.Sc., Ph.D., T.E.Φ.Α.Α. Σερρών, Α.Π.Θ.

² Καθηγήτρια Προσαρμοσμένης Φυσικής Αγωγής, M.Sc., Ph.D, T.E.Φ.Α.Α., Α.Π.Θ

³ Καθηγήτρια Φυσικής Αγωγής, M.Sc., T.E.Φ.Α.Α., Α.Π.Θ.

⁴ Καθηγητής Νευρολογίας - Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. - Πρόεδρος Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρίας για την ΣΚΠ

Περίληψη

Η κόπωση αποτελεί από τα κυριότερα συμπτώματα που εμφανίζεται σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση και έχει σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινότητα των ασθενών. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στην παρουσίαση κεντρικών και περιφερικών παραγόντων κόπωσης, καθώς επίσης και σε τρόπους – στρατηγικές αντιμετώπισής της. Ακόμη και όταν τα επίπεδα παραγωγής δύναμης στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι παρόμοια με υγιή άτομα, η κόπωση εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις εντονότερη. Φαινόμενα κόπωσης παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα κάτω άκρα, ενώ οι παράγοντες που αφορούν τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και την παραγωγή – μεταφορά των ώσεων προς την περιφέρεια φαίνεται να παίζουν τον πιο καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή της. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση των διαγνωστικών ευρημάτων μαγνητικής τομογραφίας με την ένταση της κόπωσης που βιώνουν τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Επίσης, υπάρχουν και ερευνητικά δεδομένα παρουσίας μειωμένης απόδοσης λόγω μεταβολών που παρατηρούνται στους μύες, σε επίπεδο μεταβολικό και μηχανικό (λειτουργία σύζευξης διέγερσης-σύσπασης). Όσον αφορά την αντιμετώπιση της κόπωσης, απαιτείται εντατικότερη διερεύνηση των ιδιοτήτων της στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή. Πέρα από τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της κόπωσης, υπάρχουν ενδείξεις πως η σωματική άσκηση, πέρα από βελτίωση της φυσικής κατάστασης, θα μπορούσε να επιφέρει μεταβολές τόσο σε νευρικό όσο και μυϊκό επίπεδο. Ωστόσο, κάτι τέτοιο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή σκλήρυνση, κόπωση, άσκηση.

Neuromuscular factors of fatigue in Multiple Sclerosis

Dimitrios Patikas¹, Vasiliki Garopoulou², Anthi Xenofondos³, Anastasios Orologas⁴

¹ Physical Education Teacher, M.Sc., Ph.D., Lecturer of D.P.E.S.S. Serres-A.U.Th.

² Special Physical Education Teacher, M.Sc., Ph.D, D.P.E.S.S. A.U.Th.

³ Physical Education Teacher, M.Sc., D.P.E.S.S. A.U.Th.

⁴ Professor of Neurology – Director of A' Department Neurology Clinic Aristotle University of Thessaloniki - President of the Multiple Sclerosis Society of Greece

Abstract

Fatigue is one of the main symptoms for individuals with Multiple Sclerosis (MS) that has significant impact in daily life. This review focuses on central and peripheral factors related to fatigue and suggests strategies for fatigue management in MS. Even though the strength level in people with MS is similar to this of healthy people, fatigue phenomena are more pronounced in cases of MS. Fatigue symptoms are presented more often in the lower limbs, while factors responsible for the function of the central nervous system and the production-transmission of neural signals towards the periphery seem to play the most important role in fatigue occurrence. However, there is no perfect correlation between diagnostic findings of magnetic resonance imaging and the subjective fatigue feeling of people with MS. Scientific data reveal that reduce performance is attributed to deficits on muscular level, both due to metabolic factors or to the contractile properties (excitation-contraction coupling). More systematic research is required to illustrate and understand the particular nature of fatigue in people with MS. Apart from pharmacological treatment,

there is evidence that physical exercise could not only improve physical fitness, but also induce changes both in neural and muscular level. However, this issue needs further investigation.

Key Words: Multiple sclerosis, fatigue, exercise.

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί την πιο συχνή για άτομα νεαρής ηλικίας χρόνια νόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Η αιτιολογία της νόσου είναι κατά βάση άγνωστη και είναι κοινά αποδεκτό ότι πρόκειται για μία αυτοάνοση πάθηση, η οποία εκδηλώνεται εξαιτίας περιβαλλοντικών παραγόντων σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Οφείλεται στην καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων, των οποίων ο ρόλος είναι να παράγουν μυελίνη και να σχηματίζουν τα έλκτρα μυελίνης γύρω από τους νευράξονες των κυττάρων. Το αποτέλεσμα της απώλειας ολιγοδενδροκυττάρων είναι η δημιουργία ουλών – πλάκων στους νευράξονες και έτσι μειώνεται η λειτουργικότητά τους και η δυνατότητα μετάδοσης των δυναμικών ενέργειας κατά μήκος του νευρικού κυττάρου. Συνέπεια αυτού είναι οι εκποιώσεις που συμβαίνουν να μην είναι ικανές να ενεργοποιήσουν τα κανάλια νατρίου στους κόμβους του Ranvier, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η ομαλή ροή πληροφοριών και να προκαλούνται τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η συμπτωματολογία σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι ευρεία, ανάλογα με την περιοχή δημιουργίας των πλάκων και την έκτασή τους. Έτσι, παρατηρούνται διαταραχές της αισθητικότητας (π.χ. μούδιασμα, αιμωδίες, δυσαισθησίες, μυρμηγκιάσματα, προβλήματα στην όραση), στην κινητικότητα (π.χ. παρέσεις άκρων, κόπωση) και σε νοητικές λειτουργίες (π.χ. μειωμένη προσοχή και συγκέντρωση). Ανάμεσα στα παραπάνω, η κόπωση αποτελεί το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα (75-95%), που έχει σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινότητα (Bakshi 2003; Krupp et al. 1988), αποτελώντας τον πιο καθοριστικό παράγοντα αναπηρίας για το 15-40% των ασθενών (Bergamaschi et al. 1997; Kurtzke 1983; Murray 1985).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο ορισμός της κόπωσης σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση διαφοροποιείται μερικώς σε σχέση με αυτόν που χρησιμοποιείται στην έρευνα σε υγιή άτομα (The Canadian MS Research Group 1987). Αφορά περισσότερο τη γενικότερη κούραση και την έλλειψη ενέργειας που επηρεάζει τόσο σωματικές όσο και νοητικές λειτουργίες. Πιο συγκεκριμένα, ως κόπωση ορίζεται η υποκειμενική έλλειψη σωματικής ή/και ψυχικής ενέργειας που δεν επιτρέπει την εκτέλεση συνθησιμένων και επιθυμητών δραστηριοτήτων (MS Council for Clinical Practical Guidelines 1998). Σε κάθε περίπτωση, η κόπωση πρέπει να διαχωρίζεται από άλλα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης, όπως εί-

ναι η κατάθλιψη, αϋπνία και η αδυναμία, κάτι που πολλές φορές όμως είναι ιδιαίτερα δύσκολο (Bakshi et al. 2000).

Φαίνεται πως η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι ιδιαίτερης μορφής και συνδέεται άμεσα με τη νόσο. Για παράδειγμα, όπως συμβαίνει και με άλλα συμπτώματα της νόσου, η εμφάνιση της κόπωσης εξαρτάται από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (Krupp et al. 1988), ενώ μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και πριν τα πρώτα σημάδια νευρολογικής φύσεως. Επίσης, μπορεί να αποτελεί κύριο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια ύπνου ή ακόμα μπορεί να εμφανίζεται και μόνη της, ως μορφή ύπνου χωρίς άλλα νευρολογικά συμπτώματα (Freal et al. 1984). Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τη θερμοκρασία, η εμφάνιση της κόπωσης συνδέεται άμεσα με αυτή, αφού έχει βρεθεί πως αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος κατά 0,8°C προκαλεί κόπωση μέσω μείωσης της κινητικής αγωγιμότητας των νευρών και μείωσης της διεγερσιμότητας του κινητικού φλοιού (White et al. 2008). Η αλληλεπίδραση της κόπωσης με τη θερμοκρασία του σώματος και κατ' επέκταση του περιβάλλοντος αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν εμφανίζεται διαταραχή των κέντρων θερμορύθμισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Andersen and Nordenbo 1997).

Ανάλογα με την αιτία η κόπωση στην πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να καταταγεί σε πρωτογενή και δευτερογενή (MS Council for Clinical Practical Guidelines 1998). Οι πρωτογενείς αιτίες σχετίζονται άμεσα με τη νόσο και την πορεία της και είναι συνέπεια της αναποτελεσματικής λειτουργίας του ΚΝΣ. Από την άλλη μεριά, οι δευτερογενείς αιτίες κόπωσης μπορεί να αφορούν παράγοντες που είναι απόρροια της νόσου, όπως η λήψη κάποιων φαρμάκων, η καθιστική ζωή, η κακή φυσική κατάσταση, η κακή ποιότητα ύπνου και άλλα. Έτσι, η αντιμετώπιση της κόπωσης όταν κατατάσσεται σε δευτερογενή δε σχετίζεται με την καταπολέμηση της νόσου, αλλά με άλλους παράγοντες, εκτός νόσου. Παρά τον σαφή διαχωρισμό τους με βάση τον ορισμό τους, η πρωτογενής και δευτερογενής κόπωση είναι πολλές φορές δύσκολο να διαχωριστεί στην πράξη (Bakshi 2003).

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μία περιγραφή της ικανότητας παραγωγής δύναμης και κόπωσης σε νευρομυϊκό επίπεδο, με παράθεση των πιο πρόσφατων ερευνών στον συγκεκριμένο τομέα. Αν και οι πλάκες στην πολλαπλή σκλήρυνση εντοπίζονται στο ΚΝΣ, η κόπωση μπορεί να εντοπιστεί σε περιφερικό

επίπεδο, στους μύες. Έτσι, γίνεται τοπογραφική διαίρεση της κόπωσης σε κεντρική και περιφερική, αναλύοντας τα μέχρι στιγμής πειραματικά δεδομένα για κάθε περίπτωση. Ως κεντρική κόπωση ορίζεται η αδυναμία του ΚΝΣ να διατηρήσει σε διέγερση τους κινητικούς νευρώνες (Gandevia et al. 1996), ενώ η περιφερική κόπωση εντοπίζεται σε μυϊκό επίπεδο, σε απώλεια δηλαδή της δυνατότητας του μυός να παράγει την επιθυμητή δύναμη (Merton 1954). Μέχρι σήμερα έχουν διερευνηθεί διάφοροι κεντρικοί και περιφερικοί μηχανισμοί κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση. Ωστόσο δεν έχουν δοθεί ακόμα ικανοποιητικές απαντήσεις για τις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζονται σε αυτήν τη μορφή κόπωσης και στην κατανόηση των ακριβών μηχανισμών της, που θα βοηθούσαν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

Ικανότητα παραγωγής δύναμης

Τα επίπεδα δύναμης των ατόμων με πολλαπλή σκλήρυνση είναι παρόμοια (de Haan et al. 2000; Perretti et al. 2004; Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997), ή μικρότερα (Kent-Braun et al. 1994b; Rice et al. 1992; de Ruyter et al. 2001; Sharma et al. 1995; Thickbroom et al. 2006) σε σχέση με αυτά υγιών ατόμων. Αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να οφείλεται σε κλινικά συμπτώματα που συνοδεύουν τη νόσο, αλλά και στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.

Γενικότερα, σε ό,τι αφορά τη δύναμη φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερο έλλειμμα στα κάτω άκρα σε σχέση με τα άνω. Μάλιστα, ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση σε μυϊκό επίπεδο, πιθανά λόγω καθιστικής ζωής (Ng and Kent-Braun 1997b). Έτσι, ακόμη και αν συνυπολογίσουμε την απώλεια δύναμης λόγω ελλιπούς διέγερσης των μυών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση υπολείπονται σε δύναμη κατά 15-40% (Rice et al. 1992). Τέτοιες ενδείξεις αντανakλούν μεταβολές που συμβαίνουν σε περιφερικό (μυϊκό) επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα, μετά από μελέτες στον πρόσθιο κνημιαίο μυ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έχουν 26% μικρότερες μυϊκές ίνες, 10% λιγότερες μυϊκές ίνες τύπου I (οξειδωτικές, βραδείας σύσπασης) και 40% έλλειμμα σε ένζυμα που σχετίζονται με τον αερόβιο μεταβολισμό (Kent-Braun et al. 1997). Όλα τα παραπάνω, πέρα από επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στην παραγωγή δύναμης, μπορούν να προκαλέσουν γρηγορότερη κόπωση, αφού η παραγωγή ενέργειας θα βασιστεί περισσότερο σε αναερόβιους μηχανισμούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από μελέτες που έγιναν μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού, διαπιστώθηκε ότι τέτοιες μεταβολές εμφανίζονται εντονότερα σε αντιβαρικούς μύες (εκτείνοντες της ποδοκνημικής και γόνατος), παρά σε μη αντιβαρικούς (π.χ. πρόσθιος κνημιαίος, οπίσθιοι μηριαίοι) (Grimby et al. 1976).

Τα χαμηλότερα επίπεδα δύναμης μπορεί να επη-

ρεάσουν την αντοχή στην κόπωση. Πιο συγκεκριμένα όταν η μέγιστη ενεργοποίηση απέχει από το πραγματικό μέγιστο που είναι διαθέσιμο (ελλιπής κεντρική ενεργοποίηση) τότε αναμένεται μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση, όπως έχει βρεθεί από συγκριτικές μελέτες μεταξύ γυναικών/ανδρών (Hunter and Enoka 2001) και παιδιών/ενηλίκων (Ratel et al. 2006). Έτσι, η μεγαλύτερη κόπωση σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που έχουν ελλιπή κεντρική ενεργοποίηση, στην ουσία υποτιμάται. Όταν τα επίπεδα δύναμης είναι παρόμοια με τους υγιείς, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δείχνουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην κόπωση, αφού η δύναμή τους μειώνεται με ταχύτερο ρυθμό (Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997). Από την άλλη μεριά, όταν η κόπωση προκαλείται από σύσπαση υπομέγιστης έντασης, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση φαίνεται να είναι ικανά να αυξάνουν περισσότερο τα επίπεδα ενεργοποίησης προκειμένου να διατηρήσουν τη δύναμή τους στα επιθυμητά επίπεδα (Thickbroom et al. 2006). Φαίνεται λοιπόν, πως ακόμη και όταν τα επίπεδα δύναμης είναι παρόμοια, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση διαφοροποιούνται ως προς την κόπωση, εμφανίζοντας εντονότερα συμπτώματα, γεγονός που μπορεί να αποδίδεται τόσο σε κεντρικούς όσο και σε περιφερικούς παράγοντες.

Κεντρικοί παράγοντες κόπωσης

Όπως έχει προαναφερθεί, τα αίτια της πολλαπλής σκλήρυνσης εντοπίζονται στο ΚΝΣ. Λόγω της έλλειψης μυελίνης παρατηρείται μείωση της ταχύτητας αγωγής των νευρικών ώσεων και διακοπή μετάδοσης ώσεων (conduction block). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι νευρώνες να χάνουν την ικανότητά τους να μεταδίδουν νευρικές ώσεις με υψηλή συχνότητα, και αντί αυτού τις διαβιβάζουν είτε μεμονωμένα, είτε με πολύ χαμηλότερη συχνότητα (Bostock and Grafe 1985). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι όταν η συχνότητα μειώνεται παρατηρείται ταυτόχρονα και μείωση της ταχύτητας αγωγής των ώσεων που έπονται (Rasminsky and Sears 1972).

Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν στην εντονότερη βίωση της αίσθησης κόπωσης, αν και τα αποτελέσματά ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων που σχετίζονται με τη λειτουργία το ΚΝΣ σε εργαστηριακές συνθήκες δεν συμβαδίζουν πάντα με την κλινική εικόνα του ασθενούς (Sheean et al. 1997). Επίσης, τα σκορ διαφόρων τεστ κόπωσης δε συσχετίζονται με την έκταση της βλάβης κατόπιν διάγνωσης με μαγνητική τομογραφία (van der Werf et al. 1998; Mainero et al. 1999). Επιπλέον, άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που κούράζονται ευκολότερα, δεν παρουσιάζουν κάποια συστηματική διαφοροποίηση στην τοπογραφία και τον αριθμό των απομυελινωτικών εστιών σύμφωνα με δεδομένα μαγνητικών τομογραφιών (Colombo et al. 2000; Tartaglia et al. 2004), και δεν εμφανίζουν διαφοροποιημένη συμπεριφορά στη διεγερσιμότητα του

κινητικού φλοιού με μαγνητικό ερεθισμό τόσο κατά τη διάρκεια της κόπωσης όσο και κατά την αποκατάσταση (Perretti et al. 2004). Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ με τη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας ανιχνεύονται οι περιοχές λευκής ουσίας όπου υφίσταται απώλεια μυελίνης, έχουν παρουσιαστεί πειραματικά δεδομένα που μαρτυρούν μεταβολές και στην φαιά ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση (Confavreux et al. 2000). Έτσι, το συγκεκριμένο θέμα παραμένει ανοικτό και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι έρευνες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, όπου μπορεί να καταγραφεί ο τρόπος με τον οποίον ενεργοποιείται και προσαρμόζεται ο εγκέφαλος στις απαιτήσεις της κόπωσης. Οι διαφοροποιήσεις στην ενεργοποίηση έχουν παρατηρηθεί στον ομόπλευρο (σε σχέση με το ενεργό μέλος) αισθητικοκινητικό φλοιό, στον προκινητικό φλοιό και στον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό (Filippi et al. 2002; Lee et al. 2000; Pantano et al. 2005). Σε μία τέτοιου είδους αυξημένη ενεργοποίηση, που παρατηρείται και μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορεί να αποδοθεί και η δυσκολία εκτέλεσης διάφορων κινήσεων σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση, αφού για την εκτέλεση μιας κίνησης απαιτείται η συνεργασία περισσότερων κέντρων του εγκεφάλου. Παράδειγμα ενεργοποίησης αυτών των εγκεφαλικών κέντρων σε υγιείς αποτελούν περιπτώσεις όπου μαθαίνεται μία νέα δραστηριότητα και αντανάκλα τη δυσκολία στην εκτέλεση της κίνησης (Jenkins et al. 1994).

R.S.J. </author><author>Passingham, R. E. </author></authors></contributors>
<titles><title>Motor sequence learning: a study with positron emission tomography</title><secondary-title>Journal of Neuroscience</secondary-title></titles></periodical><full-title>Journal of Neuroscience</full-title></periodical><pages>3775-3790</pages><volume>14</volume><number>6</number><dates><year>1994</year></dates><label>PET </label><urls></urls><custom1>~</custom1></record></Cite></EndNote>.

Ωστόσο, η ενεργοποίηση ορισμένων περιοχών μπορεί να αποτελεί και θετικό στοιχείο προσαρμοστικότητας λόγω απώλειας λειτουργίας κάποιων άλλων περιοχών και φαίνεται να προσδίδουν πλεονέκτημα στα άτομα που υιοθετούν αυτήν τη στρατηγική. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες που έδειξαν πως τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση που κουράζονται περισσότερο ενεργοποιούν κυρίως αμφίπλευρες εγκεφαλικές περιοχές, ενώ αντίστοιχοι ασθενείς με μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση ενεργοποιούν και περιοχές του ομόπλευρου ημισφαιρίου (Filippi et al. 2002).

Υπάρχει πλήθος ερευνών που επιβεβαιώνει ότι τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν πλήρως τους κινητικούς τους νευρώνες κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης βουλητικής σύσπασης, ακόμη και σε απουσία κόπωσης (de Haan

et al. 2000). Αυτό επιβεβαιώνεται με την τεχνική της παρεμβληθόμενης διέγερσης (twitch interpolation technique). Σύμφωνα με αυτήν την τεχνική κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης βουλητικής σύσπασης καταγράφεται η επιπλέον δύναμη που προκαλείται μετά από ηλεκτρική διέγερση της μυϊκής ομάδας που βρίσκεται σε σύσπαση ή του νεύρου που νευρώνει τη συγκεκριμένη μυϊκή ομάδα. Όσο μεγαλύτερη είναι η επιπλέον δύναμη που καταγράφεται με την ηλεκτρική διέγερση, τόσο περισσότερο υπολείπεται της πλήρους ενεργοποίησης των κινητικών μονάδων (αριθμός και συχνότητα διέγερσης) κατά τη μέγιστη βουλητική σύσπαση του εξεταζόμενου (Allen et al. 1998).

Τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν σε μικρότερο βαθμό πλήρως τις κινητικές τους μονάδες σε σχέση με τους υγιείς για τον τετρακέφαλο μυ (de Haan et al. 2000; Rice et al. 1992). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί για τους καμπτήρες της ποδοκνημικής (86% έναντι 96%) (Ng et al. 2004), ενώ μη σημαντική διαφοροποίηση έχει καταγραφεί για τον προσαγωγό του αντίχειρα (94% έναντι 97%) (Sheean et al. 1997). Τα παραπάνω αποτελέσματα που αφορούν τον τετρακέφαλο, υποστηρίζονται και από την καταγραφή χαμηλότερης συχνότητας ενεργοποίησης των κινητικών μονάδων του κατά τη διάρκεια μέγιστης βουλητικής σύσπασης (Rice et al. 1992). Επιπλέον, η προκλητή δύναμη των ασθενών που παράχθηκε μετά από ηλεκτρική διέγερση στα 10 Hz υπολείπεται κατά 11% των υγιών, γεγονός που φανερώνει ότι η αδυναμία παραγωγής δύναμης οφείλεται κυρίως σε παράγοντες που αφορούν το ΚΝΣ (de Haan et al. 2000). Ομοίως, για τον προσαγωγό του αντίχειρα τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση δεν παρουσίασαν διαφορές στα χαρακτηριστικά της προκλητής ροπής (Sheean et al. 1997).

Κατά την κόπωση, υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνών ότι η κεντρική ενεργοποίηση στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση μειώνεται δραματικά σε σχέση με τους υγιείς. Πιο συγκεκριμένα, στο τέλος μίας μέγιστης ισομετρικής σύσπασης διάρκειας 45 s, ακόμη και σε μύες των άνω άκρων όπως ο απαγωγός του αντίχειρα, όπου δεν παρατηρούνται τόσο έντονα τα φαινόμενα κόπωσης όπως στα κάτω άκρα, έχει καταγραφεί ενεργοποίηση 52% για τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση έναντι 91% για τους υγιείς (Sheean et al. 1997).

Με τη βοήθεια του διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού είναι δυνατό να μελετήσουμε τη λειτουργία της κινητικής οδού στην πληρότητά της. Έτσι έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ο φανθάνων χρόνος αυξάνεται, και η κινητική ανταπόκριση μετά από μαγνητικό ερεθισμό του κινητικού φλοιού μειώνεται, γεγονός που φανερώνει στην πρώτη περίπτωση τη μείωση της ταχύτητας αγωγής και στη δεύτερη τη μερική διακοπή μετάδοσης ώσεων (van der Kamp et al. 1991; Perretti et al. 2004; Thickbroom et al. 2006). Κατά την κόπωση, το χαμηλό δυναμικό ενέργειας (muscle compound action potential) που

καταγράφηκε στον προσαγωγό του δείκτη, αυξήθηκε περισσότερο στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση (167%) σε σχέση με του υγείς (134%) (Thickbroom et al. 2006). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και άλλες μελέτες όπου παρουσιάστηκε μεγαλύτερη αύξηση στο δυναμικό ενέργειας για τους μύες του θέναρως κατά την κόπωση μετά από επαναλαμβανόμενες λαβές του αντίχειρα με τον δείκτη για 30" στο 50% της μέγιστης βουλητικής δύναμης (Perretti et al. 2004).

Μετά την κόπωση δεν υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το εύρος του δυναμικού ενέργειας. Δέκα λεπτά μετά την άσκηση το δυναμικό ενέργειας σε σχέση με τις τιμές πριν την κόπωση μειώνεται περισσότερο στους ασθενείς (83% έναντι 95%) (Thickbroom et al. 2006), ενώ ο χρόνος αποκατάστασης διαρκεί περισσότερο στους ασθενείς (Liepert et al. 1996). Ωστόσο, σε άλλες έρευνες δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του εύρους δυναμικού μετά την κόπωση (Liepert et al. 2005; Petajan and White 2000; Sheean et al. 1997), ενώ το δυναμικό στους υγείς παρουσιάζεται μειωμένο (Perretti et al. 2004). Αυτό φανερώνει πως η πάθηση μπορεί να επιφέρει αδυναμία αναστολής του κινητικού φλοιού σε καταστάσεις κόπωσης (Leocani et al. 2001). Επίσης, αξίζει να σημειωθεί πως με τον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό διεγείρεται ο φλοιός του εγκεφάλου, ενώ στη δημιουργία της κίνησης μπορεί να εμπλέκονται και υποφλοιώδη κέντρα, η συμπεριφορά των οποίων μπορεί να ήταν διαφοροποιημένη στις παραπάνω έρευνες και έτσι να ερμηνεύονται τα διαφορετικά αποτελέσματα.

Περιφερικοί παράγοντες κόπωσης

Οι έρευνες που ασχολήθηκαν με την κόπωση στην περιφέρεια σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση είναι περιορισμένες σε αριθμό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η αιτία της νόσου εντοπίζεται στο ΚΝΣ και όχι στην περιφέρεια (μυες). Πάραυτα, η χρόνια απουσία από φυσική δραστηριότητα ως απόρροια της νόσου, μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στον μυ που να συμβάλλουν και αυτές με τη σειρά τους επιπρόσθετα στην εντονότερη εμφάνιση κόπωσης (Ng and Kent-Braun 1997a). Ακόμη και η παροδική απουσία φυσικής δραστηριότητας, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την ακινητοποίηση μετά από τραυματισμό στο γόνατο, έχει ως επίπτωση τη μυϊκή ατροφία (Haggmark et al. 1986), και αλληλαγές στα ένζυμα του οξειδωτικού μεταβολισμού (Jansson et al. 1988). Σε ό,τι αφορά την πολλαπλή σκλήρυνση έχουν αναφερθεί ορισμένες έρευνες που επικεντρώνονται σε μυϊκές δυσλειτουργίες, όπως μειωμένη αναπνευστική ικανότητα και ελλιπούς χρήση του διαθέσιμου οξυγόνου στους μύες (Kent-Braun et al. 1994a; Vaz Fragoso et al. 1995) ή ατελής διαβίβαση των ερεθισμάτων από τα νεύρα στους μύες (Patten et al. 1972).

Η μελέτη της κόπωσης σε περιφερικό επίπεδο μπο-

ρεί να γίνει με τη βοήθεια της ηλεκτρικής διέγερσης του κινητικού νεύρου μέχρι εξάντλησης. Αυτό παρακάμπτει τη λειτουργία του ΚΝΣ. Έτσι, οποιαδήποτε διαφορά εντοπιστεί θα αφορά την οδό από το σημείο ερεθισμού μέχρι τον μυ. Σε μελέτη που έγινε στον προσαγωγό του αντίχειρα μετά από ηλεκτρική διέγερση στο μέσο νεύρο δεν βρέθηκε καμία διαφοροποίηση στην κόπωση (de Ruyter et al. 2001). Επιπλέον τα επίπεδα ρυθμού μείωσης φωσφοκρεατίνης στον μυ μετά από μέγιστη ισομετρική λαβή χεριού δεν παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιών (Petajan and White 2000).

Ωστόσο, μελέτες που αφορούσαν τα κάτω άκρα έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν εντονότερα συμπτώματα περιφερικής κόπωσης. Πιο συγκεκριμένα, μετά από διακοπτόμενη ηλεκτρική διέγερση του πρόσθιου κνημιαίου για 9 λεπτά, τα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στην τετανική δύναμη, όπως και μείωση στα επίπεδα φωσφοκρεατίνης και pH (Sharma et al. 1995). Στη συγκεκριμένη έρευνα μάλιστα παρουσιάστηκε αύξηση το Μ-κύμα στους ασθενείς, γεγονός που φανερώνει ότι η νευρομυϊκή σύναψη δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στην επίδοσή τους, ενώ αντίθετα η λειτουργία της αντλίας νατρίου-καλίου εμφανίζει αυξημένη δραστηριοποίηση (Hicks et al. 1989). Από την άλλη μεριά, η παρουσία μειωμένης παραγωγής δύναμης συνεχίζεται και μετά τη διακοπή των τετανικών συσπάσεων κόπωσης παρά την σε μεγάλο βαθμό αποκατάσταση των προαναφερθέντων μεταβολικών παραγόντων. Κάτι τέτοιο υποδηλώνει ότι στα άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση μετά από τέτοιου είδους πρωτόκολλα κόπωσης παρατηρείται δυσλειτουργία και στη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης (excitation-contraction coupling) (Moussavi et al. 1989). Βάσιμες ενδείξεις για τέτοιες διαφοροποιήσεις στην περιφέρεια κατά την κόπωση σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση είναι:

η χαμηλότερη μετατετανική διευκόλυνση (post-tetanic potentiation), που αποδίδεται στη φωσφορυλίωση των ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης και στη δράση της κινάσης ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης (Moore and Stull 1984; Sweeney et al. 1993; Zhi 2005), ο χαμηλότερος ρυθμός ανάπτυξης προκλητής ροπής, που σχετίζεται με τον ρυθμό απελευθέρωσης Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας χάλιασης, που φανερώνει λιγότερο αποτελεσματική επαναφορά Ca^{2+} στο σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω των αντλιών Ca^{2+} (Dawson et al. 1980; Kim et al. 1982).

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη έρευνα όπου παρατηρήθηκε στους ασθενείς πολλαπλής σκλήρυνσης μεγαλύτερη μείωση στην παραγωγή προκλητής δύναμης στον τετρακέφαλο μετά από ηλεκτρική διέγερση διάρκειας 90 δευτερολέπτων, παρότι πριν την κόπωση τα χαρακτηριστικά της προκλητής ροπής δεν παρουσίασαν σημαντική διαφοροποίηση (de Haan et al. 2000). Επιπλέον, μετά την κόπω-

ση μειώθηκε περισσότερο ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης καθώς και ο ρυθμός ημίσειας χάλιασης μετά από τετανική σύσπαση. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στη χαμηλότερη οξειδωτική ικανότητα των ασθενών, που είναι ένδειξη μειωμένης φυσικής δραστηριότητας σε μυϊκό επίπεδο μετά από απουσία από άσκηση (Lieber et al. 1986a; Lieber et al. 1986b; Roy et al. 1984).

Αν και μετά από χρόνιες παθήσεις όπως κακώσεις νωτιαίου μυελού παράλληλα με τη μυϊκή ατροφία και τις μεταβολικές αλλαγές στον μυ παρατηρούνται και μετατροπές των μυϊκών ινών σε πιο γρήγορες (τύπου IIx) (Grimby et al. 1976), στην ποληλαπήλη σκλήρυνση παρατηρήθηκε μόνο μία μικρή μεταβολή από αργές ίνες τύπου I σε γρήγορες τύπου IIa (Kent-Braun et al. 1997). Εκτός από βιοψίες, υπάρχουν και έμμεσοι τρόποι για να ανιχνευτούν μεταβολές στη σύσταση των μυϊκών ινών. Ένας τέτοιος τρόπος είναι η μελέτη των συστατικών ιδιοτήτων του μυός μετά από προκλητή σύσπαση. Έτσι, όταν ένας μυς, αποτελούμενος ουσιαστικά από ένα μείγμα μυϊκών ινών όλων των τύπων, αποκτήσει περισσότερες ίνες με χαρακτηριστικά γρήγορων μυϊκών ινών τότε ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης θα αυξηθεί, ο χρόνος σύσπασης και ημίσειας χάλιασης θα μειωθεί και η αυξομείωση δύναμης που καταγράφεται με ηλεκτρικό ερεθισμό στα 10 Hz θα αυξηθεί. Το αντίστροφο θα συμβεί όταν αυξηθεί το ποσοστό αργών μυϊκών ινών. Ενώ έχουν τεκμηριωθεί αλλαγές στον χρόνο ημίσειας χάλιασης και στην αυξομείωση δύναμης στα 10 Hz σε ασθενείς με κάκωση στον νωτιαίο μυελό δίνοντας στον μυ χαρακτηριστικά με λιγότερες αργές μυϊκές ίνες (Gerrits et al. 1999), άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση δεν παρουσίασαν τέτοιες μεταβολές (de Haan et al. 2000; Sharma et al. 1995). Μάλιστα, σε μία εργασία φαίνεται παραδόξως να μειώνεται ο ρυθμός ανάπτυξης δύναμης σε άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση (Sharma et al. 1995), γεγονός που δεν συνάδει με την αναμενόμενη μετατροπή αργών σε γρήγορες μυϊκές ίνες. Έτσι, η συγκεκριμένη συμπεριφορά χρήζει παραπέρα διερεύνησης.

Αντιμετώπιση κόπωσης

Μέχρι σήμερα οι τρόποι αντιμετώπισης της κόπωσης στην ποληλαπήλη σκλήρυνση είναι κυρίως φαρμακευτικής φύσεως (μονταφυλίνη, αμανταδίνη, ΕΦ Μεθυληρεδνιζολόνη, αντικαταθλιπτικά).

Σε ό,τι αφορά την άσκηση, υπάρχει ερευνητικό κενό στην επίδρασή της στο ΚΝΣ. Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με ποληλαπήλη σκλήρυνση, οι οποίοι δε δείχνουν έντονα συμπτώματα κόπωσης, ενεργοποιούν τον εγκέφαλό τους σε περισσότερες περιοχές ως ένδειξη προσαρμογής (Filippi et al. 2002). Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να είναι και αποτέλεσμα συστηματικής εξάσκησης που στοχεύει στην πλαστικότητα του ΚΝΣ. Η μοναδική έρευνα που υπάρχει σε αυτόν τον τομέα δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα (Morgen et al. 2004). Συγκεκριμένα μετά από εξάσκηση στην

κάμψη-έκταση του αντίχειρα, τα άτομα με ποληλαπήλη σκλήρυνση δεν ανταποκρίθηκαν στις ίδιες μεταβολές στην ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που παρατηρήθηκαν σε αντίστοιχα υγιή άτομα. Παρά τα όχι ενθαρρυντικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, το συγκεκριμένο πεδίο διερεύνησης δεν βρήκε συνεχιστές με χρήση διαφορετικών πρωτοκόλλων άσκησης σε άλλες μυϊκές ομάδες.

Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ένας παράγοντας αυξημένης κόπωσης μπορεί να είναι η μυϊκή αδυναμία (Thomas and Zijdwind 2006). Ως εκ τούτου, η ενδυνάμωση των μυών με προπόνηση δύναμης σε ασθενείς με ποληλαπήλη σκλήρυνση που υπολείπονται σε μυϊκή δύναμη, μπορεί ενδεχομένως να έχει θετική επίδραση στην αντοχή στην κόπωση. Κάτι τέτοιο μπορεί να είναι πιο εμφανές για τα κάτω άκρα και ιδίως για τους αντιβαρικούς μύες, που εμφανίζουν μεγαλύτερο έλλειμμα σε μυϊκή δύναμη (Grimby et al. 1976). Ωστόσο, η πλειονότητα των προγραμμάτων άσκησης που ήταν κυρίως αερόβιου χαρακτήρα, ή προπόνηση δύναμης, μπορεί να βελτίωσε διάφορες καταστάσεις καθημερινότητας, είχε όμως ελάχιστες ή μηδαμινές επιδράσεις στην αντοχή στην κόπωση. Παρόλα αυτά, αν και η φυσική δραστηριότητα δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την κόπωση (Bakshi et al. 2000), και εδώ το πεδίο έρευνας δεν έχει εξαντληθεί. Υπάρχουν μεγάλα περιθώρια εφαρμογής πιο εντατικών και εξειδικευμένων πρωτοκόλλων άσκησης που να στοχεύουν την αύξηση του ορίου εξάντλησης σε διάφορες δραστηριότητες όπως το περπάτημα, η όρθια στάση και το ανέβασμα σκαλιών. Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σημαντικό και χρήζει διερεύνησης ιδίως για άτομα που είναι στο μεταίχμιο της περιπατητικής ή καθιστικής ζωής.

Από τη στιγμή που μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί τρόπος πρόληψης ή θεραπείας της ποληλαπήλης σκλήρυνσης, είναι σημαντικό να εξαντληθεί κάθε δυνατότητα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Από τη στιγμή που η κόπωση είναι από τα πρωταρχικά συμπτώματα της ποληλαπήλης σκλήρυνσης (Kurtzke 1983; Murray 1985), η μελέτη της αντιμετώπισής της είναι ιδιαίτερης σημασίας. Από την άλλη μεριά, κάθε ασθενής έχει τις ιδιαιτερότητές του και ως αποτέλεσμα είναι δύσκολη η ομαδοποίησή τους για τη διεξαγωγή μελετών. Γι' αυτό τον λόγο, είναι σημαντική η διεξαγωγή ερευνών σε ποληλαπήλη κέντρα (multi-center studies) για την καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού της κόπωσης, αλλά και στην ανάπτυξη μεθόδων και τεχνικών ως προς την αντιμετώπισή της.

Βιβλιογραφία

1. Allen GM, McKenzie DK, Gandevia SC (1998) Twitch interpolation of the elbow flexor muscles at high forces. *Muscle & Nerve* 21: 318-328
2. Andersen EB, Nordenbo AM (1997) Sympathetic vasoconstrictor responses in multiple sclerosis with thermo-regulatory dysfunction. *Clinical*

- Autonomic Research 7: 13-16
3. Bakshi R (2003) Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 9
 4. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dimochiwsky J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 6: 181-185
 5. Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V (1997) Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Functional Neurology* 12: 247-251
 6. Bostock H, Grafe P (1985) Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *Journal of Physiology (London)* 365: 239-257
 7. Colombo B, Martinelli BF, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G (2000) MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 247: 506-509
 8. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 343: 1430-1438
 9. Dawson MJ, Gadian DG, Wilkie DR (1980) Studies of the biochemistry of contracting and relaxing muscle by the use of ³¹P NMR in conjunction with other techniques. *Phil Trans R Soc Lond B* 289: 445-455
 10. van der Kamp W, Maertens de Noordhout A, Thompson PD, Rothwell JC (1991) Correlation of phasic muscle strength and corticomotoneuron conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 29: 6-12
 11. van der Werf SP, Jongen PJ, G.J. N, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G (1998) Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 160: 164-170
 12. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G (2002) Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 15: 559-567
 13. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK (1984) Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65: 135-138
 14. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL (1996) Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *Journal of Physiology (London)* 490: 529-536
 15. Gerrits HE, De Haan A, Hopman MTE, van der Woude LHV, Jones DA, Sargeant AJ (1999) Contractile properties of the quadriceps muscle in individuals with spinal cord injury. *Muscle & Nerve* 22: 1249-1256
 16. Grimby G, Broberg C, Krotkiewska I, Krotkiewska M (1976) Muscle fiber composition in patients with traumatic cord lesion. *Scandinavian Journal of Rehabilitation and Medicine* 8: 37-42
 17. de Haan A, de Ruyter CJ, van der Woude LHV, Jongen P, J.H. (2000) Contractile properties and fatigue of quadriceps muscle in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 23: 1534-1541
 18. Haggmark T, Eriksson E, Jansson E (1986) Muscle fiber type changes in human skeletal muscle after injuries and immobilization. *Orthopedics* 9: 181-185
 19. Hicks A, Fenton J, Garner SH, McComas AJ (1989) M wave potentiation during and after muscle activity. *J Appl Physiol* 66: 2606-2610
 20. Hunter SK, Enoka RM (2001) Sex differences in the fatigability of arm muscles depends on absolute force during isometric contractions. *J Appl Physiol* 91: 2686-2694
 21. Jansson E, Sylven C, Arvidsson I, Eriksson E (1988) Increase in myoglobin content and decrease in oxidative enzyme activities by leg muscle immobilization in man. *Acta Physiologica Scandinavica* 132: 515-517
 22. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackonwaik RSJ, Passingham RE (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience* 14: 3775-3790
 23. Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG (1997) Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 83: 1998-2004
 24. Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW (1994a) Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 17: 835-841
 25. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG (1994b) Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 17: 1162-1169
 26. Kim DH, Witzmann FA, Fitts RH (1982) Effect of disuse on sarcoplasmic reticulum in fast and slow skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 243: C156-C160
 27. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 45: 435-437
 28. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452
 29. Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S, Palace J, Matthews PM (2000) The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47: 606-613
 30. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Marinelli-

- Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G (2001) Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 13: 1186-1192
31. Lieber RL, Friden JO, Hargens AR, Ferigna ER (1986a) Long-term effects of spinal cord transection on fast and slow rat skeletal muscle. II. Morphometric properties. *Experimental Neurology* 91: 435-448
 32. Lieber RL, Johansson CB, Vahlsing HL, Hargens AR, Ferigna ER (1986b) Long-term effects of spinal cord transection on fast and slow rat skeletal muscle. I. Contractile properties. *Experimental Neurology* 91: 423-434
 33. Liepert J, Kotterba S, Tegenthoff M, Malin J-P (1996) Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve* 19: 1429-1434
 34. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C (2005) Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler* 11: 316-321
 35. Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, Rovaris M, Bastianello S, Comi G, Pozzilli C (1999) Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 246: 454-458
 36. Merton PA (1954) Voluntary strength and fatigue. *Journal of Physiology (London)* 123: 553-564
 37. Moore RL, Stull JT (1984) Myosin light chain phosphorylation in fast and slow skeletal muscles in situ. *American Journal of Physiology* 275: C462-C471
 38. Morgen K., Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, Frank J, Martin R, Cohen LG (2004) Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 127: 2506-2517
 39. Moussavi RS, Carson PJ, Boska MD, Weiner MW, Miller RG (1989) Nonmetabolic fatigue in exercising human muscle. *Neurology* 39: 1222-1226
 40. MS Council for Clinical Practical Guidelines (ed) (1998) *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis*. Paralyzed Veterans of America, Washington
 41. Murray TJ (1985) Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science* 12: 251-254
 42. Ng AV, Kent-Braun JA (1997a) Physical activity is reduced in multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports* 29: 517-523
 43. Ng AV, Kent-Braun JA (1997b) Quantification of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29: 517-523
 44. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA (2004) Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 29: 843-852
 45. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC, Pestalozza I, Di LS, Bozzao L, Pozzilli C (2005) A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 128: 2146-2153
 46. Patten BM, Hart A, Lovelace R (1972) Multiple sclerosis associated with defects in neuromuscular transmission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35: 385-394
 47. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, Ascione S, Manganelli F, Conte G, Santoro L (2004) Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 115: 2128-2133
 48. Petajan JH, White AT (2000) Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 111: 2188-2195
 49. Rasminsky M, Sears TA (1972) Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. *Journal of Physiology (London)* 227: 323-350
 50. Ratel S, Duché P, Williams CA (2006) Muscle fatigue during high-intensity exercise in children. *Sports Medicine* 36: 1031-1065
 51. Rice CL, Volmer TL, Bigland-Ritchie BR (1992) Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 15: 1123-1132
 52. Roy RR, Sacks RD, Baldwin KM, Short M, Edgerton VR (1984) Interrelationships of contraction time, Vmax, and myosin ATPase after spinal transection. *J Appl Physiol* 56: 1594-1601
 53. de Ruyter CJ, Jongen PJ, Van der Woude LH, de Haan A (2001) Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 24: 1173-1180
 54. Sharma KR, Kent-Braun JA, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG (1995) Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 18: 1403-1411
 55. Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ (1997) An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 120: 299-315
 56. Sweeney HL, Bowman BF, Stull JT (1993) Myosin light chain phosphorylation in vertebrate striated muscle: regulation and function. *American Journal of Physiology* 264: C1085-C1095
 57. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos

- AC, de Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL (2004) The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 61: 201-207
58. The Canadian MS Research Group (1987) A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science* 14: 273-278
59. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL (2006) Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 253: 1048-1053
60. Thomas CK, Zijdwind I (2006) Fatigue of muscles weakened by death of motoneurons. *Muscle & Nerve* 33: 21-41
61. Vaz Fragoso CA, Wirz D, Mashman J (1995) Establishing a physiological basis to multiple sclerosis-related fatigue: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 583-586
62. White AT, Davis SL, Vener JM, Wendt L (2008) Effect of increased core temperature on cortical excitability and fatigue in multiple sclerosis patients (Abstract). *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40: S300
63. Zhi G (2005) Myosin light chain kinase and myosin phosphorylation effect frequency-dependent potentiation of skeletal muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 17519-17524

Η σημαντική συμβολή της λειτουργικής χαρτογράφησης του εγκεφαλικού φλοιού στη χειρουργική θεραπεία της εξωκροταφικής επιληψίας

Μαθήματα από μια περίπτωση συμπτωματικής εστιακής επιληψίας

Σ.Γκατζώνης¹, Α.Σιατούνη¹, Ν. Βερεντζιώτη², Α.Μπέκα³, Σ.Κορφιάς¹, Ν.Γεωργακούλιας⁴, Θ.Παπασιλέκας¹, Α.Ρωμανά⁵, Θ.Πύλιος⁶, Δ.Σακάς¹

1. Μονάδα Χειρουργικής Θεραπείας της Επιληψίας, Νευροχειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός».
2. Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»
3. 1ο Εργαστήριο Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αρεταίειο»
4. Νευροχειρουργική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Γ. Γεννηματάς»
5. Ανασθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»
6. Τμήμα Εμβιομηχανικής, Εταιρεία «CORMED»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Η εξέλιξη των μεθόδων νευροαπεικόνισης έχει δώσει τεράστια ώθηση στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος και επομένως και στην εφαρμογή της χειρουργικής θεραπείας της επιληψίας. Θα πρέπει όμως η εκτίμηση των ευρημάτων τους -που παραμένουν έμμεσα και επιβεβαιωτικά- να γίνεται με σκεπτικισμό. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με ανθεκτική στα φάρμακα συμπτωματική εστιακή επιληψία, όπου υπήρχε άμεση συνάφεια της ζώνης επιληπτογένεσης με την πρωτογενή κινητική περιοχή. Οι προεγχειρητικές απεικονιστικές ενδείξεις συνηγορούσαν υπέρ της σχετικά ασφαλούς εφαρμογής της χειρουργικής θεραπείας. Εν τούτοις, ο επεμβατικός νευροφυσιολογικός έλεγχος κατέδειξε την εμπλοκή της κινητικής περιοχής στη ζώνη επιληπτογένεσης αποτρέποντας την επέμβαση. Χωρίς να αμφισβητείται η μείζονα σημασία των εφαρμογών της νευροαπεικόνισης, η βασική νευροφυσιολογία παραμένει η βάση στήριξης του προεγχειρητικού ελέγχου για την χειρουργική θεραπεία της επιληψίας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ (Ανθεκτική επιληψία, προεγχειρητικός έλεγχος επιληψίας, χειρουργική της επιληψίας, λειτουργική MRI, λειτουργική χαρτογράφηση, επεμβατικά ηλεκτρόδια)

Contribution of cortical mapping in the surgical therapy of neocortical extra temporal epilepsy

Lessons from a case of symptomatic partial epilepsy

S.Gatzonis¹, A.Siatouni¹, A.Verentzioti², A.Mpeka³, S.Korfias¹, N.Georgakoulis⁴, T.Papasilekas¹, A.Romana⁵, T.Pilios⁶, D.Sakas¹

1. Epilepsy Outpatient Clinic, Neurosurgery Department, "Evangelismos" Hospital, Athens, Greece.
2. Neurology Department, "Evangelismos" Hospital. Athens, Greece
3. 1st Radiology Department, Medical school, "Areteion" Hospital, Athens, Greece
4. Neurosurgical Department, "G. Gennimatas" Hospital, Athens, Greece
5. Anesthesiology Department, "Evangelismos" Hospital, Athens, Greece.
6. Bio-engineering "CORMED" Intenational Ltd

ABSTRACT:

The evolution of neuroimaging methods has given a huge boost in the diagnosis and treatment of diseases of the Central Nervous System and thus also in the application of surgical treatment of epilepsy. However, we should have a careful assessment of their findings which are still indirect and confirmatory. We present the case of a patient with symptomatic drug-resistant partial epilepsy, in whom the epileptogenic zone was in close relation with the primary motor area. Preoperative imaging evidence was in favour of surgical treatment. Nevertheless, neurophysiological intervention revealed the involvement of motor areas in the epileptogenic zone, so the surgery was prevented. Despite the important and major applications of

neuroimaging, fundamental neurophysiology remains the basis of presurgical monitoring of the surgical treatment of epilepsy.

KEY-WORDS (refractory epilepsy, presurgical monitoring of epilepsy, epilepsy surgery, functional MRI, cortical mapping, invasive electrodes)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός ασθενούς με ανθεκτική στα φάρμακα συμπτωματική εστιακή επιληψία που παρότι οδηγήθηκε στο χειρουργείο με προεγχειρητικές απεικονιστικές ενδείξεις που συνηγορούσαν υπέρ της εφαρμογής της χειρουργικής θεραπείας, η βασική νευροφυσιολογία απέτρεψε τελικά αυτή την παρέμβαση.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο ασθενής

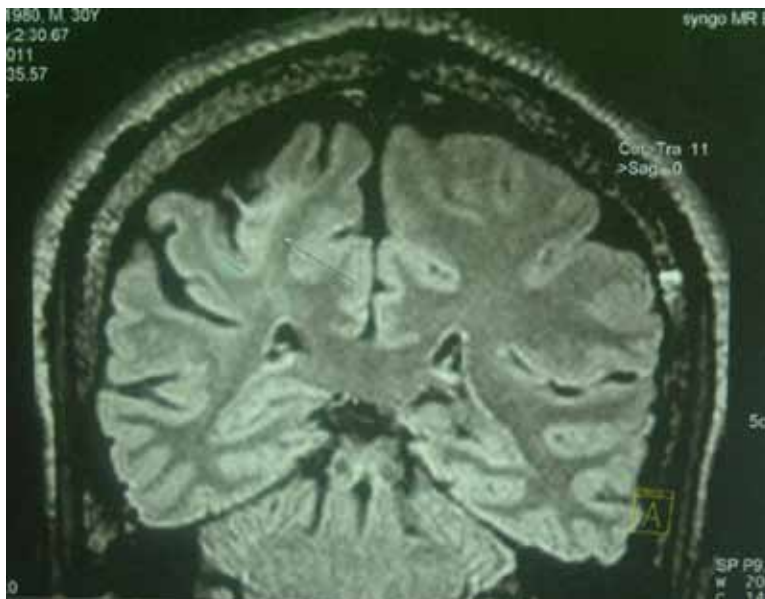
Ανδρας, 32 ετών, προσήλθε λόγω ανθεκτικής στα φάρμακα εστιακής επιληψίας. Η έναρξη των κρίσεων αναφέρεται σε ηλικία 8 ετών κατά την διάρκεια του ύπνου, με σπασμούς, παρατεταμένη προσβολή της συνείδησης καθώς και μετακριτική παράλυση του αριστερού ημισώματος. Από το ατομικό αναμνηστικό του αναφέρεται εκλαμψία κατά την κύηση και διενέργεια καισαρικής τομής. Δεν αναφέρονται πυρετικοί σπασμοί. Η ψυχοκινητική του εξέλιξη ήταν φυσιολογική και αποφοίτησε από το λύκειο με μέτριες επιδόσεις. Από την παιδική του ηλικία τέθηκε σε αντιεπιληπτική αγωγή, αλλά ουδέποτε παρέμεινε ελεύθερος κρίσεων. Ήδη από τα πρώτα χρόνια της νόσου του διαπιστώθηκε με Μαγνητική Τομογραφία η ύπαρξη φλοιϊκής βλάβης δεξιά βρεγματικά με χαρακτηριστές δυσπλασίας.

Περιγραφή κρίσεων

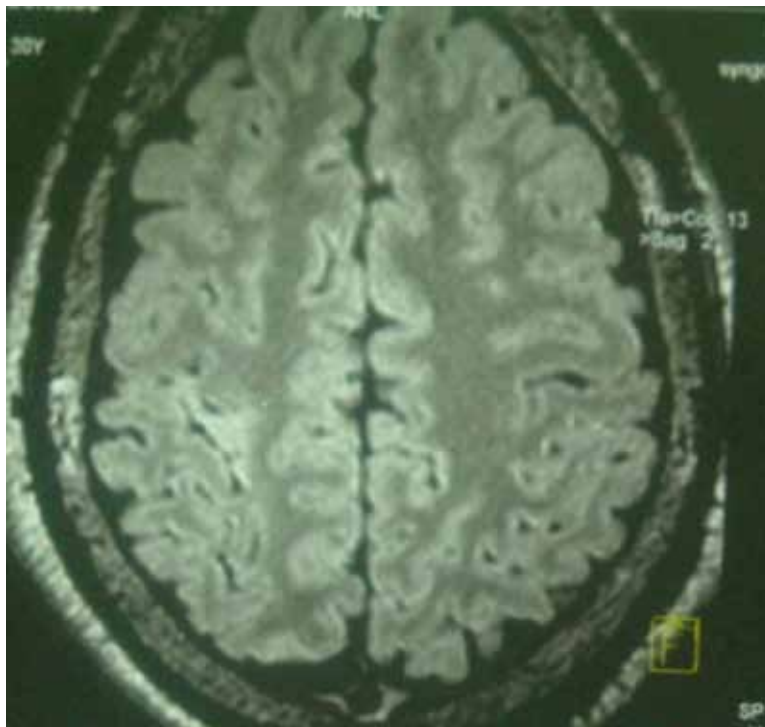
Η έναρξη των κρίσεων περιγράφεται ως δυσαισθησία του τύπου της αιμωδίας στην αριστερά άκρα χείρα που ανέρχεται ταχέως έως τον αγκώνα. Στη συνέχεια επισκοτίζεται η συνείδηση. Η μητέρα του περιγράφει ακινησία του αριστερού άνω άκρου, εκφορά απλών επαναλαμβανόμενων λέξεων όπως «... χέρι, χέρι, χέρι...» στη συνέχεια έκταση του αριστερού άνω άκρου, τονική κάμψη και έξω στροφή στον αγκώνα, κάμψη των δακτύλων, στροφή κεφαλής και σώματος αριστερά. Το δεξί χέρι είναι σε ελαφρά απαγωγή. Ακολουθεί τονική έκταση του αριστερού κάτω άκρου και συχνά η κρίση γενικεύεται. Διάρκεια 1-3 λεπτά. Στη συνέχεια εγκαθίσταται μετακριτική σύγχυση και ημιπαράλυση αριστερά ποικίλης διάρκειας. Έχει λάβει το σύνολο των αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε ποικίλους συνδυασμούς που ήταν ή αναποτελεσματικά ή διεκόπησαν λόγω μείζονων παρενεργειών.

Η παρακολούθηση και ο έλεγχος

Κατά την 5ετία της παρακολούθησης του στη μονάδα μας (από την ηλικία των 26 ετών) εμφανίζει 1-4



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.

επεισόδια εστιακών κινητικών κρίσεων συχνά με δευτεροπαθή γενίκευση.

Σε ηλικία 31 ετών υποβάλλεται σε νέα MRI εγκεφάλου η οποία περιγράφει εκτεταμένη περιοχή δυσπλαστικού εγκεφαλικού φλοιού στην κυρτότητα του δεξιού βρεγματικού λοβού. Η αλληλοίωση πιθανόν οφείλεται σε πολυμικροκυρία ή εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία. Εικόνες 1,2.

Η ως άνω περιοχή θεωρήθηκε ως η επιληπτογόνος βλάβη, αφού συμφωνεί ανατομικά με την κλινική περιγραφή της επιληπτικής κρίσης.

Το ερώτημα για την χειρουργική αντιμετώπιση

Το ερώτημα που τέθηκε ήταν το κατά πόσον ο ασθενής θα μπορούσε να υποβληθεί σε χειρουργική εξαίρεση της ζώνης επιληπτογένεσης που προφανώς θα είναι σε στενή συνάφεια με την επιληπτογόνο βλάβη και πιθανότατα την περιλαμβάνει.

Αυτό θα ήταν δυνατόν αν η ζώνη επιληπτογένεσης δεν περιελάμβανε την πρωτογενή κινητική περιοχή για το αριστερό άνω άκρο. Σε αυτή τη περίπτωση η εκτομή θα προκαλούσε βαριά κινητική αναπηρία του άκρου.

Προκειμένου να διαπιστωθεί η εμπλοκή της κινητικής περιοχής του αριστερού άνω άκρου διενεργήθηκε λειτουργική Μαγνητική τομογραφία (f MRI) η οποία ανέδειξε την περιοχή ενεργοποίησης του εγκεφαλικού φλοιού κατά την κίνηση της άκρας χείρας του αριστερού άνω άκρου (ενεργοποίηση στην πρόσθια κεντρική έλικα του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, στο συμπληρωματικό κινητικό κέντρο, τον προμετωπιαίο και προκινητικό φλοιό). Αυτή η περιοχή εντοπίστηκε ακριβώς έμπροσθεν εκτεταμένης δυσπλαστικής περιοχής (Εικόνες 3,4) και επομένως πιθανή εξαίρεση της παθολογικής περιοχής δεν θα επηρέαζε την κίνηση του άκρου.



Εικόνα 4.

Η δεσμιδογραφία που επίσης έγινε κατέδειξε ότι το δεξιό πυραμιδικό δεμάτιο ακολουθεί φυσιολογική πορεία και δεν επηρεάζεται από την δυσπλαστική περιοχή.

Με βάση το κλινικό σενάριο για την ζώνη επιληπτογένεσης, τα ευρήματα της MRI, της f MRI, και την επιθυμία του ίδιου του ασθενούς, θεωρήθηκε ως υποψήφιος για χειρουργική θεραπεία της επιληψίας και υποβλήθηκε σε προεγχειρητικό έλεγχο (10).

Μακράς διάρκειας βίντεο-HEG παρακολούθηση

Καταρχήν υποβλήθηκε σε μακράς διάρκειας video-HEG παρακολούθηση για την καταγραφή των κρίσεων του.

Τοποθετήθηκαν 25 ηλεκτρόδια χρυσού σε 19 θέσεις σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Χρησιμοποιήθηκαν δύο ηλεκτρόδια αναφοράς και δύο ηλεκτρόδια γείωσης. Επίσης τοποθετήθηκαν τα ηλεκτρόδια T1 και T2 σε θέσεις 3 εκατοστά κάτωθεν των T3 και T4 αντίστοιχα και 1 εκατοστό εμπρός και 2 ηλεκτρόδια στη μαστοειδή απόφυση άμφω (με αριθμούς 28,29). Τα ηλεκτρόδια επικοληθήθηκαν με κολλήδιο και ως ηλεκτραγωγός χρησιμοποιήθηκε η elektroden crème της GE. Για την καταγραφή χρησιμοποιήθηκε το σύστημα BEEHIVE MILLENIUM Profesional series P90f της Grass-Telefactor.

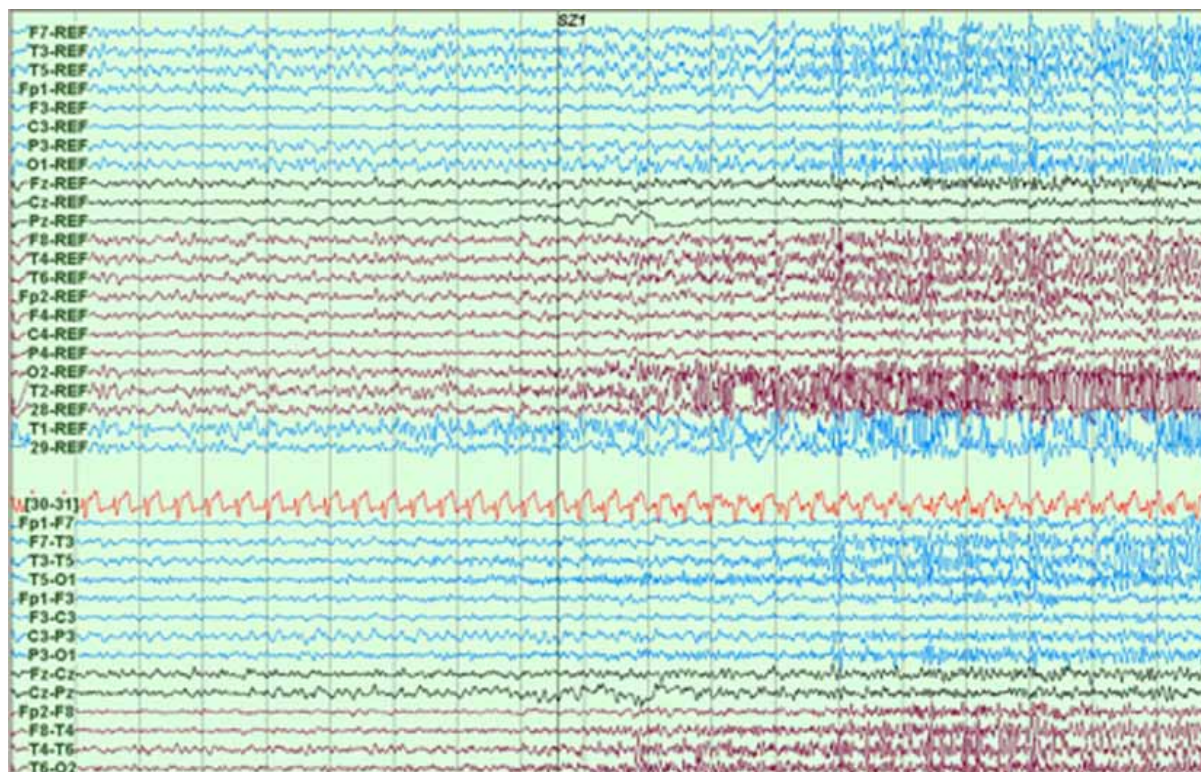
Η καταγραφή αυτή διήρκεσε 3 ημέρες κατά τις οποίες εμφανίσε 5 πανομοιότυπες κρίσεις, ως εξής:

Τη Δευτέρα 16/5/2011 και ώρα 17.59.53 **ενώ ο ασθενής κάθεται στο κρεβάτι κατεγράφη επεισόδιο διάρκειας 2 λεπτών και 7 δευτερολέπτων. Η κλινική έναρξη του επεισοδίου είναι τη χρονική στιγμή 17.59.53.** Ο ασθενής πατάει το κουμπί συμβάντος, συνεχίζει να μιλάει, παραμένει ακίνητος και στη συνέχεια ξαπλώνει. Σύσφιξη αριστεράς άκρας χείρας σε γροθιά, τονική έκταση αριστερού κάτω

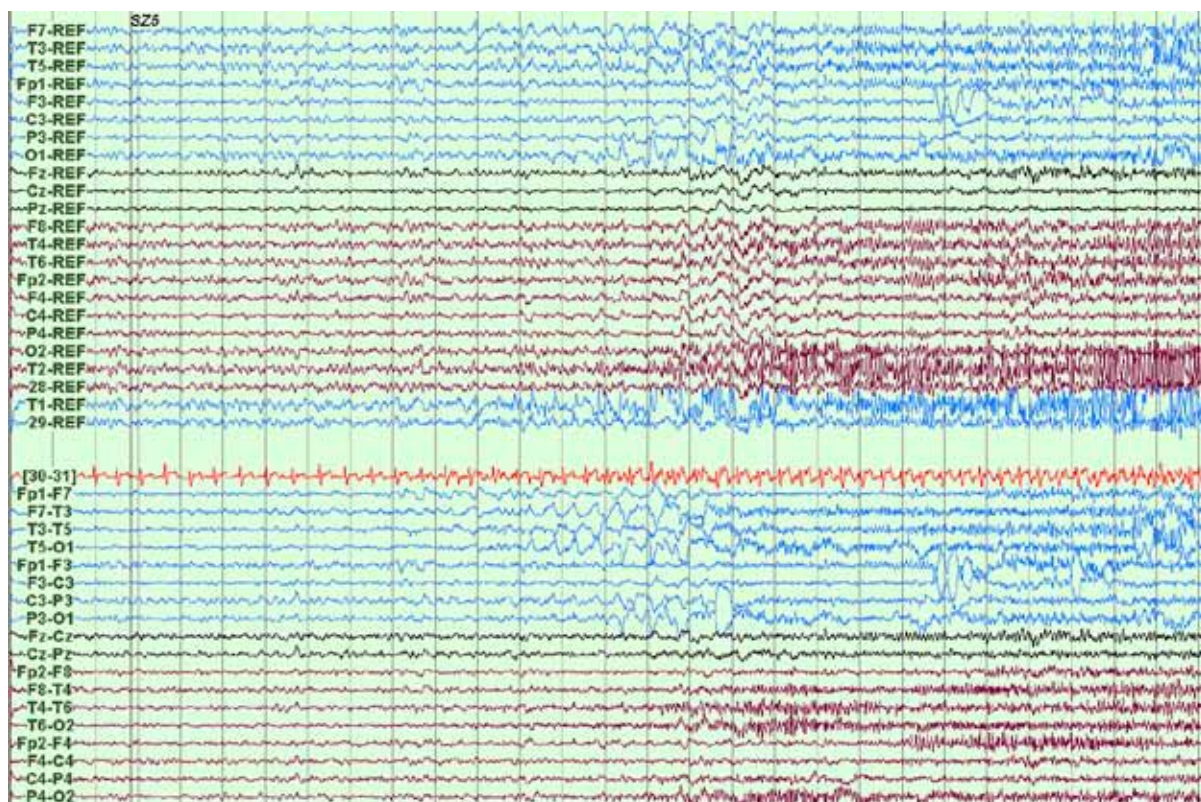
άρκου, κλόνος αριστερού άνω άκρου. Η κεφαλή είναι σε μέση θέση και υπερέκταση. Ακολουθεί έξω στροφή και κάμψη στον αγκώνα του δεξιού άνω άκρου και ανύψωση αριστερού άνω άκρου (στάση σημεί-

ου 4). Άρρυθμες κινήσεις αριστερού άνω άκρου και στη συνέχεια η κρίση γενικεύεται. Την χρονική στιγμή 18.02.02.600 η κρίση καταπαύει.

Οι υπόλοιπες τέσσερις κρίσεις είναι κλινικά πανο-



Εικόνα 5. 1η επιληπτική κρίση.



Εικόνα 6. 5η επιληπτική κρίση

μοιότητες, ενώ στην πέμπτη και τελευταία κρίση, ηλεκτροεγκεφαλογραφικά, η έναρξη είναι σαφέστερη δεξιά στις μετωπο-βρεγματο-κροταφικές περιοχές (εικόνα 6). Σε κάποια από τα επεισόδια κατά την έναρξη επαναλαμβάνει «το χέρι, το χέρι, το χέρι...»

Το μεσοκρικό διάγραμμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία όχι συχνών παροξυστικών αιχμηρών κυμάτων με αντίθεση φάσης στο ηλεκτρόδιο T4 (εικόνα 7). Στις μονοπολικές απαγωγές καταγράφονται σαφέστερα σε σειρές ικανού ύψους βραδέα και αιχμηρά κύματα με το μέγιστο στα ηλεκτρόδια F8, C4, T4, 28.

Τα συμπεράσματα του μη επεμβατικού προεχειρητικού ελέγχου

Από τον προεχειρητικό μη επεμβατικό έλεγχο προέκυψαν τα κάτωθι:

Αναγνωρίστηκε η επιληπτογόνος βλάβη.

Ο ασθενής εμφανίζει ένα μόνο τύπο κρίσεων.

Τα κλινικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα τοποθετούν την ζώνη επιληπτογένεσης σε στενή συνάφεια με την επιληπτογόνο βλάβη.(11)

Επεμβατικά ηλεκτρόδια για μακράς διάρκειας Ηλεκτροφλοιογράφημα.

Για τον ακριβή προσδιορισμό της περιοχής έναρξης

των επιληπτικών κρίσεων (pacemaker zone) και την λειτουργική χαρτογράφηση του φλοιού τοποθετήθηκαν σε 2^ο χρόνο ενδοκράνια πλέγματα ηλεκτροδίων και ο ασθενής οδηγήθηκε και πάλι σε μακράς διάρκειας καταγραφή ηλεκτροφλοιογραφήματος (12,13).

Τοποθετήθηκαν τα ηλεκτρόδια A,B,C με 10-32-16 σημεία καταγραφής αντίστοιχα. (Εικόνα 8).

– ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟ A, στο βάθος και κατά μήκος της κεντρικής αύλακας.

– ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟ B, επεκτείνεται από την πρόσθια κεντρική έλικα και έμπροσθεν.

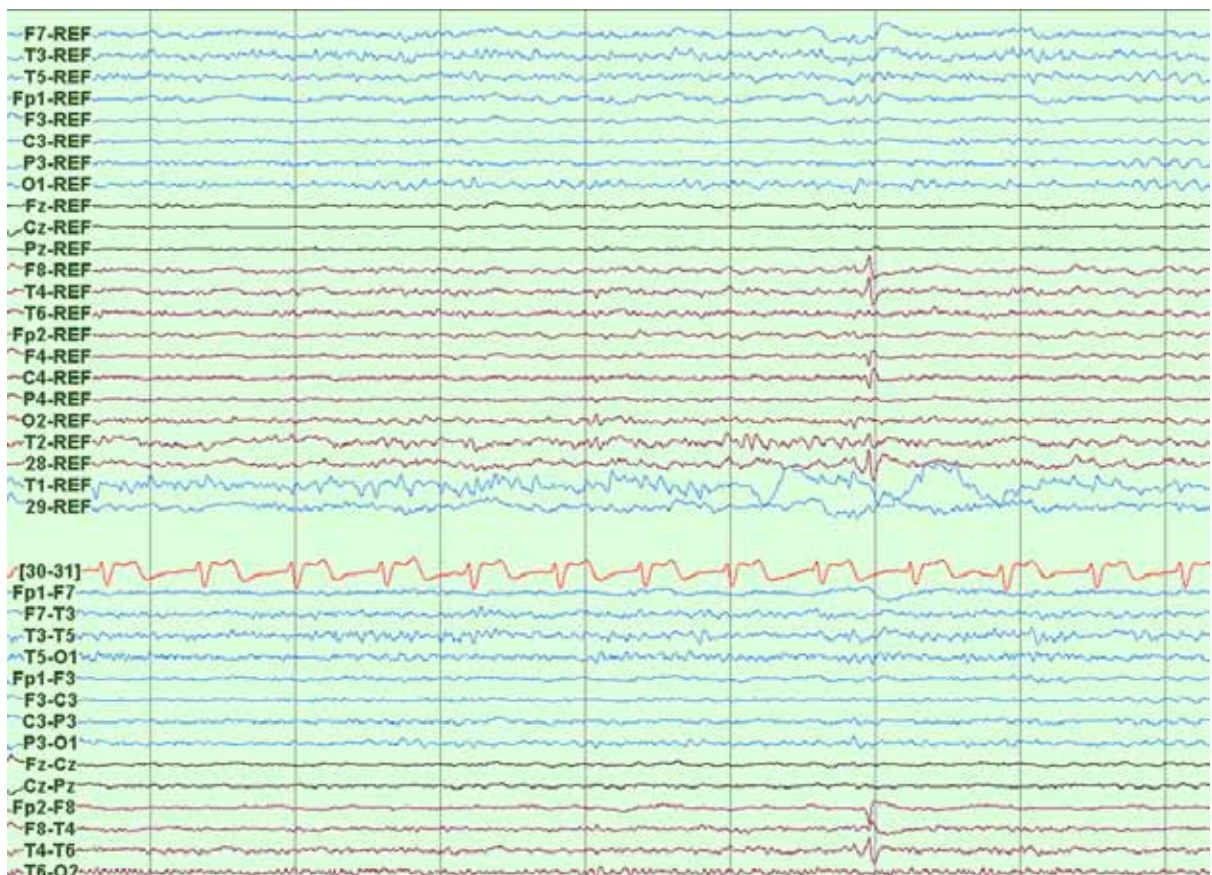
– ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΟ C, πλάγως πάνω στο ηλεκτρόδιο A, με αλληλεπικάλυψη στις θέσεις A15 και C 16.

Να σημειωθεί πως κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αποκαλύφθηκε έκτοπη γλωσσίδα εγκεφαλικού ιστού στο οπίσθιο χείλος της οπίσθιας κεντρικής έλικας δεξιά με, άγνωστο έως που, επέκταση εν τω βάθει. (εικόνα 9)

Σημειώθηκαν και καταγράφηκαν τρεις όμοιες επιληπτικές κρίσεις. Η ακριβής θέση έναρξης τους υποσημαίνεται στην εικόνα 10.

Φλοιοχαρτογράφηση μέσω φλοιϊκού ερεθισμού.

Στη συνέχεια έγινε φλοιϊκός ερεθισμός μέσω των ηλεκτροδίων καταγραφής. (εικόνα 11). Χρησιμοποιήθηκε εξωτερικός ερεθιστής Nibus. Η διέγερση γινό-



Εικόνα 7. Μεσοκρικό διάγραμμα.

ταν ανά ζεύγος γειτονικών ηλεκτροδίων πχ. A1-A2, A2-A3, A3-A4 κοκ., και περιελάμβανε το σύνολο των ηλεκτροδίων. Για κάθε ζεύγος η διέγερση ξεκινούσε με ρεύμα έντασης 2mA και διάρκεια διέγερσης 5 δευτερόλεπτα, και στη συνέχεια το ρεύμα αυξανόταν βαθμιαία έως τα 10mA που ήταν και το μέγιστο εφόσον βέβαια αυτό ήταν ανεκτό. Στον ασθενή ανατέθηκαν ηλεκτρικές και κινητικές δοκιμασίες που επιτελούνταν κάθε φορά που εφαρμόζονταν διέγερση έως ότου καλυφθεί το σύνολο των ηλεκτροδίων.

Από τα αποτελέσματα του φλοιϊκού ερεθισμού συνάγεται ότι η δυσπλαστική περιοχή περιλαμβάνεται στην πρωτογενή κινητική περιοχή για το άνω άκρο αφού η ηλεκτρική διέγερση της προκαλούσε πάρεση της κινητικότητας του αριστερού άνω άκρου κατά τον ερεθισμό της έστω και με ελάχιστη ένταση ερέθισμα (2mA). Επομένως καταρχήν η αφαίρεση της φλοιϊκής δυσπλασίας δεν φαινόταν δυνατή. Υπενθυμίζουμε ότι το γεγονός αυτό δεν διαπιστώθηκε με την λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία που έδειξε ότι η ενεργοποιούμενη κινητική περιοχή δεν περιελάμβανε την δυσπλασία.

Θα μπορούσε άραγε η ανασταλτική επίδραση του ηλεκτρικού ερεθισμού στην κινητική λειτουργία να οφείλεται σε διασπορά του ηλεκτρικού ερεθίσματος;

Θα ήταν δυνατόν να αφαιρεθεί η εξαιρετικά παθολογική (μακροσκοπικά τουλάχιστον) γλωσσίδα παθολογικού ιστού που ως ευρισκόμενη εν τω βάθει δεν ήταν δυνατόν να διεγερθεί με ακρίβεια;

Δεύτερη χειρουργική επέμβαση

Ο ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο για να αφαιρεθούν τα ηλεκτρόδια.

Προκειμένου να απαντηθούν τα ως άνω ερωτήματα επιχειρήθηκε εκ νέου εξατομικευμένη φλοιϊκή διέγερση με αφύπνιση του ασθενούς κατά τη διάρκεια

της επέμβασης. Επιβεβαιώθηκε η εμπλοκή της πρωτογενούς κινητικής περιοχής για την άκρα χείρα δεξιά στην επιληπτογόνο ζώνη.

Η διέγερση της παθολογικής νησίδας που ήταν βαθιά στην κεντρική αύλακα είχε σαν αποτέλεσμα ρυθμικές συγκλίσεις και διανοίξεις της άκρας χείρας.

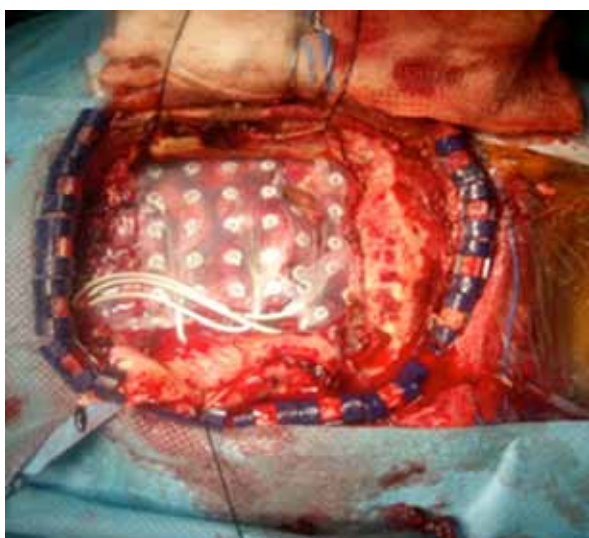
Ως εκ τούτου δεν επιχειρήθηκε καμία χειρουργική παρέμβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

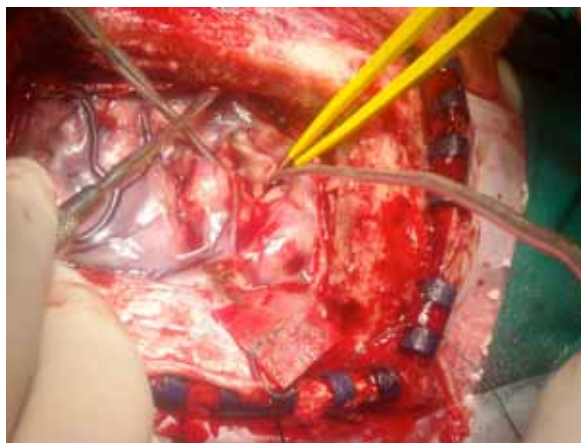
Αναμφίβολα η ιστορία των νευροεπισημών άλλαξε με την εισαγωγή των συγχρόνων μεθόδων νευροαπεικόνισης. Τόσο το θεωρητικό υπόβαθρο όσο και η διάγνωση αλληλά και θεραπευτική των νοσημάτων του νευρικού συστήματος (ΝΣ) βιώνουν εδώ και 25 περίπου χρόνια μια πραγματική επανάσταση που δεν δείχνει να κοπάζει αλληλά καθημερινά μας εκπλήσσει με καταπληκτικά επιτεύγματα (1).

Ο ενθουσιασμός από την εξέλιξη αυτή ενισχύεται από τις εντυπωσιακές είναι αλήθεια εικόνες περίπλοκων απεικονιστικών τεχνικών. Αυτός ο ενθουσιασμός σε συνδυασμό με την ευκολία με την οποία επιτελούνται το σύνολο σχεδόν των απεικονίσεων του ΝΣ και το ανώδυνο του χαρακτήρα τους, έχουν οδηγήσει όχι μόνο στην υπερβολική χρήση τους αλληλά ενίοτε και στην υπερβολική εμπιστοσύνη στα ευρήματά τους.

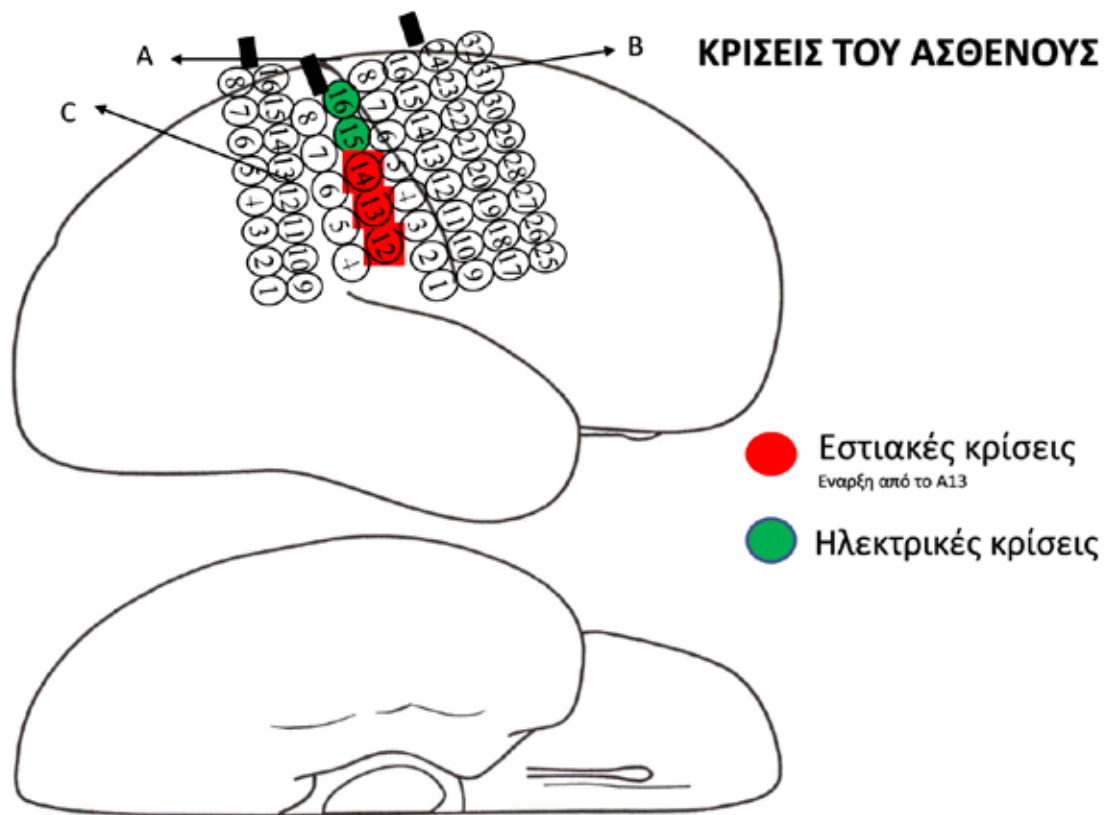
Όσον αφορά τώρα την χειρουργική αντιμετώπιση της ανθεκτικής στα φάρμακα επιληψίας, αυτή μπόρεσε να αναπτυχθεί και να καθιερωθεί ουσιαστικά και λόγω της εξέλιξης της νευροαπεικόνισης (2,3). Ο προεγχειρητικός έλεγχος που απαιτείται στη χειρουργική της επιληψίας περιλαμβάνει μια σειρά από διαγνωστικές και επιβεβαιωτικές δοκιμασίες όπως η μακράς διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ καταγραφή, η νευροψυχολογική εκτίμηση, η δοκιμασία WADA, οι εν τω βάθει καταγραφές, η λειτουργική χαρτογράφηση του φλοιού κλπ. (4). Πολλές από αυτές τις δοκιμασίες απαιτούν πολύ χρόνο, κόπο και δαπάνη, έχουν στοιχεία υποκειμενικότητας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων



Εικόνα 8. Το χειρουργικό πεδίο μετά την τοποθέτηση των ενδοκράνιων ηλεκτροδίων.



Εικόνα 9. Το άκρο της κίτρινης λαβίδας δείχνει την έκτοπη γλωσσίδα παθολογικού εγκεφαλικού ιστού.



Εικόνα 7. Μεσοκριτικό διάγραμμα.

τους, είναι επώδυνες και ενέχουν τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών.

Αυτοί είναι οι λόγοι που –πολύ σωστά κατ’ αρχάς– ξεκίνησαν οι διερευνητικές προσπάθειες ώστε τα μειονεκτήματα που αναφέρθηκαν να ξεπεραστούν μέσα από την χρήση ευφυών εφαρμογών του μαγνητικού συντονισμού αλλά και των άλλων μεθόδων νευροαπεικόνισης (SPECT, PET).

Ενίοτε όμως παρατηρήθηκε άσκοπη, υπερβολική και δαπανηρή χρήση διαφόρων εξεζητημένων μεθόδων, κατά παράβαση των κλινικών πρωτοκόλλων, χωρίς νόημα, χωρίς πρόσθετη κλινική πληροφορία. Επί πλέον υπήρξαν προτάσεις για την αντικατάσταση παλαιότερων τεκμηριωμένων διαγνωστικών διαδικασιών από νέες νευροαπεικονιστικές μεθόδους όχι απόλυτα τεκμηριωμένες για την αποτελεσματικότητά τους (5,6,7,8)

Προς αποφυγήν παρεξηγήσεων: Κανείς δεν μπορεί να σταματήσει την πρόοδο, ούτε να κλείσει τα μάτια στη κοσμογονική εξέλιξη της νευροαπεικόνισης. Μακάρι να υποκαταστήσει ό,τι επικίνδυνο, επώδυνο, ασαφές ή επισφαλές διαγνωστικό μέσο υπάρχει. Μέχρι τότε όμως θα πρέπει να σεβόμαστε τη κλινική πρακτική, την ιατρική βάση αποδείξεων, την κοινή λογική και τα όρια των διαγνωστικών μας εργαλείων (7,9)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

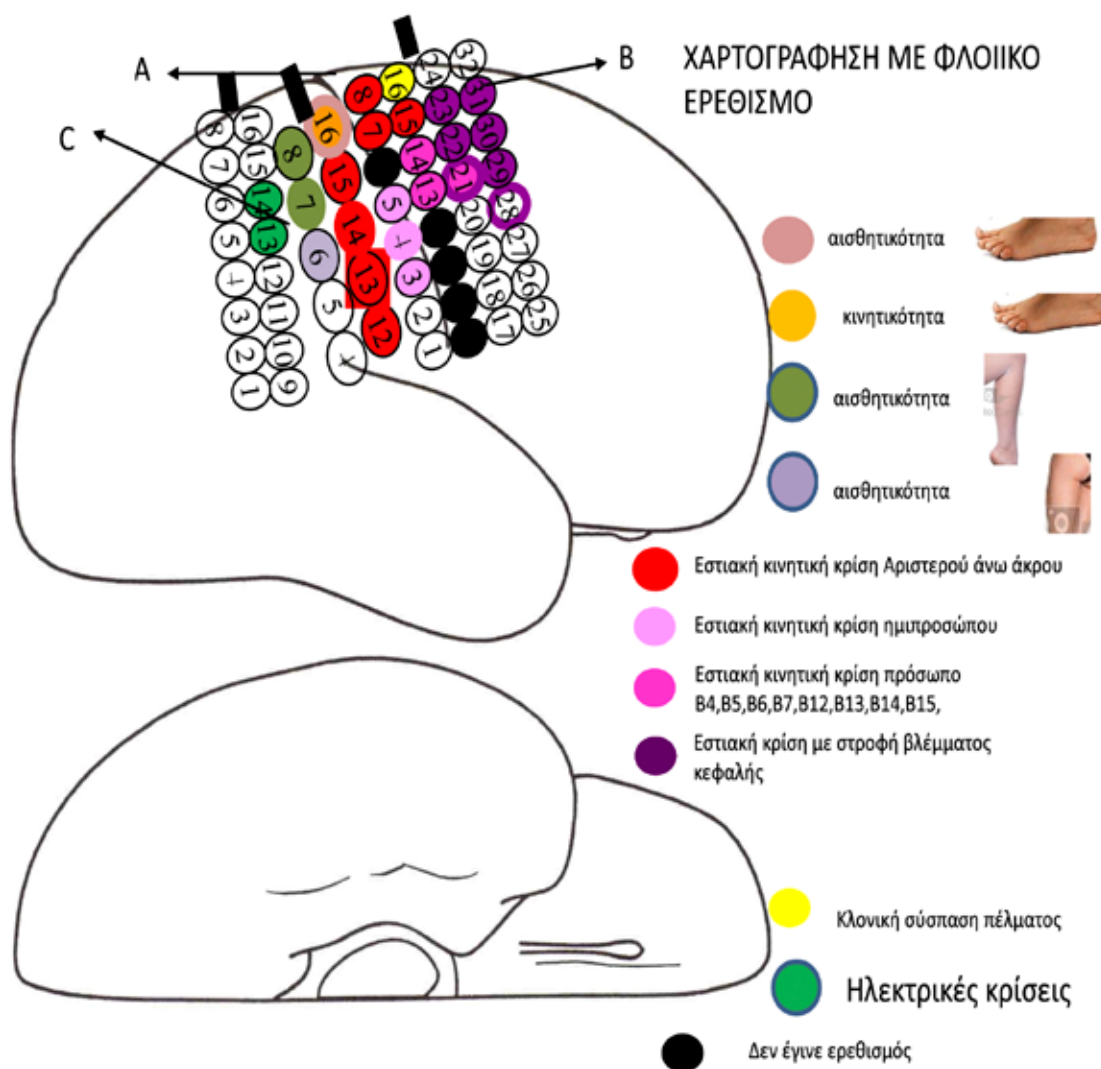
Το αρχικό συμπέρασμα από την μελέτη αποκλειστικά της f MRI ήταν η βλάβη και η πρωτογενής κινητική περιοχή για το χέρι ήταν διακριτές περιοχές. Η άμεση φλοιϊκή διέγερση απέδειξε ότι η περιοχή βλάβης περιέχεται στην πρωτογενή κινητική περιοχή.

Τα ευρήματα των λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων θα πρέπει να επιβεβαιώνονται και με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

Η λειτουργική MRI εγκεφάλου ενδέχεται να δίδει σημαντικές πληροφορίες στον προεγχειρητικό σχεδιασμό ενός χειρουργείου εξωκροταφικής επιληψίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα πρέπει η όποια απόφαση να στηρίζεται κυρίως σε νευροφυσιολογικά δεδομένα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abraham T, Feng Evolution of brain imaging instrumentation J Semin Nucl Med. 2011 May;41(3):202-19.
2. Foldvary N, Bingaman WE, Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy. Neurol Clin. 2001 May;19(2):491-515
3. Richardson M. Update on neuroimaging in epilepsy. Expert Rev Neurother. 2010 Jun;10(6):961-73



Εικόνα 11. Αποτελέσματα χαρτογράφησης του φλοιού μέσω ηλεκτρικής διέγερσης.

- Roper SN Surgical treatment of the extratemporal epilepsies. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:69-74.
- Paolicchi JM. Is the Wada test still relevant? Yes. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):838-40.
- Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Evidence-based practice: a reevaluation of the intracarotid amobarbital procedure (Wada test). *Arch Neurol*. 2008 Jun; 65(6):841-5.
- Roach ES. Localizing cortical function is occasionally impossible. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):845-6.
- Binder JR. fMRI could in Principle replace the Wada test. In *Epilepsy Surgery* (eds Miller J and Silbergeld D), Taylor and Francis, New York, 2006. Pp 342-343.
- Engel J Jr. When is imaging enough? *Epileptic Disord*. 1999 Dec;1(4):249-53.
- Benbadis SR. Evaluation for surgical treatment of partial epilepsy: an overview. *Wis Med J*. 1995;94(9):500-4. Review
- Foldvary N, Lee N, Thwaites G, Mascha E, Hammel J, Kim H, Friedman AH, Radtke RA Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):757-63
- van Veelen CW, Debets RM, van Huffelen AC, van Emde Boas W, Binnie CD, Storm van Leeuwen W, Velis DN, van Dieren A. Combined use of subdural and intracerebral electrodes in preoperative evaluation of epilepsy. *Neurosurgery*. 1990 Jan; 26(1):93-101
- Zumsteg D, Wieser HG. Presurgical evaluation: current role of invasive EEG. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 3:555-60.

δραστηριότητες συνεργατικό βιβλίο

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

**11^ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Σάββατο 26 Μαΐου 2012**

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

Θέμα: «Η χειρουργική της επιληψίας»

Συντονιστές:

Α. Καρλοβασίτου, Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ.

Κ. Σιτζόγλου, Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής

Νευροφυσιολογίας Ψ.Ν.Θ.

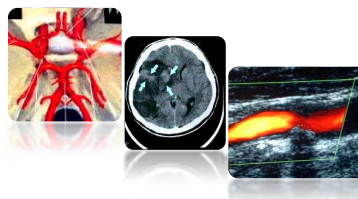
- 09.30 **Η δομή της προεγχειρητικής εκτίμησης**
*Σ. Γκατζώνης, Επίκουρος Καθηγητής,
Μονάδα Επιληψίας, Νευροχειρουργική
Κλινική Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών*
- 10.10 **Κατηγορίες Χειρουργικών υποψηφίων
και Μετεγχειρητική έκβαση**
*Κ. Γαργάνης, Υπεύθυνος Μονάδας Επιληψίας και Καταγραφής
Κρίσεων Κλινική «Αγ. Λούκας»*
- 10.50 **Διάλειμμα - Καφές**
- 11.20 **Χειρουργικές τεχνικές στην αντιμετώπιση
της εστιακής επιληψίας**
*Β. Ζούντας, Νευροχειρουργός,
Κλινική «Αγ. Λουκάς», Θεσσαλονίκη*

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

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ
 ΕΤΑΙΡΕΙΑ
 

 1ο ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ Ε.Ν.Ε.
 1st SUMMER SCHOOL
 

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ-
 ΝΕΥΡΟΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ**
24-29 ΙΟΥΝΙΟΥ 2012 - ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ
*Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης-
 Alexander Beach Hotel & Convention Center*

ΜΟΡΙΟΔΟΤΗΣΗ UEMS-EACCME CREDITS = 25
ΜΗΝΥΜΑ ΔΣ ΕΝΕ

Η Ε.Ν.Ε. στα πλαίσια της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης αποφάσισε την διοργάνωση θερινών σχολείων ξεκινώντας από το φετινό καλοκαίρι, με στόχο την πρακτική άσκηση σε αντικείμενα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, στα πρότυπα της διοργάνωσης αντίστοιχων “summer school” του εξωτερικού.

Το 1^ο θερινό σχολείο της ΕΝΕ αφορά το Οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Στόχος είναι μία διαδραστική εκπαίδευση εστιασμένη σε πρακτικά θέματα κλινικής εκτίμησης, εργαστηριακής διερεύνησης και θεραπευτικών επιλογών.

Το σχολείο θα πραγματοποιηθεί στην Αλεξανδρούπολη από 24-29 Ιουνίου 2012. Κάθε εκπαιδευτική ημέρα θα περιλαμβάνει θεωρητικό πρόγραμμα, πρακτική εξάσκηση και ζωντανή παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο διαγνωστικών εξετάσεων καθώς και εκπαίδευση με διαδραστικά ηλεκτρονικά μέσα.

Καλή παρακολούθηση.

ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΝΕ

Πρόεδρος: Ν. Αρτέμης
 Αντιπρόεδρος: Κ. Σιτζόγλου
 Γ.Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας
 Ταμίας: Α. Αβραμίδης
 Μέλη: Ι. Ευδοκίμης
 Κ. Κυλιτηρέας
 Ν. Τριανταφύλλου

Γραμματεία - πληροφορίες:
 Γ. Τυγκάρκη
 Τηλ.: 210 7247056
 Fax: 210 7247556
 email: info@enee.gr

Τοπική Οργανωτική Επιτροπή- εκπαιδευτές-ομιλητές

Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ
 Διευθύντρια: Χ. Πιπερίδου, Καθηγήτρια Νευρολογίας ΔΠΘ
 Ι. Ηλιόπουλος, Αν Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ
 Κ. Βαδικόλιας, Επικ Καθηγητής Νευρολογίας ΔΠΘ
 Γ. Τσιβγούλης, Λέκτορας Νευρολογίας ΔΠΘ

Με τη συνεργασία του:
 Ακτινολογικού Εργαστηρίου ΔΠΘ
 Διευθυντής: Π. Πρασόπουλος, Καθηγητής Ακτινολογίας ΔΠΘ
 Π. Αργυροπούλου, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΓΠΝΑ
 Μ. Μαντατζής, Λέκτορας Ακτινολογίας ΔΠΘ

Με τη συμμετοχή των:
 Μ. Λαζαρίδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής ΔΠΘ
 Χ. Αντώνη, Επικ Καθηγητής Παθολογίας ΔΠΘ
 Γ. Χαλικιάς, Λέκτορας Καρδιολογίας ΔΠΘ
 Δ. Ματζάρης, Λέκτορας Ν 407, ΔΠΘ

Αίθουσες: - Alexander beach hotel & convention center, Alexandroupolis
 - Αίθουσα εκπαίδευσης Νευρολογικής Κλινικής ΔΠΘ, κτίριο 3, 2^{ος} όροφος ΠΓΝΑ/αμφιθέατρο ΠΓΝΑ
 - Αίθουσα εκπαίδευσης Ακτινολογικού Εργαστηρίου, Ισόγειο κτίριο 1, ΠΓΝΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Κυριακή 24/6/2012

Αφίξεις- τακτοποίηση στο ξενοδοχείο

19.00 Welcome reception
 19.30 Εισαγωγική Διάλεξη : Ιστορική εξέλιξη στην αντιμετώπιση του ΑΕΕ
 Ν. Αρτέμης
 20.00 Παρουσίαση προγράμματος, τρόπου εργασίας
 Καθορισμός ομάδων εργασίας

Convention Center – Alexander Beach Hotel

Δευτέρα 25/6/2012 (αίθουσα ξενοδοχείου)

09.30- 11.30 ΘΕΩΡΙΑ 1
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ –ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
 09.30 -10.00 Βασικές αρχές στη διάγνωση & Εντοπιστική
 Ι Ηλιόπουλος
 10.00 – 10.30 Διαφορική διάγνωση οξέος ΑΕΕ
 Ι Ηλιόπουλος
11.30-12.00 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ - ΚΑΦΕ
12.00-14.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 1
ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ- ΤΕΣΤ –ΠΡΑΚΤΙΚΗ- VIDEO-εξάσκηση
 12.00-12.30 Εξοικείωση με το σύστημα διαδραστικής συμμετοχής – test events
 Κ Βαδικόλιας
 12.30-13.00 Συμπτωματολογία οξέος ΑΕΕ
 Κ Βαδικόλιας
 13.00-14.30 Κλίμακες εκτίμησης .
 Παρουσίαση – βίντεο.
 Διαδραστική (interactive) εξάσκηση
 Κ Βαδικόλιας – Δ Ματζάρης
14.30-15.00 ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ
15.00-16.00 ΘΕΩΡΙΑ 2
ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
 15.00-15.30 Η Έννοια και παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης
 Χ Αντώνη
 15.30-16.00 Έχει θέση η επιθετική αγωγή με στατίνες στην οξεία φάση του ΑΕΕ?
 Χ Αντώνη
 16.00- **ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Τρίτη 26/6/2012 (αίθουσα ξενοδοχείου)

- 09.30-11.30 ΘΕΩΡΙΑ 3**
Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΟ ΤΕΠ – ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ- ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ
 09.30-10.30 Ο Ασθενής στο ΤΕΠ –πρώτες ενέργειες-Ρύθμιση της ΑΠ στο ΤΕΠ, Λίστα ελέγχου ενεργειών σε ασθενή υποψήφιο για θρομβόλυση
 Γ Τσιβγούλης
 11.00-11.30 Καρδιά και οξύ ΑΕΕ
 Γ Χαλικιάς
- 11.30-12.00 **ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ- ΚΑΦΕΣ**
- 12.00-14.00 ΘΕΩΡΙΑ 4**
ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ
 12.00-12.45 Από την θεωρία στην πράξη –I/ Ενδείξεις – Αντενδείξεις
 Γ Τσιβγούλης
 13.00-13.45 Από την θεωρία στην πράξη –II/ Πρακτικά θέματα –ειδικές εφαρμογές
 Γ Τσιβγούλης
- 14.00-15.00 ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ**
15.00-16.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 2
 e-εφαρμογές – υπολογισμός δόσεων
 Κ Βαδικόλιας – Γ Τσιβγούλης – Δ Ματζάρης
- 16.00- ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΧΡΟΝΟΣ**

Τετάρτη 27/6/2012 (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο* - αίθουσα Ακτινολογικού Εργ.)
 09.00- Αναχώρηση από το ξενοδοχείο

Πρόγραμμα σε συνεργασία με το Εργαστήριο Ακτινολογίας ΔΠΘ

- 10.15-10.45 ΘΕΩΡΙΑ 5**
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΕΕ – Μέθοδοι απεικόνισης & ευρήματα
 Β Αργυροπούλου
- 11.00-12.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 3**
 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ –ΕΝΕΡΓΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ
 Π Αργυροπούλου –Μ Μαντατζής
- 12.00-12.30 ΔΙΑΛΛΕΙΜΑ
- 12.30-13.30 **ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 4**
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΨΗΦΙΑΚΗΣ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑΣ – ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ*
 (κυκλική εναλλαγή συμμετεχόντων ανά ομάδες – υποομάδες)
 Μ Μαντατζής
- 14.00-15.00 **ΘΕΩΡΙΑ 5- ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 5**
 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ –ΒΙΝΤΕΟ
 Μ Μαντατζής
- 15.30 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΤΟ ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ – ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ

Το πρόγραμμα μπορεί να μεταβληθεί – επιμηνυνθεί ανάλογα της πραγματικής κατάστασης (διάρκεια εξέτασης, τυχόν επεμβατικής αντιμετώπισης κλπ)

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Πέμπτη 28/6/2012 (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο*- αίθουσα Νευρολογικής Κλιν.) -1

09.30-10.30 ΘΕΩΡΙΑ 6

ΝΕΥΡΟΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ –ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ –ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΕΕ

09.30-10.00 Βασικές αρχές, τεχνικές & εφαρμογές στο οξύ ΑΕΕ – εξωκράνιο υπερηχογράφημα
I Ηλιόπουλος

10.00-10.30 Βασικές αρχές, τεχνικές & εφαρμογές στο οξύ ΑΕΕ- διακρανικό υπερηχογράφημα
Κ Βαδικόλιας

10.30-12.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 6

Παρουσίαση περιστατικών - “Hands-On” ΕΝΕΡΓΟΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

10.30-12.00 Παρουσίαση περιστατικών – βίντεο - υπερηχογραφικές καταγραφές

Γ Τσιβγούλης
Σχολιασμός: Ν Αρτέμης

12.00-12.30 Η μελέτη της φλεβικής κυκλοφορίας εξωκράνια και ενδοκράνια
Γ Τσιβγούλης

ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

Πέμπτη 28/6/2012 (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο*- αίθουσα Νευρολογικής Κλιν.) - 2

13.00-15.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 7

Hands-on ζωντανή άσκηση σε υπερηχογραφικά μηχανήματα

(ανά ομάδες παρακολούθηση και διενέργεια εξετάσεων)

ΖΩΝΤΑΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΧΡΟΝΟ TCD-BUBBLE STUDY

Εξωκράνιο Υπερηχογράφημα

Γ Τσιβγούλης (ομάδα Α1) 13.00-13.45

I. Ηλιόπουλος (ομάδα Α2) 13.45-14.30

Ενδοκράνιο Υπερηχογράφημα

Κ Βαδικόλιας (ομάδα Α2) 13.00-13.45

Γ Τσιβγούλης (ομάδα Α1) 13.45-15.00

15.00 ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΤΟ ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ – ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ

16.00-17.30 ΘΕΩΡΙΑ 7 (αίθουσα ξενοδοχείου)

16.00-16.30 STROKE UNITS –Οργάνωση, όφελος

Γ Τσιβγούλης

16.30-17.30 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ GUIDELINES

16.30-17.00 - ΟΞΥ ΑΕΕ

Γ Τσιβγούλης

17.00-17.30 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

α. Αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ/Νόσος μικρών αγγείων

I Ηλιόπουλος

17.30-18.00 Β. Καρδιοεμβολικό ΑΕΕ

Κ Βαδικόλιας

Παρασκευή 29/6/2012 (αίθουσα ξενοδοχείου)

09.30- 10.00 ΘΕΩΡΙΑ 8

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΜΕΣΗΣ ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ, ΥΠΑΡΧΟΥΝ?

M Λαζαρίδης

10.30-12.00 ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ 8

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ-ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΓΝΩΣΕΩΝ “ΑΕΕ-BOWL” (δοκιμασία ερωτήσεων πολλαπλής επιλογής ανά ομάδες)

12.00- **ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΑΝΑΧΩΡΗΣΗ**

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

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

A) ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΤΟΥ ΜΗΝΑ

Τετάρτη 13 Ιουνίου 2012, ώρα 5-8 μ.μ

Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS, Μιχαλακοπούλου 50

Παρουσίαση: Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών - «Αιγινήτειο Νοσοκομείο»

B) ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Τρίτη 19 Ιουνίου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Ξενοδοχείο CROWNE PLAZA ATHENS, Μιχαλακοπούλου 50

«Διαφορική διάγνωση κρίσεων απώλειας συνειδήσεως»

Συντονιστής: Τ. Πιπερίδου

Ομιλητές: Σ. Γκατζώνης «Επιληπτική κρίση»

Θ. Θωμαΐδης «Απώλεια συνειδήσεως οφειλόμενη σε διαταραχή του αυτόνομου Ν.Σ.»

Α. Δημητρακόπουλος «Κρίσεις απώλειας συνειδήσεως οφειλόμενες σε μεταβολικά αίτια»

Α. Αναστασάκης «Καρδιογενή αίτια κρίσεων απώλειας συνειδήσεως.»

Γ) Η συνάντηση 1ος ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

Παρασκευή 29 Ιουνίου 2012, ώρα 5-8 μ.μ.

Αμφιθέατρο Αιγινήτειου Νοσοκομείου

Θέμα: «ΕΝΥ»

Ομιλητές: Χ. Νικολάου

Σ. Χατζηπαναγιώτου

Φ. Μπουφίδου

Μ. Μιχαλοπούλου

Εκ της Α' Νευρολογικής Κλινικής



Topics

- [I. ENS Represented at the AAN Annual Meeting in New Orleans](#)
- [II. Invitation to Attend Subcommittee Meetings in Prague](#)
- [III. Satellite Symposia at the 22nd Meeting of the ENS](#)
- [IV. Preliminary Programme of the 22nd ENS Meeting in Prague Now Online](#)
- [V. Register Now for the ENS Prague Meeting](#)
- [VI. Book Low-Priced Flight to Prague Meeting Online via an ENS Website](#)
- [VII. ENS Fellowship Stipends 2013: 1st Deadline 17 May 2012!](#)

Neurology: Learning, knowledge, progress and the future

I. ENS Represented at the AAN Annual Meeting in New Orleans

The Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN) took place in New Orleans, Louisiana on 24-28th April 2012. During this important occasion, the ENS was well represented by a booth. One of its tasks was to communicate that the ENS/AAN Joint Membership Programme will continue as established. Moreover, for the first time since their mutual declaration to form a European Academy of Neurology (EAN) in 2014, the European Neurological Society (ENS) and the European Federation of Neurological Societies (EFNS) took the opportunity of this AAN gathering to promote together their respective future annual meetings, as well as their intention to establish a joint European Academy. [More B»](#)
[Top](#)

II. Invitation to Attend Subcommittee Meetings in Prague

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

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

Dear participant of the ENS 2012

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

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

[Top](#)

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

The Preliminary Programme, and Abstract Submission Procedure, for the Twenty-second Meeting of the European Neurological Society, which is scheduled to take place in Prague, Czech Republic, 9-12 June 2012, is now available on the ENS website. Refer to www.ensinfo.org; then click ENS Congresses, followed by Next Congress and [ENS Meeting 2012](#). Online registration is also available on this website. For information on the venue of the 22nd Meeting which is *Prague Congress Centre*, Prague, Czech Republic; please refer to www.kcp.cz.



[Top](#)

V. Register Now for the ENS Prague Meeting

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

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

[Top](#)

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

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

www.congrex.ch/ens2012, click [Flight](#).

[Top](#)

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

A research opportunity is waiting to be taken if you have an experimental or clinical project in neurology of your own design, and would like to carry it out during the year 2013. Capitalise on this unique chance by applying for a scholarship granted by the programme *ENS Fellowship*

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Stipends 2013. The first deadline for application is **17 May 2012**, so act now if you want to meet it! [More B»](#)

[Top](#)

Editor

Dr. Clay E. Reilly
Gstaltenrainweg 73
CH-4125 Riehen
Switzerland
E-mail: cer@datanetworks.ch

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

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

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2012

E-mail: drodakopoulos@voyagertravel.gr
www.voyagertravel.gr

• **3rd – 6th May, 2012**

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

Berlin, Germany
 E-mail: dnuriel@kenes.com
<http://www2.kenes.com>

• **9th-12th May, 2012**

7th BALTIC CONGRESS OF NEUROLOGY – BALCONE

Tartu, Estonia
 E-mail: info@lapub.ee
<http://www.balcone2012.ee>

• **10th-13th May, 2012**

EFNS ACADEMY – SPRING SCHOOL FOR YOUNG NEUROLOGISTS

Stare Splavy
<http://www.efns.org>

• **15th – 18th May, 2012**

17 INTERNATIONAL A.P.P.A.C CONGRESS

Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children
 Hotel Hilton, Athens
www.appac.gr

• **16th -19th May, 2012**

WCNR 2012

Melbourn, Australia
<http://www.dccconferences.com.au/wcncr2012>

• **16-19 Μαΐου 2012**

38ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Hilton, Αθήνα
 Τηλ: 2107211845
 Fax: 2107243161
www.mednet.gr

• **18-20 Μαΐου 2012**

7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Grand Hotel Palace
 Θεσσαλονίκη
 Voyager Complete Travel Services

• **22nd -25th May, 2012**

EUROPEAN STROKE CONFERENCE

Lisbon, Portugal
 Congress Secretariat
 ESC 2012
 c/o Congrex Switzerland Ltd
 Peter-Merian- Strasse 80
 PO Box 4002 Basel, Switzerland
 Tel: + 41 61 686 77 11
 Fax: + 41 61 686 77 88
 E-mail: esc@congrex.com
www.eurostroke.eu

• **28th May - 1st June, 2012**

18th EUROPEAN CONGRESS OF PHYSICAL & REHABILITATION MEDICINE

Thessaloniki, Greece, Congress Secretariat
 Goldair Congress
www.congress.goldair.gr

• **30rd May - 2nd June 2012**

EFNS REGIONAL TEACHING COURSE IN IASI

Iasi, Romania
<http://www.efns.org/Regional-Teaching-Course-iasi-2012.723.0.html>

• **31st May – 1st June, 2012**

3rd INTERNATIONAL CONFERENCE

ADVANCES IN CLINICAL NEUROIMMUNOLOGY
 Vienna, Austria
www.acn2012.eu

• **7th-9th June, 2012**

44th INTERNATIONAL DANUBE NEUROLOGY SYMPOSIUM

Szeged, Hungary
<http://www.congress-service.hu/2012/danube>

• **9th-12th June, 2012**

**ENS 2012
 22nd MEETING OF THE EUROPEAN NEUROLOGICAL SOCIETY**

Prague, Czech Republic
<http://www.congrex.ch>

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

- **17th – 21st June, 2012**
16th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS
 Dublin, Ireland
<http://www.mdscongress2012.org>
- **21st-23rd June, 2012**
1st AFRICAN EPILEPSY CONGRESS
 Nairobi, Congress Secretariat, ILAE/IBE
 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland
 Tel: +353-1-2056720, Fax: +353-1-2056156
 Email : nairobi@epilepsycongress.org
<http://epilepsynairobi2012.org/awards/awards.html>
- **29th June-2nd July, 2012**
ISRAELI-GREEK NEUROIMMUNOLOGICAL MEETING
 Porto Carras
 Chalkidiki
 Idan Hadash
 Tel: 03-5639518
 Fax: 03-5639595
- **8th – 13th July, 2012**
THE 6th BALTIC SEA SUMMER SCHOOL ON EPILEPSY
 Rostock, Germany
<http://www.epilepsiestiftung-wolf.de/7.html>
- **14th – 18th July, 2012**
8th FEDERATION OF EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES (FENS) FORUM OF NEUROSCIENCE
 Barcelona, Spain
<http://www.fens.2012.neurosciences.asso.fr/index.php>
- **27th August-1st September, 2012**
10th WORLD CONGRESS ON SLEEP APNEA
 Rome, Italy, E-mail:mario.fabiani@uniroma1.it
<http://www.wcsaroma2012.com>
- **29th August -1st September, 2012**
1st PAN-SLAVIC CONGRESS OF CHILD NEUROLOGY
 Ljubljana, Slovenia
- **4th - 8th September, 2012**
21st CONGRESS OF THE EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY
 Paris, France
<http://www.congex.ch/esrs2012.html>
- **6th - 9th September, 2012**
10th MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NEUROONCOLOGY
 Marseille, France
 E-mail: eano2012@medacad.org
- **8th -11th September, 2012**
16th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES
 Stockholm, Sweden
 E-mail: headoffice@efns.org
<http://www.efn.org/efns2012>
- **20th –23rd September, 2012**
3rd EUROPEAN HEADACHE AND MIGRAINE TRUST INTERNATIONAL CONGRESS 2012
 London, UK
<http://www.ehmtic2012.com>
- **30rd September – 4th October, 2012**
10th EUROPEAN CONGRESS ON EPILEPTOLOGY
 London
<http://www.epilepsylondon2012.org/>
- **10th -13th October, 2012**
8th WORLD STROKE CONGRESS
 Brazil
www.stroke-congress.com
- **10th -13th October, 2012**
28th ECTRIMS CONGRESS
 Lyon, France
 ECTRIMS Secretariat
 Peter Merian-Strasse 80
 CH-4002 Basel
 Switzerland
 E-mail: secretariat@ectrims.eu
<http://www.ectrims.eu/conferences.htm>
- **19-21 Οκτωβρίου, 2012**
3ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
 Άγιος Νικόλαος, Κρήτη
 Ξενοδοχείο Daios Hotel
 One to one

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Tn̄: 2107254383
Fax: 2107254386
E-mail: knika@ath.forthnet.gr

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

Montreal, Canada
Tel: + 8602425450
Fax: + 8003311389
<http://www.aapl.org/contact.htm>

• **1-4 Νοεμβρίου 2012**
XII NEYPOMESZOΓEIAKO ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Coral Beach, Πάφος
E-mail: neuromed2012@cing.ac.cy
<http://www.cing.ac.cy/neuromed2012>

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

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

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

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

2013

• **11th – 14th April, 2013**
CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)

Istanbul, Turkey
www.comtecmed.com/cony

• **18-20 April, 2013**
28th INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE

Taipei, www.adi2013.org

• **16th -23rd May, 2013**
65th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY

San Diego
www.aan.com

• **28th –31st May, 2013**
EUROPEAN STROKE CONFERENCE

Lisbon, Portugal
www.eurostroke.org

• **8th – 11th June, 2013**
EUROPEAN NEUROLOGICAL SOCIETY

Barcelona, Spain
www.ensinfo.org

• **16th – 20th June, 2013**
17th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS

Sydney, Australia
www.movementdisorders.org/congress

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

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

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

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

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

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

2014

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

Istanbul, Turkey