

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2015

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@jneurology.gr

## Περιεχόμενα

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόγλιος  
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυλιντηρέας  
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης  
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ  
Μέλη: Ν. Αρτέμης  
Κ. Βουμβουράκης  
Ν. Τριανταφύλλου

### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόγλιος - Γ. Τσιβγούλης

### ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Β. Κιμισκίδης  
Γ. Ρούντολφ  
Ε. Δαρδιώτης  
Γ. Δερετζή

### ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τηγκαράκη - Μ. Συντροφιού

### ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Δ. Μαντζάρης

### ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
Διεύθυνση: Αἰκμάνος 10,  
Αθήνα ΤΚ 11528

### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

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

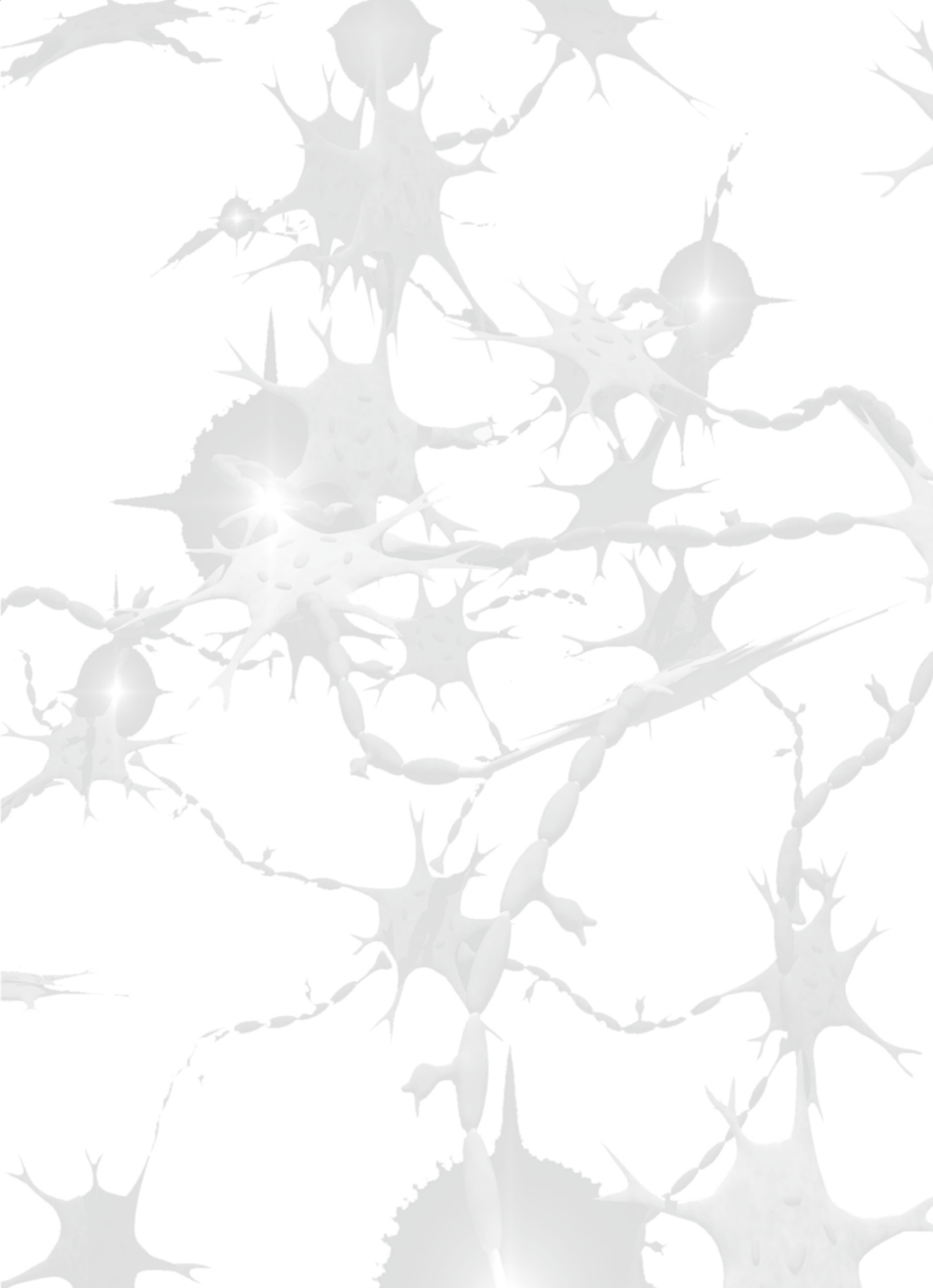
### ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159ISSN 1106 - 3106

### ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ  
ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ: Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ  
ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ SITS-ISTR  
*Τσιβγούλης Γ., Ρουσσοπούλου Α., Ταβερναράκης Α., Βαδικόγλιος Κ.,  
Γρύλλια Μ., Δαρδιώτης Ε., Καραπαναγιωτίδης Θ., Παπαγεωργίου Σ.,  
Γιαννόπουλος Σ., Κομνός Α., Εηλιούδη Ι., Ηλιόπουλος Ι., Σταμπούλης Ε.,  
Βουμβουράκης Κ., Καρακώστας Δ., Rudolf J.* 6
- ▲ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ  
*Μηρέζα Μ., Κούτσας Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ.* 14
- ▲ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΙΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ  
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ  
*Κορός Χ., Παπαγεωργίου Σ.Γ.* 21
- ▲ ΟΠΙΣΘΙΑ ΦΛΟΪΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ  
*Παπαδόπουλος Γ., Ιωαννίδης Π., Κωνσταντινοπούλου Ε., Καρακώστας Δ.* 28



# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 24:5 September - October 2015

## Official Journal of the Hellenic Neurological Society

10, Alkmanos str., Athens

Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@jneurology.gr

e-submission: submission@jneurology.gr

### HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias  
Vice President: K. Kilintireas  
Gen Secretary: T. Avramidis  
Treasurer: J. Rudolf  
Members: N. Artemis  
K. Voumvourakis  
N. Triantafyllou

### EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

### CO-EDITORS

V. Kimiskidis  
J. Rudolf  
E. Dardiotis  
G. Deretzi

### HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

### TECHNICAL ASSIST - ON LINE EDITION

D. Mantzaris

### OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY  
10 Alkmanos str, Athens  
11528 - Greece

### PRODUCTION - PRINTED EDITION

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

### SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

## Contents

### ARTICLES

- ▲ EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: THE EXPERIENCE IN GREECE  
*Tsivgoulis G., Roussopoulou A., Tavernarakis A., Vadikolias K., Gryllia M., Dardiotis E., Karapanagiotidis T., Papageorgiou S., Giannopoulos S., Komnos A., Elloul I., Heliopoulos I., Stamboulis E., Voumvourakis K., Karakostas D., Rudolph J.* 6
- ▲ APPROACHING THE PATIENT WITH CHOREA  
*Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M.* 14
- ▲ COGNITIVE IMPAIRMENT FOLLOWING ANTICANCER CHEMOTHERAPY. A REVIEW  
*Koros C., Papageorgiou S.G.* 21
- ▲ POSTERIOR CORTICAL ATROPHY  
*Papadopoulos G., Ioannidis P., Konstantinopoulou E., Karacostas D.* 28

# Νευρολογία

[www.jneurology.gr](http://www.jneurology.gr)

Τόμος 24, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2015

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

**Alexis Artzimanoglou**

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

**Constantin Bouras**

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

**George Dellatolas**

Universite Paris Descartes, Institute de 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

# δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες  
νευρολογικά  
νεύρα  
ενημέρωση

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

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

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

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ: Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΧΕΙΟ SITS-ISTR

Τσιβγούλης Γ.<sup>1</sup>, Ρουσσούπουλου Α.<sup>1,2</sup>, Ταβερναράκης Α.<sup>2</sup>, Βαδικολίας Κ.<sup>3</sup>, Γρύλλια Μ.<sup>4</sup>, Δαρδιώτης Ε.<sup>5</sup>, Καραπαναγιωτίδης Θ.<sup>6</sup>, Παπαγεωργίου Σ.<sup>1</sup>, Γιαννόπουλος Σ.<sup>7</sup>, Κομνός Α.<sup>8</sup>, Ελλούλι Ι.<sup>9</sup>, Ηλιοπούλης Ι.<sup>3</sup>, Σταμπουίλης Ε.<sup>10</sup>, Βουμβουράκης Κ.<sup>1</sup>, Καρακώστας Δ.<sup>6</sup>, Rudolf J.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Β' Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν», Αθήνα

<sup>2</sup> Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

<sup>3</sup> Νευρολογική Κλινική ΔΠΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

<sup>4</sup> Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα.

<sup>5</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ΠΓΝ Λάρισας, Λάρισα

<sup>6</sup> Β' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝ «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

<sup>7</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα

<sup>8</sup> Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

<sup>9</sup> Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΓΝ Πατρών, Πάτρα

<sup>10</sup> Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ΑΕΕ, Θεραπευτήριο «Μετροπόλιταν», Αθήνα

<sup>11</sup> Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

## Περίληψη

Η ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΦΘ) αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία αντιμετώπισης ασθενών με οξύ Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ). Στην Ελλάδα ωστόσο ο συνολικός αριθμός των ΕΦΘ παραμένει περιορισμένος. Η SITS-ISTR είναι μια διεθνής καταγραφή δεδομένων για την ασφαλή διενέργεια της ΕΦΘ (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register) σε κάθε χώρα. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζονται τα δεδομένα του αρχείου SITS-ISTR για την Ελλάδα για την τελευταία δωδεκαετία και αντιπαρατίθενται με αντίστοιχα ευρήματα της ευρωπαϊκής, προοπτικής μελέτης SITS-MOST και με δεδομένα της SITS-ISTR από τέσσερα άλλα ευρωπαϊκά κράτη (Ιταλία, Αυστρία, Βέλγιο και Πολωνία). Όπως καταδεικνύεται, ο αριθμός των ετήσιων ΕΦΘ στην Ελλάδα σημειώνει αύξηση κατά την τελευταία τετραετία. Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ΕΦΘ στη χώρα μας, φαίνεται ότι η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει έστω ήπια κλινική βελτίωση στις 24 ώρες μετά την ΕΦΘ, ενώ το ποσοστό των χειρουργικά ανεξάρτητων ασθενών στους 3 μήνες αγγίζει το 67.8% [95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 59.8%-74.9%]. Η ασφάλεια της ΕΦΘ αξιολογείται βάσει του αριθμού θανάτων εντός 3 μηνών αλληλά και της συχνότητας εκδήλωσης συμπτωματικής, ενδοκράνιας αιμορραγίας (ΣΕΑ). Τα ελληνικά ποσοστά (12.3% θάνατοι, με 95% ΔΕ 7.9%-18.7% και 2.2% ΣΕΑ με 95% ΔΕ 0.7%-5.7%) διακυμαίνονται σε αποδεκτά επίπεδα συγκρινόμενα με αυτά της SITS-MOST και των άλλων εθνικών καταγραφών. Συμπερασματικά η ΕΦΘ στην Ελλάδα αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή πρακτική αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ αλληλά η καθιέρωση της ως διαδικασία ρουτίνας στην καθημερινή, κλινική πράξη προϋποθέτει τη συστηματική εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού και τη συγκρότηση μονάδων αυξημένης φροντίδας για την αντιμετώπιση των ΙΑΕΕ.

**Λέξεις ευρετηρίου:** SITS, θρομβόλυση, εγκεφαλικό

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRAVENOUS THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: THE EXPERIENCE IN GREECE

Tsivgoulis G.<sup>1</sup>, Roussopoulou A.<sup>1,2</sup>, Tavernarakis A.<sup>2</sup>, Vadikolias K.<sup>3</sup>, Gryllia M.<sup>4</sup>, Dardiotis E.<sup>5</sup>, Karapanagiotidis T.<sup>6</sup>, Papageorgiou S.<sup>1</sup>, Giannopoulos S.<sup>7</sup>, Komnos A.<sup>8</sup>, Elloul I.<sup>9</sup>, Heliopoulos I.<sup>3</sup>, Stamboulis E.<sup>10</sup>, Voumavourakis K.<sup>1</sup>, Karakostas D.<sup>6</sup>, Rudolf J.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Second Department of Neurology, University of Athens «Attikon» University Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Neurology, General Hospital of Athens «Evangelismos», Athens, Greece

<sup>3</sup> Department of Neurology, University of Thrace, Alexandroupolis University Hospital, Alexandroupolis, Greece

<sup>4</sup> Department of Neurology, General Hospital of Athens «G. Gennimatas», Athens, Greece

<sup>5</sup> Department of Neurology, University of Larisa, Larisa University Hospital, Larisa, Greece

<sup>6</sup> Second Department of Neurology, University of Thessaloniki, «AHEPA» University Hospital, Thessaloniki, Greece.

<sup>7</sup> Department of Neurology, University of Ioannina, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece.

<sup>8</sup> Intensive Care Unit, General Hospital of Larisa, Larisa, Greece.

<sup>9</sup> Department of Neurology, University of Patras, Patras University Hospital, Patras, Greece.

<sup>10</sup> Stroke Unit, General Hospital «Metropolitan», Athens, Greece.

<sup>11</sup> Department of Neurology, General Hospital of Thessaloniki «Papageorgiou», Thessaloniki, Greece

## Abstract

The effectiveness and safety of intravenous thrombolysis (IVT) in treating patients with acute ischemic stroke (AIS) has been well established. However the total number of patients treated with IVT in Greece is limited. SITS-ISTR (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register) is an international, multicenter study, monitoring the efficacy and safety of IVT in every country. In this article we present data from Greek SITS-ISTR during the last 12 years. We also compare our findings to SITS-MOST (European prospective registry of IVT in AIS) and to SITS-ISTR registry from four other European countries (Italy, Austria, Belgium and Poland). It appears that the number of patients treated with IVT has increased in Greece during the last four years. The majority of Greek AIS patients treated with IVT, show even mild clinical improvement 24 hours after tPA-bolus and the percentage of patients with favorable clinical outcome (mRS 0-2) after 3 months reaches 67.8% [95% Confidence Intervals (CI) 59.8%-74.9%]. The safety of IVT is being evaluated through the number of deaths within 3 months and the frequency of symptomatic intracranial hemorrhages (SICH). The 3 month mortality and SICH rates were 12.3% (95% CI 7.9%-18.7%) and 2.2% (95% CI 0.7%-5.7%) respectively in Greek SITS-ISTR register. In conclusion, our findings are similar to other European countries and underscore the safety and efficacy of IVT for AIS treatment. Additional efforts are needed to further increase the dissemination of IVT in every day clinical practice by providing high-quality training in medical and nursing staff and by promoting the establishment of stroke units in tertiary care stroke centers.

**Key words:** SITS, thrombolysis, stroke

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΙΑΕΕ) αποτελούν μείζονα αιτία θνησιμότητας και σοβαρής αναπηρίας.<sup>1</sup> Τis τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί αξιόλογη πρόοδος τόσο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των ΙΑΕΕ όσο και στην οξεία αντιμετώπιση τους. Ειδικότερα η ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΦΘ) μέσω χορήγησης ανασυνδυασμένου ιστικού ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (rtPA, αλτεπλάση, Actilyse) αποτελεί θεραπεία αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας, εφόσον διενεργηθεί εντός 4,5 ωρών από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ.<sup>2-4</sup>

Στόχος της ΕΦΘ είναι η επανασυμμετοχή του αποφραχθέντος αγγείου και η αποκατάσταση της αιματικής ροής στην περιοχή της ηυκοφωτικής ζώνης (penumbra) έτσι ώστε να περιορίζεται κατά το δυνατόν ο πυρήνας του ισχαιμικού εμφράκτου που αντιστοιχεί στη μη βιώσιμη περιοχή του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Η αλτεπλάση δρα ενεργοποιώντας το πλάσμινογόνο προς σχηματισμό πλάσμινης η οποία στη συνέχεια αποδομεί το ινώδες και διαλύει τους θρόμβους.<sup>5,6</sup> Πιο συγκεκριμένα μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε ΕΦΘ το ποσοστό που επωφελείται έστω και μια μονάδα στην τροποποιημένη κλίμακα αναπηρίας κατά Rankin [modified Rankin Scale (mRS)] αγγίζει το 32%. Επίσης ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης συμπτωματικής, ενδοκράνιας αιμορραγίας (ΣΕΑ) μετά από ΕΦΘ αντισταθμίζεται πλήρως από τη μείωση του κινδύνου διατήρησης σοβαρής αναπηρίας.<sup>7,8</sup>

Η πιθανότητα βελτίωσης του νευρολογικού ελλείμματος εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ μέχρι την έναρξη της ΕΦΘ και είναι μεγαλύτερη όταν αυτή διενεργείται εντός των πρώτων 90 λεπτών (NNT=2). Αντίθετα όταν η ΕΦΘ πραγματοποιείται μεταξύ 3- 4,5 ωρών η πιθανότητα βελτίωσης της νευρολογικής εικόνας είναι σαφώς μικρότερη (NNT=14).<sup>9,10</sup> Επίσης καλύτερη πρόγνωση μετά από ΕΦΘ έχουν οι ασθενείς με ΙΑΕΕ ήπιας και μεσαίας βαρύτητας (NIHSS<20, σύμφωνα με την National Institute of Health Stroke Scale) καθώς και αυτοί χωρίς συνυπάρχουσα απόφραξη εξωκράνιου αγγείου.<sup>11</sup>

Εξαιτίας του αυστηρού χρονικού πλαισίου, ο αριθμός των κατάλληλων ασθενών για ΕΦΘ είναι σχετικά περιορισμένος. Ωστόσο ακόμη και μεταξύ των δυνητικά υποψήφιων ασθενών, λαμβάνει τελικώς ενδοφλέβια θρομβολυτική αγωγή μόνο ένα μικρό ποσοστό, σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας.

Σε αυτό το άρθρο θα παρουσιαστούν τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την εμπειρία της ΕΦΘ στην Ελλάδα τα οποία προέρχονται από τη διεθνή καταγραφή για την ασφαλή διενέργεια της ΕΦΘ (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register, SITS-ISTR)<sup>12</sup> και θα αντιπαρατεθούν τα στοιχεία αυτά με τα ευρήματα της ευρωπαϊκής μελέτης SITS-MOST<sup>13</sup> (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International-Monitor Observational Stroke Trial) καθώς και με ευρήματα

από τις αντίστοιχες καταγραφές της μελέτης SITS-ISTR σε τέσσερις, άλλων Ευρωπαϊκές χώρες. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ΕΦΘ όπως αυτή εφαρμόζεται στη χώρα μας.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η SITS-ISTR είναι μια διεθνής, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, η οποία καταγράφει διαδικτυακά μια πλειάδα δημογραφικών, κλινικό-εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ που αντιμετωπίζονται με ΕΦΘ.<sup>12,14</sup> Στην Ελλάδα η συμμετοχή κάθε νοσοκομειακού κέντρου με δυνατότητα διενέργειας ΕΦΘ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ, σε αυτή τη διεθνώς αναγνωρισμένη καταγραφή δεν είναι υποχρεωτική αλλά ενθαρρύνεται σαφώς, εφόσον ληφθεί η σχετική έγκριση από τους φορείς εθνικού συντονισμού. Θα πρέπει εντούτοις να σημειωθεί ότι υπάρχουν και άλλα νοσοκομεία στην Ελλάδα που χορηγούν ΕΦΘ σε ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ και δεν καταγράφουν τα δεδομένα τους στο αρχείο SITS-ISTR.

Η προοπτική μελέτη SITS-MOST<sup>13</sup> ειδικότερα διεξήχθη μεταξύ 25 Δεκέμβρη 2002 και 30 Απριλίου 2006 και συμπεριέλαβε συνολικά 6483 ασθενείς μεταξύ των οποίων 48 ασθενείς από την Ελλάδα. Η μελέτη αυτή αξιοποίησε τα δεδομένα της μελέτης SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) που προέρχονταν από πιστοποιημένα κέντρα ΑΕΕ χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης προκειμένου να αξιολογήσει περαιτέρω την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ΕΦΘ στην καθημερινή, κλινική πράξη. Τα αποτελέσματά της μάλιστα συγκρίθηκαν με αυτά των τυχαίοποιημένων, διπλά τυφλών, κλινικών μελετών ECASS, NINDS και ATLANTIS.<sup>15-18</sup>

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στις μελέτες SITS-ISTR και SITS-MOST συμπίπτουν μεταξύ τους στα περισσότερα σημεία πλην ελάχιστων διαφοροποιήσεων όπως το χρονικό παράθυρο και το άθροισμα της NIHSS πριν τη διενέργεια της ΕΦΘ. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη SITS-MOST τηρείται αυστηρά το όριο των 3 ωρών από την εγκατάσταση της σημειολογίας μέχρι την έναρξη της ΕΦΘ και η βαρύτητα του ΙΑΕΕ δε θα πρέπει να ξεπερνά τους 25 βαθμούς σύμφωνα με το άθροισμα της NIHSS, ενώ στη SITS-ISTR τίθεται αντίστοιχως το χρονικό όριο των 4.5 ωρών, με δυνατότητα επιλεκτικών θρομβολύσεων και σε ασθενείς με άθροισμα NIHSS >25. Τα λοιπά κριτήρια καταλληλότητας διαμορφώνονται όπως ακριβώς ορίζουν οι οδηγίες ασφαλούς χορήγησης της αλτεπλάσης.<sup>19</sup>

Σύμφωνα με τα εγχώρια δεδομένα της SITS-ISTR διενεργήθηκαν συνολικά 193 θρομβολύσεις στην Ελλάδα από τις 23 Σεπτεμβρίου 2003 έως τις 21 Φεβρουαρίου 2015, στα παρακάτω τριτοταγή νοσοκομεία: Γ.Ν. «Παπαγεωργίου» (Νευρολογική Κλινική), Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ» (Β Νευρολογική Κλινική) και Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου» (Νευρολογική Κλινική) στη Θεσσα-

λονίκη, Γ.Ν. «Γεώργιος Γεννηματάς» (Νευρολογική Κλινική), Γ.Ν. «ο Ευαγγελισμός» (Νευρολογική Κλινική), Πανεπιστημιακό Γ.Ν. «Αττικών» (Νευρολογική Κλινική) και Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν (Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας ΑΕΕ) στην Αθήνα, τα Πανεπιστημιακά Γ.Ν. Λάρισας (Νευρολογική Κλινική), Αλεξανδρούπολης (Νευρολογική Κλινική) και Ιωαννίνων (Νευρολογική Κλινική) καθώς και το Γ.Ν Λάρισας (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας). Σε ό, τι αφορά στη μέχρι τώρα δημοσίευση δεδομένων σχετικών με την ελληνική εμπειρία στην ΕΦΘ, εκτός από τους προαναφερθέντες 48 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη SITS-MOST, 31 ακόμη περιπτώσεις ασθενών από 2 κέντρα της Βορείου Ελλάδας (Γ.Ν. «Παπαγεωργίου» στη Θεσσαλονίκη και Πανεπιστημιακό Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης) παρουσιάστηκαν το 2011 σε ένα γράμμα προς τον εκδότη που δημοσιεύτηκε στο ιατρικό περιοδικό με τίτλο «International Journal of Stroke».<sup>20</sup>

Για κάθε ασθενή ο οποίος εντάσσεται στη SITS-ISTR συμπληρώνονται υποχρεωτικά βασικά δημογραφικά δεδομένα όπως η ηλικία και το φύλο, κλινικά δεδομένα όπως ο χρόνος παρέλευσης από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ έως την έναρξη της ΕΦΘ (*stroke onset to treatment time*), ο χρόνος παρέλευσης από την εισαγωγή στο νοσοκομείο έως την έναρξη της ΕΦΘ (*door to needle time*) αλλά και η νευρολογική βαρύτητα του συμβάματος πριν την ΕΦΘ και 24 ώρες αργότερα, σύμφωνα με την NIHSS.<sup>21</sup> Επίσης καταγράφονται απεικονιστικά δεδομένα που αφορούν τη διάγνωση (μέσω CT ή MRI) ενδοκράνιας αιμορραγίας μετά την ΕΦΘ.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της SITS-ISTR<sup>12</sup> είναι η εκδήλωση ΣΕΑ και ο θάνατος εντός χρονικού διαστήματος παρακολούθησης (*follow-up*) τριών μηνών μετά την ΕΦΘ. Ο χαρακτηρισμός μιας ενδοκράνιας αιμορραγίας ως συμπτωματική καθορίζεται από τρεις διαφορετικούς ορισμούς όπως αυτοί χρησιμοποιούνται στις μελέτες NINDS, ECASS και SITS-MOST αντίστοιχως.<sup>7,13</sup> Επίσης δευτερογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών, όπως αυτή εκτιμάται από την τροποποιημένη κλίμακα του Rankin (*modified Rankin Scale 0-2*) τρεις μήνες μετά την ΕΦΘ.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τον ορισμό της SITS-MOST<sup>13</sup> χαρακτηρίζεται ως ΣΕΑ, η τοπική αιμορραγία τύπου II ή η αιμορραγική μετατροπή τύπου II που αναδεικνύεται σε απεικονιστικό έλεγχο, 22-36 ώρες μετά την ΕΦΘ και συνοδεύεται από κλινική επιδείνωση τουλάχιστον 4 βαθμών στην κλίμακα NIHSS συγκριτικά με την NIHSS εισόδου (ή τη χαμηλότερη τιμή της NIHSS του πρώτου 24ωρου) είτε συνοδεύεται από επιδείνωση που καταλήγει σε θάνατο. Σύμφωνα με τη μελέτη NINDS<sup>15</sup> η ΣΕΑ ορίζεται ως η εκδήλωση οποιασδήποτε ενδοκράνιας αιμορραγίας συνοδευμένης από νευρολογική επιδείνωση τουλάχιστον ενός βαθμού στη NIHSS είτε από επιδείνωση που καταλήγει σε θάνατο, εντός μίας εβδομάδας. Τέλος η ΣΕΑ σύμφωνα με τη μελέτη ECASS<sup>16,17</sup> ορίζεται ως οποιαδήποτε εγκεφαλική αιμορραγία με συνοδό νευρολογική επιδείνωση τουλάχιστον



4 βαθμών στη NIHSS συγκριτικά με το αρχικό άθροισμα ή το χαμηλότερο άθροισμα κατά την πρώτη εβδομάδα, είτε νευρολογική επιδείνωση που καταλήγει σε θάνατο.

### Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Τα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) εκτιμήθηκαν με τη μεθοδολογία adjusted Wald. Η μέση τιμή (με την αντίστοιχη σταθερή απόκλιση) και η διάμεση τιμή (με το αντίστοιχο ενδοτεταρτομοριακό εύρος – ΕΤΕ) των μεταβλητών υπολογίστηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS 20.0.

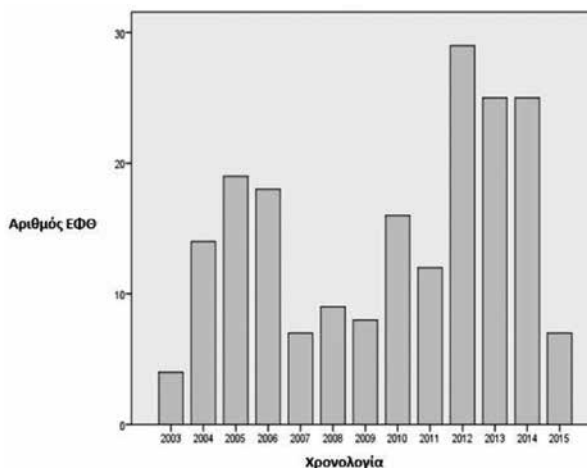
### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την SITS-ISTR, θρομβολύθηκαν συνολικά 193 ασθενείς στην Ελλάδα (από τις 23 Σεπτεμβρίου 2003 έως τις 21 Φεβρουαρίου 2015), σε 11 τριτοταγή νοσοκομειακά κέντρα. Απεικονιστικά δεδομένα διατίθενται για 182 ασθενείς (ποσοστό 94.3%) ενώ δεδομένα που αφορούν στο διάστημα παρακολούθησης των 3 μηνών (θάνατοι κ λειτουργική έκβαση) διατίθενται για 146 ασθενείς (75.7%). Μεταξύ των παραπάνω ασθενών 9 (4.7%) θρομβολύθηκαν στο χρονικό παράθυρο μεταξύ 3-4.5 ωρών και μόλις 3 (1.6%) είχαν άθροισμα NIHSS > 25 κατά την είσοδο.

Στο διάγραμμα 1 απεικονίζεται η συχνότητα των ετήσιων ΕΦΘ, κατά τα τελευταία 12 έτη. Όπως φαίνεται καταγράφεται μία σταθερή αύξηση των ετήσιων ΕΦΘ μετά το 2011. Μάλιστα το 50.8% των ΕΦΘ έχουν διενεργηθεί εντός αυτού του χρονικού διαστήματος.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά δεδομένα ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΕΦΘ στην Ελλάδα (SITS-ISTR Ελλάς) και στη διπλανή στήλη αντιπαρατίθενται δεδομένα από τη μελέτη SITS-MOST. Το 64.8% των ασθενών στην Ελλάδα ήταν άντρες με διάμεση ηλικία τα 61 έτη. Ο διάμεσος χρόνος από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ έως την έναρξη της ΕΦΘ ήταν 140 λεπτά με ΕΤΕ 115-165 λεπτά και ο διάμεσος χρόνος από την εισαγωγή στο νοσοκομείο έως την έναρξη της

**Διάγραμμα 1.** Συχνότητα διενέργειας ΕΦΘ σε ασθενείς με ΙΑΕΕ στην Ελλάδα (δεδομένα από τη μελέτη SITS-ISTR)



ΕΦΘ ήταν 73 λεπτά με ΕΤΕ 55-93.8. Σύμφωνα επίσης με τα εγχώρια στοιχεία η διάμεση τιμή της NIHSS ήταν 12 βαθμοί ενώ 24 ώρες μετά την ΕΦΘ είχε μειωθεί στους 4 βαθμούς. Όπως φαίνεται στον ίδιο πίνακα τα ανάλογα ευρήματα της μελέτης SITS-MOST κυμαίνονται σε παρόμοια επίπεδα. Μάλιστα οι διάμεσες τιμές του αρχικού αθροίσματος της NIHSS και του χρονικού διαστήματος από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ έως την έναρξη της ΕΦΘ (stroke onset to treatment time) συμπίπτουν.

Στο διάγραμμα 2, απεικονίζεται το ιστόγραμμα της μεταβολής της κλινικής βαρύτητας του ΙΑΕΕ, σύμφωνα με την NIHSS, μετά την παρέλευση 24 ωρών από την διενέργεια της ΕΦΘ. Η μέση μεταβολή εκτιμάται στους -5.2 βαθμούς. Όπως φαίνεται το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζει βελτίωση τουλάχιστον μίας μονάδας αγγίζει το 87.4%. Η απόλυτη και σχετική συχνότητα ανάδειξης ενδοκράνιας αιμορραγίας σε απεικονιστικό έλεγχο που διενεργείται εντός 22-36 ωρών μετά την ΕΦΘ, φαίνεται στον πίνακα 2. Εδώ τα ελληνικά ποσοστά (SITS-Ελλάς) εκδήλωσης πρωτοπα-

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΕΦΘ στην Ελλάδα σύμφωνα με την SITS-ISTR και σύγκριση τους με τη μελέτη SITS-MOST

Τύπος μεταβλητής	SITS-Ελλάς (n=193)	SITS-MOST <sup>13</sup> (n=6483)
Ηλικία (ΔΤ, ΕΤΕ)	61 (53.5-70)	68 (59-75)
Φύλο (γυναίκες)	68 (35.2%)	2581 (39.8%)
Χρονικό διάστημα από την εγκατάσταση του ΙΑΕΕ έως την έναρξη της ΕΦΘ σε λεπτά (ΔΤ, ΕΤΕ)	140 (115-165)	140 (115-165)
Χρονικό διάστημα από την άφιξη στο νοσοκομείο έως την έναρξη της ΕΦΘ (door to needle time) σε λεπτά (ΜΤ,ΣΑ)	78.2 (35.4)	68 (30)
Ασθενείς που θρομβολύονται εντός 90 λεπτών	15/187 (8%)	671 (10.6%)
NIHSS, πριν την ΕΦΘ (ΔΤ, ΕΤΕ)	12 (8 -17)	12 (8-17)
NIHSS, 24 ώρες μετά την ΕΦΘ (ΔΤ, ΕΤΕ)	4 (1.3-12.8)	–

(ΔΤ: διάμεση τιμή, ΕΤΕ: ενδοτεταρτομοριακό εύρος, ΜΤ: μέση τιμή, ΣΑ: σταθερά απόκλισης).

**Πίνακας 2:** Ενδοκράνια αιμορραγία διαπιστωμένη με CT εντός 22-36 ωρών από την ΕΦΘ

Τύπος αιμορραγίας	SITS-Ελλάς	SITS-MOST <sup>13</sup>
<i>Τοπική αιμορραγία<sup>1</sup></i>	(n=182)	(n=6283)
Αιμορραγικό έμφρακτο τύπου I	11 (6%)	338 (5.4%)
Αιμορραγικό έμφρακτο τύπου II	8 (4.4%)	250 (4%)
Πρωτοπαθής ενδοκράνια αιμορραγία τύπου I	3 (1.7%)	166 (2.6%)
Πρωτοπαθής ενδοκράνια αιμορραγία τύπου II	1 (0.6%)	160 (2.5)
<i>Απομακρυσμένη αιμορραγία<sup>2</sup></i>	(n=182)	(n=6282)
Αιμορραγική μετατροπή τύπου I	1 (0.5%)	105 (1.7%)
Αιμορραγική μετατροπή τύπου II	1 (0.5%)	66 (1.1%)

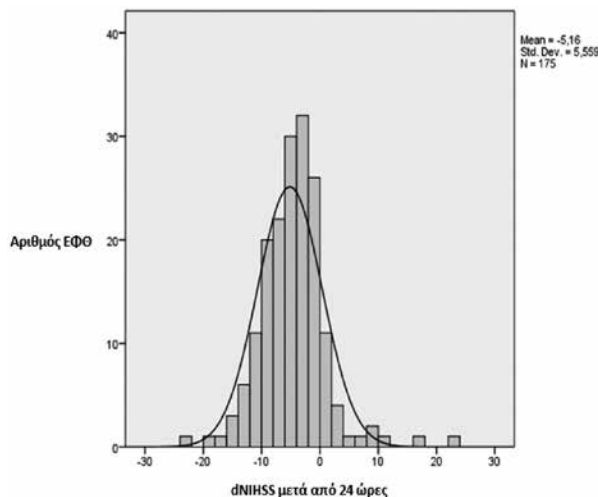
Το αιμορραγικό έμφρακτο τύπου I χαρακτηρίζεται από μικρές πεττειώδεις αιμορραγίες περιμετρικά του εμφράκτου.

Το αιμορραγικό έμφρακτο τύπου II χαρακτηρίζεται από εντονότερα αιμορραγικά στοιχεία εντός του εμφράκτου, χωρίς εκδήλωση όμως πιεστικών φαινομένων.

Η πρωτοπαθής ενδοκράνια αιμορραγία τύπου I χαρακτηρίζεται από θρόμβους αίματος που δεν υπερβαίνουν το 30% της έκτασης του εμφράκτου με ήπια πιεστικά φαινόμενα.

Η πρωτοπαθής ενδοκράνια αιμορραγία τύπου II χαρακτηρίζεται από θρόμβους αίματος που υπερβαίνουν το 30% της έκτασης του εμφράκτου με εκδήλωση σημαντικών πιεστικών φαινομένων.

1. Εντός της περιοχής κατανομής του εμφράκτου.
2. Εκτός της περιοχής κατανομής του εμφράκτου.

**Διάγραμμα 2.** Ιστόγραμμα απεικόνισης της μέσης μεταβολής της κλινικής βαρύτητας του IAAE (σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS) 24 ώρες μετά την ΕΦΘ

θούς ενδοκράνιας αιμορραγίας και απομακρυσμένης αιμορραγίας (2.3% και 1%) ανευρίσκονται χαμηλότερα συγκριτικά με αυτά της SITS-MOST (5.1% και 2.8%).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα καταληκτικά σημεία των μελετών (θάνατος, ΣΕΑ, λειτουργική ανεξαρτησία στους 3 μήνες). Στην πρώτη στήλη (SITS-ISTR Ελλάς) διακρίνονται τα δεδομένα σε μορφή πηλίκου και σε εκατοστιαίο ποσοστό μαζί με τα 95% ΔΕ και στη δεύτερη στήλη τα αντίστοιχα δεδομένα όπως προκύπτουν από τη μελέτη SITS-MOST. Όπως διαπιστώνεται για τα περισσότερα καταληκτικά σημεία υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των 95% ΔΕ πηλην της

εκδήλωσης ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της NINDS και της λειτουργικής ανεξαρτησίας στους 3 μήνες.

Τέλος στον πίνακα 4 συγκεντρώνονται στοιχεία (δημογραφικά, κλινικά και καταληκτικά σημεία) της SITS-ISTR από τέσσερα διαφορετικά ευρωπαϊκά κράτη (Ιταλία, Αυστρία, Βέλγιο και Πολωνία)<sup>22-25</sup> και αντιπαρατίθενται με τα ελληνικά δεδομένα. Τα 95% ΔΕ έχουν είτε εισαχθεί αυτούσια βάσει των σχετικών δημοσιεύσεων<sup>22-25</sup>, είτε υπολογιστεί κατά περίπτωση σύμφωνα με τη μέθοδο Adjusted Wald. Από την πρώτη κιόλας ανάγνωση των δεδομένων φαίνεται ότι ο συνολικός αριθμός ΕΦΘ στην Ελλάδα είναι υποδιπλάσιος, ακόμη και μεταξύ κρατών με πληθυσμό ανάλογο της Ελλάδας, όπως το Βέλγιο. Σχετικά με την λειτουργική ανεξαρτησία των ασθενών στους 3 μήνες, η Ελλάδα σημειώνει και εδώ τα υψηλότερα ποσοστά, ενώ δεν παρατηρείται καμία αλληλοεπικάλυψη των 95% ΔΕ με τις άλλες εθνικές καταγραφές.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα ελληνικά δεδομένα της SITS-ISTR και συγκριτικά με άλλες χώρες της κεντρικής και νοτιοανατολικής Ευρώπης, ο αριθμός των ετήσιων ΕΦΘ παραμένει περιορισμένος στην Ελλάδα, με σταθερή όμως αύξηση κατά την τελευταία τετραετία. Μάλιστα τα δεδομένα αναμένονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για το 2015, καθώς μέσα σε λιγότερο από δύο μήνες έχουν διενεργηθεί τόσες θρομβολύσεις, όσες μέσα σε ολόκληρο το έτος 2007. Η αύξηση των ΕΦΘ κατά την τελευταία τετραετία ενδεχομένως σχετίζεται με την επίταση των προσπαθειών, την ενημέρωση και εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού, σε επίπεδο εθνικού συντονισμού. Θα αποτελούσε κατά συνέπεια επιτυχία ο στόχος η διενέργεια 100 ΕΦΘ ετησίως, εντός του προσεχούς διαστήματος.

**Πίνακας 3.:** Ασθενείς (ηλικία, ποσοστό και 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης, ΔΕ) με Συμπτωματική Ενδοκράνια Αιμορραγία (ΣΕΑ), λειτουργική ανεξαρτησία (mRS 0-2) και θάνατοι κατά τη διάρκεια των τριών μηνών παρακολούθησης.

Καταληκτικά σημεία μελέτης (ηλικία, ποσοστό, 95% διάστημα εμπιστοσύνης)	SITS-Ελλάς	SITS-MOST <sup>13</sup>
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της NINDS	4/182 (2.2%) (0.7%- 5.7%)	468/6438 (7.3%) (6.7%-7.9%)
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της ECASS	3/182 (1.6%) (0.3%-5%)	296/6442 (4.6%) (4.1%-5.1%)
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της SITS-MOST	2/182 (1.1%) (0.04%-4.2%)	107/6444 (1.7%) (1.4%-2%)
Λειτουργική ανεξαρτησία στους 3 μήνες (mRS 0-2)	99/146 (67.8%) (59.8%-74.9%)	3362/6136(54.8%) (53.5%-56%)
Θάνατοι εντός 3 μηνών	18/146 (12.3%) (7.9%-18.7%)	701/6218 (11.3%) (10.5%-12.1%)

**Πίνακας 4.** Συγκεντρικός πίνακας στοιχείων της μελέτης SITS-ISTR από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες (Ελλάδα, Ιταλία, Αυστρία, Βέλγιο, Πολωνία).

	Ελλάδα	Ιταλία <sup>22</sup>	Αυστρία <sup>23</sup>	Βέλγιο <sup>24</sup>	Πολωνία <sup>25</sup>
Αριθμός ΕΦΘ	193	586	896	743	481
Ηλικία (ΔΤ,ΕΤΕ)	61(53.5-70)	68	70 (60-77)	71	66 (59-75)
Φύλο (γυναίκες)	68 (35.2%)	231 (39.4%)	400 (44.6%)	351 (47%)	41%
NIHSS, πριν την ΕΦΘ (ΔΤ, ΕΤΕ)	12 (8-17)	13	13 (8-18)	14 (9-19)	11 (7-17) **
Stroke onset to treatment time (ΔΤ, ΕΤΕ)	140 (115-165)	152	135 (105-160)	140	160 (130-175)
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της NINDS (% , 95ΔΕ%)	4/182 (2.2%) (0.7%- 5.7%)	39/584(6.7%) (4.8%-9.1%)	-	68/715(9.5%) (7.5%-11.9%)	(7.0%) (5.0%-9.7%) *
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της ECASS (% , 95%ΔΕ)	3/182 (1.6%) (0.3%-5%)	26/584 (4.5%) (2.9%-6.5%)	68/890 (7.6%) (6%-9.6%)	48/701(6.9%) (5.1%-9%)	-
ΣΕΑ, σύμφωνα με τον ορισμό της SITS-MOST (% , 95%ΔΕ)	2/182 (1.1%) (0.04%-4.2%)	7/583 (1.2%) (0.5%-2.5%)	14/887(1.6%) (0.9%-2.6%)	17/724(2.4%) (1.4%-3.7%)	(1.2%) (0.5%-2.8%)*
Λειτουργική ανεξαρτησία στους 3 μήνες (mRS 0-2) (% , 95%ΔΕ)	99/146(67.8%) (59.8-74.9%)	300/582(51%) (47.4%-55.7%)	393/774(50.8%) (47.2%-54.4%)	269/619(44%) (39.5%-47.5%)	54%* (50%-59%)*
Θάνατοι εντός 3 μηνών (% , 95%ΔΕ)	18/146(12.3%) (7.9%-18.7%)	68/583(11.7%) (9.2%- 14.6%)	97/804(12.1%) (9.9%-14.5%)	143/626(23%) (19.6%-26.3%)	18.5%* (15.3%-22.5%)*

(ΣΕΑ: συμπτωματική ενδοκράνια αιμορραγία).

(ΔΤ: διάμεση τιμή, ΕΤΕ: ενδοτεταρτομοριακό εύρος, ΔΕ: Διαστήματα Εμπιστοσύνης).

\* Λόγω διάθεσης ποσοστών και όχι απόλυτων αριθμών τα 95% ΔΕ για την Πολωνία εκτιμήθηκαν κατά προσέγγιση.

\*\* Μέση Τιμή (95% ΔΕ).

Σχετικά με τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών που υποβάλλονται σε ΕΦΘ στη χώρα μας δεν παρατηρείται ουσιαστική διαφοροποίηση στο προφίλ τους συγκριτικά με τους ασθενείς της SITS-MOST και της SITS-ISTR των άλλων κρατών. Καταγράφεται όμως η μικρότερη διάμεση ηλικία ασθενών στα 61 έτη. Τα χαμηλότερα ελληνικά ποσοστά πρωτοπαθούς ενδοκράνιας αιμορραγίας και απομακρυσμένης αιμορραγίας

(2.3% και 1%) συγκριτικά με αυτά της SITS-MOST (5.1% και 2.8%), στον πίνακα 2, δύναται να αποδοθούν στο σημαντικά μικρότερο ελληνικό δείγμα.

Η αποτελεσματικότητα της ΕΦΘ όπως αυτή εφαρμόζεται στη χώρα μας, επιβεβαιώνεται σαφώς από τα στατιστικά στοιχεία. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (87.4%) φαίνεται να παρουσιάζει βελτίωση της κλινικής εικόνας σύμφωνα με την κλίμακα NIHSS,

24 ώρες μετά την ΕΦΘ, έστω και σε ήπιο βαθμό ενώ ένα ακόμη 5% δεν παρουσιάζει καμία απολύτως μεταβολή. Σε ότι αφορά την λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες παρακολούθησης καταγράφονται επίσης πολύ ικανοποιητικά ποσοστά λειτουργικής ανεξαρτησίας και αυτοεξυπηρέτησης (67.8% με 95% ΔΕ 59.8%-74.9%). Για την απουσία αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των 95% ΔΕ ανάμεσα στο αρχείο SITS-ISTR στην Ελλάδα και των λοιπών καταγραφών (SITS-MOST και άλλες ευρωπαϊκές χώρες) δύναται να ευθύνεται εκτός από το μικρό δείγμα ασθενών, η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης (publication bias).

Τα ελληνικά δεδομένα της SITS που αξιολογούν την ασφάλεια της διενέργειας ΕΦΘ, συνηγορούν υπέρ μιας ασφαλούς διαδικασίας, χωρίς να σημειώνονται σοβαρές αποκλίσεις από τα δεδομένα ασφαλείας της SITS-MOST και της SITS-ISTR των άλλων κρατών. Αυτό προκύπτει από την αξιολόγηση των θανάτων εντός 3 μηνών και της συχνότητας εμφάνισης ΣΕΑ όπως φαίνεται στους πίνακες 3 και 4. Σχετικά με τον αριθμό θανάτων, τα εκτιμώμενα 95% ΔΕ της Ελλάδας αλληλοεπικάλυπτονται με αυτά της SITS-MOST καθώς και με αυτά των υπολοίπων εθνικών καταγραφών (εκτός του Βελγίου). Σχετικά με την εκδήλωση ΣΕΑ, βάσει των διαφορετικών ορισμών διαπιστώνεται αλληλοεπικάλυψη των 95% ΔΕ μεταξύ της Ελλάδας και των άλλων καταγραφών σε πολλά σημεία. Ωστόσο δεν παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη των 95% ΔΕ της εκδήλωσης ΣΕΑ (σύμφωνα με τον ορισμό της NINDS) ανάμεσα στα δεδομένα από Ελλάδα και στα αντίστοιχα από SITS-MOST και Βέλγιο. Για τη διαφορά αυτή θα μπορούσε να ευθύνεται και πάλι το μικρότερο ελληνικό δείγμα ενώ υπεισέρχεται και το ενδεχόμενο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.

Εκτός της ΕΦΘ, οι ενδοαγγειακές θεραπείες όπως η μηχανική θρομβεκτομή (ΜΘ) έχουν πλέον προστεθεί στη φαρέτρα των θεραπευτικών επιλογών διαχείρισης ασθενών με ΙΑΕΕ και μάλιστα έχουν ήδη συμπεριληφθεί στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>26,27</sup> Ειδικότερα συστήνεται η διενέργεια τους όταν αντενδείκνυται η ΕΦΘ (Class IIa, Level of Evidence C) αλλά και σε αποφράξεις μεγάλων αγγείων όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση στην ΕΦΘ (Class IIb, Level of evidence B). Πρόσφατες μεγάλες, τυχαίοποιημένες, κλινικές μελέτες όπως η ισπανική REVASCAT, η ολλανδική MRCLEAN και οι διεθνείς ESCAPE και SWIFT PRIME<sup>28-31</sup> εστιάζουν στη διενέργεια θρομβεκτομής ως μονοθεραπείας είτε ως συμπληρωματικής θεραπείας μετά τη διενέργεια ΕΦΘ, σε ασθενείς με απόφραξη μείζονας, ενδοκράνιας αρτηρίας της πρόσθιας κυκλοφορίας. Όλες οι ανωτέρω μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θρομβεκτομής στη βελτίωση της λειτουργικής ανεξαρτησίας των ασθενών στους τρεις μήνες. Στην Ελλάδα επομένως έχει καθοριστική σημασία η οργάνωση τριτοταγών κέντρων αντιμετώπισης ΑΕΕ στα οποία να προσφέρεται η θεραπευτική δυνατότητα της ΜΘ σε συνδυασμό με την ΕΦΘ και τα οποία θα μπορούν να αντιμετωπίζουν όλους

τους ασθενείς με υπεροξύ ( $\leq 4.5$  ώρες) ΙΑΕΕ με ΕΦΘ ανεξαρτήτως ηλικίας και νευρολογικής βαρύτητας.<sup>32</sup>

Συμπερασματικά η ΕΦΘ αποτελεί τόσο αποτελεσματική όσο και ασφαλή πρακτική αντιμετώπισης ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ στη χώρα μας. Ο αριθμός των ετήσιων ΕΦΘ αναλογικά με τον πληθυσμό της χώρας παραμένει εξαιρετικά μικρός ωστόσο τα τελευταία έτη σημειώνεται αύξηση των ετήσιων ΕΦΘ. Ο χαμηλός αριθμός ΕΦΘ αποδίδεται στον σκεπτικισμό ολοένα μικρότερης μερίδας της ιατρικής κοινότητας απέναντι στη θεραπεία αυτή λόγω άγνοιας της αποτελεσματικότητας της, είτε λόγω του φόβου απέναντι στο πιθανό κίνδυνο εκδήλωσης ΣΕΑ. Επίσης η δυνατότητα διενέργειας ΕΦΘ σε 24ωρη βάση από ολιγάριθμα μόνο τριτοταγή νοσοκομειακά κέντρα ερμηνεύει περαιτέρω τον χαμηλό αριθμό θρομβολύσεων στην ελληνική επικράτεια.

Κατά συνέπεια η καθιέρωση της ΕΦΘ ως διαδικασία ρουτίνας, στην καθημερινή κλινική πράξη αποτελεί ζήτημα εθνικής ευθύνης και προϋποθέτει τη συστηματική εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, τη συγκρότηση ειδικών μονάδων αυξημένης φροντίδας για ασθενείς με ΑΕΕ και τον κατάλληλο εξοπλισμό περισσότερων νοσοκομειακών κέντρων ούτως ώστε να δύναται να συμπεριληφθούν και οι τεχνικές ενδοαγγειακής αντιμετώπισης στη σύγχρονη, θεραπευτική φαρέτρα του οξέος ΙΑΕΕ.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε όλους τους συναδέλφους και ιδιαίτε- ρως τους: Χριστίνα Ζόμπολα, Χρυσούλα Λιαντινιώτη, Μαρία Χονδρογιάννη και Ανδρονίω Φιολλάκη, για τη συνεισφορά τους στην καταγραφή δεδομένων στη μελέτη SITS-ISTR στην Ελλάδα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Truelsen T, Ekman M, Boysen G. Cost of stroke in Europe. *Eur. J. Neurol* 2005;12: 74-78.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(13):1317-29.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379(9834):2364-72.
4. Harsany M, Tsvigoulis G, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: standard and potential future applications. *Expert Rev Neurother.* 2014; 14:879-892.
5. Rha J-H, Saver JL. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome: A Meta-Analysis. *Stroke* 2007;38(3):967-973.
6. Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2006;4(2):101-16.
7. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and

- outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703.
8. Saver JL. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch. Neurol.* 2004;61(7):1066-70.
  9. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2009;40(6):2079-84.
  10. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):388-99.
  11. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
  12. SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register). Available at: [www.acutestroke.org](http://www.acutestroke.org).
  13. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
  14. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet. Neurol.* 2010;9(9):866-74.
  15. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(24):1581-7.
  16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13):1017-25.
  17. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352(9136):1245-51.
  18. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282(21):2019-26.
  19. Protocol for administering alteplase in acute ischemic stroke. Neurosciences and the Senses Health Network, February 2011.
  20. Rudolf J, Tsvigoulis G, Deretzi G, et al. Feasibility and safety of intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in northern Greece. *Int. J. Stroke* 2011;6(1):91-2.
  21. Brodt T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70.
  22. Lorenzano S, Ahmed N, Rosselli A, et al. Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study in Italy. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(1):163-7.
  23. Topakian R, Brainin M, Eckhardt R, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in Austria: data from the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) register. *Eur. J. Neurol.* 2011;18(2):306-11.
  24. Vanacker P, Thijs V, Peeters A, et al. The Belgian experience with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Belg.* 2010;110(2):157-62.
  25. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ahmed N, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. *Acta Neurol. Scand.* 2010;122(4):229-36.
  26. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
  27. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Alexandrov AV. Reperfusion therapies of acute ischemic stroke: potentials and failures. *Front Neurol.* 2014; 4:789-97.
  28. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015:150417035025009.
  29. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(1):11-20.
  30. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(11):1019-30.
  31. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med.* 2015 Apr 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25882376
  32. Tsvigoulis G, Safouris A, Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:845-864.

## ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΟΡΕΙΑ

Μπρέζα Μ., Κούτσις Γ., Καραδήμα Γ., Πάνας Μ.

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

### Περίληψη

Η χορεία είναι μια υπερκινητική διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων, τόσο κληρονομικών όσο και επίκτητων. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να βοηθήσει τον κλινικό νευρολόγο στην προσέγγιση και στη διαφορική διάγνωση του ασθενούς με χορεία, και ειδικά στον εντοπισμό μιας πιθανής κληρονομικής χορείας. Αρχικά προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την γενική προσέγγιση ασθενών με χορεία. Στη συνέχεια αναλύονται μερικά από τα συχνότερα αίτια κληρονομικής χορείας, όπως η νόσος Huntington. Αναφέρονται επίσης, ορισμένες από τις συχνότερες αιτίες επίκτητης χορείας. Τέλος, παρατίθεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση της χορείας και ορισμένες νεότερες εξελίξεις με κλινική σημασία.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Χορεία, κληρονομική χορεία, χορεία Huntington, Huntington disease-like σύνδρομα, επίκτητη χορεία

## APPROACHING THE PATIENT WITH CHOREA

Breza M., Koutsis G., Karadima G., Panas M.

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

### Abstract

Chorea is a hyperkinetic movement disorder that can be observed in many hereditary or acquired diseases and syndromes. The objective of the present review is to assist the clinical neurologist in approaching a patient with chorea, focusing on the identification and differential diagnosis of hereditary choreas. A diagnostic algorithm is proposed and the most common causes of hereditary chorea are discussed. Some of the acquired choreas are also briefly presented. Finally, the pharmacological treatment of chorea is discussed, and some recent, clinically significant advances in the field are briefly outlined.

**Keywords:** Chorea, hereditary chorea, Huntington's disease, Huntington disease-like syndromes, acquired chorea

### Εισαγωγή

Με τον όρο χορεία περιγράφονται οι αιφνίδιες, σπασμωδικές και ανεξέλεγκτες κινήσεις μικρής διάρκειας, που συχνά μεταπηδούν μεταξύ προσβεβλημένων περιοχών και είναι δυνατόν να εκδηλωθούν από οποιαδήποτε μυϊκή ομάδα του σώματος (1). Άλλωστε, η λέξη χορεία προέρχεται από την ελληνική λέξη χορός. Συχνά η χορεία δεν εμφανίζεται μόνη της αλλά μαζί με άλλες υπερκινησίες, όπως η αθέτωση ή ο βαλλιτισμός. Ως αθέτωση ορίζονται οι μεγαλύτερης διάρκειας και βραδύτερες υπερκινησίες με «οφιοειδή» πορεία. Οι δυο αυτές μορφές υπερκινησιών, χορεία και αθέτωση, πολλές φορές συνυπάρχουν και περιγράφονται ενιαία ως χορειοαθετωσικές. Η διάκριση μεταξύ χορειακών, αθετωσικών, δυστονικών και μυοκλονικών κινήσεων δεν είναι πάντοτε επικτική και καθίσταται σε αρκετές περιπτώσεις ιδιαίτερα δυσχερές, ακόμα και από νευρολόγους εξειδικευμένους στις κινητικές διαταραχές.

Η εμφάνιση χορειακόμορφων κινήσεων αποδίδεται

στην προσβολή των βασικών γαγγλίων. Ωστόσο, οι ακριβείς ανατομικές περιοχές από τις οποίες αναδύεται η χορεία δεν είναι σαφώς προσδιορισμένες (2). Διαφαίνεται η ύπαρξη συσχέτισης με την περιοχή του υποθαλάμιου πυρήνα, λόγω της εμφάνισης ημιχορείας σε περιπτώσεις προσβολής του, όπως για παράδειγμα σε αγγειακά έμφρακτα. Ωστόσο, ένα έμφρακτο στον υποθαλάμιο πυρήνα μπορεί να προκαλέσει είτε ημιχορεία, είτε ημιβαλλιτισμό είτε και τα δυο αυτά είδη των υπερκινησιών (3).

Η χορεία μπορεί να εμφανιστεί στο πλαίσιο πολλών νοσημάτων και συνδρόμων (πίνακας 1). Διακρίνονται δυο κύριες κατηγορίες: η πρωτοπαθής χορεία που εμφανίζεται σε έδαφος γενετικών νοσημάτων (κληρονομική χορεία) και η επίκτητη δευτεροπαθής χορεία. Συχνότερο παράδειγμα κληρονομικής χορείας είναι η χορεία του Huntington, ενώ δευτεροπαθούς χορείας η χορεία του Sydenham κατά την παιδική ηλικία και πιθανώς η φαρμακευτική χορεία κατά την ενήλικη ζωή (4).

**Πίνακας 1.** Αίτια χορείας.

<b>ΑΙΤΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ</b>	<b>ΑΙΤΙΑ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΧΟΡΕΙΑΣ</b>
<b>Αυτοσωμική Επικρατής</b>	<b>Ανοσοεπαγόμενα</b>
Νόσος του Huntington Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 17 (SCA 17) Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 1-3 (SCA 1-3) Huntington's disease-like 1, 2 / <i>C9ORF72</i> Dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) Neuroferritinopathy (NBIA) Καλοήγη κληρονομική χορεία (BHC) Ανεπάρκεια GLUT1 Παροξυσμικές δυσκινήσεις (γονίδια <i>PRRT2</i> , <i>SLC2A1</i> , <i>MR1</i> )	Χορεία Sydenham Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο Άλλα νοσήματα συνδευτικού ιστού Παρανεοπλασματική χορεία
<b>Αυτοσωμική Υπολειπόμενη</b>	<b>Λοιμώδη</b>
Νευροακανθοκύτωση Νόσος Wilson Huntington's disease-like 3 Αταξία Friedreich Αταξία-τηλεαγγειεκτασία Αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία Νευροεκφυλιστικά σύνδρομα σχετιζόμενα με εγκεφαλική εναπόθεση σιδήρου (NBIA)	Συσχετιζόμενη με HIV /εγκεφαλοπάθεια HIV Τοξοπλάσμωση Νευροσύφιλη Εγκεφαλίτιδες
<b>Φυλοσύνδετη</b>	<b>Ενδοκρινικά</b>
Σύνδρομο McLeod Σύνδρομο Lesch-Nyhan Σύνδρομο Lubag	Υπερ/Υποθυρεοειδισμός Υπερ/Υποπαραθυρεοειδισμός Χορεία κύησης
<b>Μιτοχονδριακή</b>	<b>Μεταβολικά</b>
Σύνδρομο Leigh MELAS	Υπερ/Υπογλυκαιμία Διαταραχές ηλεκτρολυτών Έλλειψη B12
	<b>Αγγειακά</b>
	Έμφρακτα βασικών γαγγλίων/υποφλοιώδη Αγγειακές δυσπλασίες
	<b>Νεοπλασματικά</b>
	Όγκοι εγκεφάλου ή μεταστάσεις /ΚΝΣ λέμφωμα Ιδιοπαθής πολυερυθραιμία Παρανεοπλασματικά
	<b>Φαρμακευτικά</b>
	Όψιμη δυσκινήσια Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων

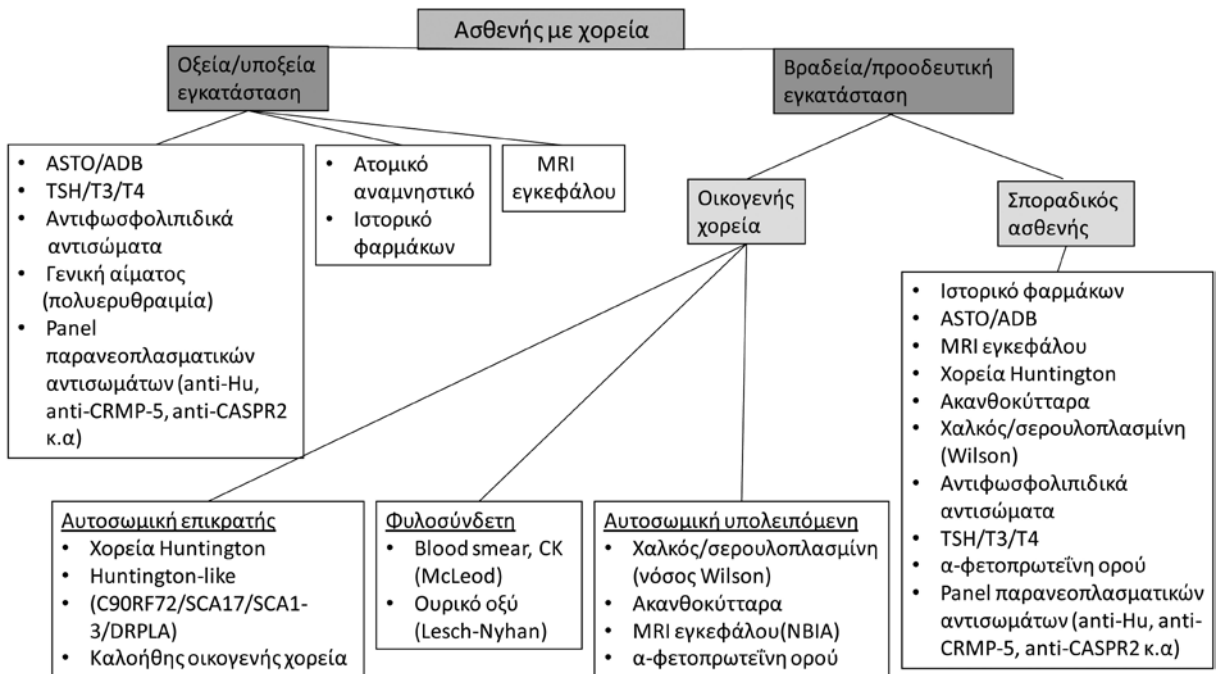
Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην προσέγγιση και στη διαφορική διάγνωση του ασθενή με χορεία. Η χορεία κληρονομικής αιτιολογίας θα αναλυθεί εκτενέστερα, αλλά θα αναφερθούν εν συντομία και μερικές από τις συχνότερες αιτίες επίκτητης χορείας.

### Γενική προσέγγιση του ασθενούς με χορεία

Ο προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία φαίνεται αναλυτικά στην εικόνα 1. Αρχικά, θα πρέπει να διευκρινιστεί το είδος των υπερκινήσιων και ότι όντως πρόκειται για χορεία καθώς και τα συνοδά συμπτώματα και σημεία που θα βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση

του ασθενούς. Στη συνέχεια, ιδιαίτερη σημασία έχει ο τρόπος εγκατάστασης της χορείας, δηλαδή αν είχε οξεία ή υποξεία έναρξη ή εγκαταστάθηκε βραδέως.

Η χορεία οξείας ή υποξείας εγκατάστασης είναι συνήθως επίκτητης αιτιολογίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η λήψη ενός αναλυτικού ιστορικού του ασθενούς και της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει, για τυχόν φάρμακα που προκαλούν την εμφάνιση χορείας ως ανεπιθύμητη ενέργεια είναι απαραίτητη. Επιπλέον, επιβάλλεται η διενέργεια απεικόνισης εγκεφάλου, καθώς και ένας ενδελεχής έλεγχος για πιθανά αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανόμενων και των παρανεοπλασματικών (5). Σε περιπτώσεις παιδιών με χορεία απαιτείται ο έλεγχος για αντιστρεπτολυσίνη Ο (ASTO) και anti-

**Εικόνα 1.** Διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με χορεία

DNase B (ADB) για τη διερεύνηση πιθανής χορείας Sydenham (6) (εικόνα 1).

Στη χορεία με βραδεία προοδευτική εγκατάσταση ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού. Έπειτα, ανάλογα με το ιστορικό του κάθε ασθενούς, ο κλινικός ιατρός θα προσανατολιστεί αντίστοιχα και στη διενέργεια ενός πιο ειδικού παρακλινικού ελέγχου (εικόνα 1).

### Πότε τίθεται υποψία κληρονομικής χορείας;

Από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση του ασθενούς ο κλινικός ιατρός μπορεί να υποψιαστεί τη γενετική φύση μιας χορείας. Η παρουσία ασθενούς στο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρή ένδειξη που παραπέμπει σε γενετικό νόσημα. Το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να λαμβάνεται ενδελεχώς και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις γενιές. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων κληρονομικής χορείας, η μεταβίβαση του γονιδίου γίνεται με αυτοσωματικό επικρατητικό τρόπο. Δηλαδή η πιθανότητα μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί τη νόσο ισούται με 50% για κάθε απόγονο. Σε ένα αυτοσωματικό επικρατητικό νόσημα, όπως για παράδειγμα η νόσος Huntington, αναμένεται η ύπαρξη νοσούντων ατόμων σε κάθε γενιά (κάθετη κληρονομικότητα). Στη περίπτωση υπολειπόμενης χορείας, μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από ένας πάσχοντες στην ίδια γενιά (οριζόντια κληρονομικότητα), χωρίς πάσχοντα γονέα. Επιπλέον, συνοδές διαταραχές από το νευρικό ή και άλλα συστήματα μπορεί να παραπέμπουν σε συγκεκριμένες γενετικές κλινικές οντότητες, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη χορεία

του Huntington με τη συχνή συνύπαρξη ψυχιατρικών διαταραχών ή στην καλοήγη κληρονομική χορεία με τη συχνή συνύπαρξη υποθυρεοειδισμού.

### Το πρόβλημα του σποραδικού ασθενή

Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δε συνεπάγεται και αποκλεισμό του ενδεχομένου κληρονομικής χορείας. Πολλές αιτίες μπορούν να ερμηνεύσουν την απουσία σαφούς οικογενειακού ιστορικού, για παράδειγμα, σε μικρές οικογένειες, σε υιοθεσίες και σε πρώιμους θανάτους από άλλα αίτια. Επίσης, είναι δυνατόν να υφίσταται ψευδής πατρότητα και συνεπώς ψευδώς αρνητικό οικογενειακό ιστορικό. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί και η ύπαρξη περιπτώσεων με έναρξη νόσου σε όψιμη ηλικία, όπως για παράδειγμα στη νόσο του Huntington, όπου μπορεί να απουσιάζουν άλλα προσβεβλημένα μέλη (7).

Η κληρονομική χορεία σπάνια εμφανίζεται de novo (πρώτη εμφάνιση παθολογικής μεταλλάξης). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι για τη χορεία του Huntington, που είναι μακράν η συχνότερη κληρονομική χορεία, ευθύνονται δυναμικές μεταλλάξεις (επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων CAG). Στις δυναμικές μεταλλάξεις το γενετικό σφάλμα μεταπίπτει αρχικά σε επίπεδο προ-μετάλλαξης (αυξημένος αριθμός επαναλήψεων CAG χωρίς κλινική εικόνα), η οποία είναι ασταθής και μπορεί να δώσει στη συνέχεια παθολογικό αριθμό CAG με μερική ή πλήρη διεισδυτικότητα. Στα νοσήματα με δυναμικές μεταλλάξεις παρατηρείται το φαινόμενο της επίσπευσης. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των επαναλήψεων CAG, τόσο πιο νωρίς η έναρξη της νόσου. Δεδομένης της αστάθειας του επεκταμένου



τμήματος του γονιδίου που προκύπτει κυρίως κατά την πατρική μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στη νόσο Huntington, συχνά οι απόγονοι νοσούν σε μικρότερη ηλικία από τους γονείς.

Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν περιληπτικά ορισμένες από τις συχνότερες αιτίες τόσο κληρονομικής όσο και επίκτητης χορείας.

## Χορεία κληρονομικής αιτιολογίας

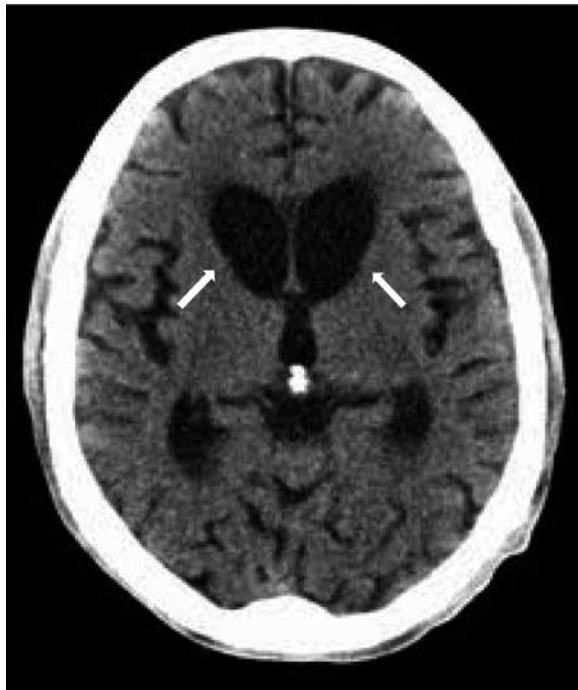
### Η χορεία του Huntington

Κυρίαρχο εκπρόσωπο της κατηγορίας χορεία κληρονομικής αιτιολογίας αποτελεί η χορεία του Huntington. Είναι μια αυτοσωματική επικρατής νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την κλασική τριάδα συμπτωμάτων: 1. χορειοαθροιστικές κινήσεις, 2. προοδευτική έκπτωση των νοντικών λειτουργιών και 3. ψυχικές διαταραχές. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως ανέρχεται σε 4-7/100.000. Στον ελληνικό πληθυσμό, ο επιπολασμός εκτιμάται σε 4/100.000 (8). Η νόσος εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ της 4ης και 5ης δεκαετίας. Εξαιρεση αποτελεί η σπάνια νεανική μορφή της νόσου Huntington ή νόσος Westphal (juvenile Huntington disease-JHD), στην οποία η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται πριν την ηλικία των 20 ετών με επικράτηση στη κλινική εικόνα της δυσκαμψίας και της υπέρτονίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά τίθεται διαγνωστικό πρόβλημα που περιλαμβάνει και το δίλημμα διενέργειας γενετικού ελέγχου (9). Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος μπορεί να εμφανισθεί και σε μεγαλύτερη ηλικία της αναμενόμενης (>60 ετών), (νόσος Huntington όψιμου ενάρξεως) (7).

Το υπεύθυνο γονίδιο της νόσου Huntington εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4p16.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη «huntingtin» (HTT). Η μεταλλάξη συνίσταται σε αυξημένο αριθμό επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων CAG ( $\geq 40$ ). Ο αριθμός επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων συσχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία έναρξης της νόσου, δηλαδή όσο περισσότερες επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων, τόσο νωρίτερα εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου (επίσπευση/anticipation). Επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων από 40 και πάνω σχετίζονται με πλήρη διεισδυτικότητα της νόσου. Σε επαναλήψεις 36-39 υπάρχει μερική διεισδυτικότητα, και ο φορέας μπορεί να μη νοσήσει. Επαναλήψεις 27-35 αναφέρονται ως προμεταλλάξεις, που σημαίνει ότι ο φορέας δεν θα νοσήσει, αλλά κινδυνεύει να αποκτήσει παιδί με περισσότερες επαναλήψεις που ενδέχεται να νοσήσει.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και η πρόγνωση είναι δυσμενής, καθώς οι ασθενείς καταλήγουν 10-20 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (10). Στη μαγνητική τομογραφία παρατηρείται ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων (εικόνα 2). Με το μοριακό γενετικό έλεγχο μπορεί να τεθεί βέβαιη διάγνωση στον πάσχοντα και να εντοπισθούν τυχόν υγιείς φορείς

**Εικόνα 2.** Ατροφία των κερκοφόρων πυρήνων σε ασθενή με χορεία Huntington



του παθολογικού γονιδίου. Επίσης, είναι εφικτή η πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου ώστε να αποφευχθεί η μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου στις επόμενες γενιές.

### Huntington disease-like σύνδρομο

Τα Huntington-like σύνδρομα (HD-Like syndromes) ή HD phenocopies) είναι νοσήματα με κλινική εικόνα παραπλήσια με αυτή της νόσου Huntington, αλλά αρνητικό μοριακό γενετικό έλεγχο για την υπεύθυνη μεταλλάξη της HTT. Περίπου το 1% των ασθενών με τυπικό φαινότυπο νόσου Huntington, ανήκουν σε κάποιο από τα HD-like σύνδρομα (11). Ως πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων φέρεται μια εξανουκλεοτιδική επανάληψη στο γονίδιο C9ORF72 (12,13). Ακολουθούν σε συχνότητα η SCA17, και SCA1-3, η HD-like 2 σε Αφρικανικούς πληθυσμούς, και σπανιότερα η DRPLA, νευροφερριτινοπάθεια και νευροακανθοκύτωση (14). Έχει αναφερθεί και μια περίπτωση Έλληνα ασθενή με χορεία στον οποίο εντοπίστηκε μεταλλάξη SCA8 (15).

### Νευροακανθοκύτωση

Πρόκειται για μια ομάδα σπάνιων κληρονομικών νευροεκφυλιστικών συνδρόμων με χαρακτηριστική εικόνα την παρουσία ακανθοκυττάρων στο περιφερικό αίμα σε ποσοστό πάνω από 10% των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στη κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα εξής: χορεία-ακανθοκύτωση (ChAc), σύνδρομο McLeod

(MLS), HD-like 2 και PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration).

Η έναρξη της χορείας-ακανθοκύτωσης τοποθετείται κατά την 3η-4η δεκαετία, συνήθως με περιστασιακές υπερκινησίες δυστονικού τύπου και εξελίσσεται σε γενικευμένη χορεία με νοντική έκπτωση. Στα πλαίσια αυτής της κλινικής οντότητας μπορεί να εμφανιστούν επίσης παρκινσονισμός, δυστονία, επιληπτικές κρίσεις και αισθητική αξονική νευροπάθεια. Συχνά συνυπάρχει διαταραχή προσωπικότητας και συμπεριφοράς. Η υπεύθυνη για τη νόσο μεταλλαγή φέρεται στο γονίδιο *VPS13A*, στο χρωμόσωμα 9 και μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Η θεραπεία είναι αποκλειστικά συμπτωματική (16).

### **Καλοήθης οικογενής χορεία (BHC)**

Η καλοήθης κληρονομική χορεία είναι ένα σπάνιο αυτοσωματικό επικρατές σύνδρομο με έναρξη στην παιδική ηλικία. Προηγείται συνήθως η δυσχέρεια βάδισης και έπεται η χορεία, χωρίς όμως να συνοδεύεται από γνωσιακές ή ψυχικές διαταραχές. Η εξέλιξη της νόσου είναι μη προοδευτική και το 1/3 των ασθενών παρατηρεί βελτίωση στη χορεία με τη πάροδο της ηλικίας. Μεταλλαγές στο γονίδιο *NKX-2-1* (πρώην *TITF1* στο χρωμόσωμα 14q13.3) έχουν εντοπιστεί σε μερικές οικογένειες, αλλά όχι σε όλες. Ιδιαίτερη σημασία διαγνωστικά έχει το γεγονός ότι συχνά συνυπάρχει πνευμονοπάθεια και υποθυρεοειδισμός. Για το λόγο αυτό, η καλοήθης οικογενής χορεία εντάσσεται στα πλαίσια ενός ευρύτερου συνδρόμου (Σύνδρομο εγκεφάλου-πνεύμονος-θυρεοειδούς, Brain-lung-thyroid syndrome) (17).

### **Παροξυσμικές δυσκινήσεις**

Στα πλαίσια αυτής της ομάδας των παροξυσμικών δυσκινήσεων μπορεί να εμφανιστεί και χορεία. Συνήθως οι χορειακές αυτές κινήσεις διαρκούν από λίγα λεπτά έως μερικές ώρες και ενδέχεται να υπάρχει κάποιος εκλυτικός παράγοντας όπως η άσκηση. Σε κάποιες περιπτώσεις με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα έχουν εντοπιστεί πρόσφατα μεταλλαγές στο γονίδιο *PRRT2* (19).

### **Χορεία επίκτητης αιτιολογίας**

#### **Χορεία του Sydenham (ή ελάσσων χορεία)**

Η χορεία του Sydenham αποτελεί μια από τις κύριες επιπλοκές του ρευματικού πυρετού. Εξακολουθεί να θεωρείται η πρώτη αιτία αιφνίδιας εμφάνισης χορείας στην παιδική ηλικία, παρά την ραγδαία μείωση του επιπολασμού της νόσου στις αναπτυγμένες χώρες (18). Το κλινικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει χορειακές κινήσεις, tics, μειωμένο μυϊκό τόνο, διαταραχές συμπεριφοράς και νοντικές διαταραχές. Αν και η χορεία του Sydenham σχετίζεται με ανοσοολογική απάντηση σε στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ο ακριβής παθογενετικός

μηχανισμός της νόσου δεν έχει διαλευκανθεί. Γενικά, έχει καλή πρόγνωση, καθώς υποχωρεί σταδιακά με τη θεραπεία του ρευματικού πυρετού (14).

### **Χορεία της κύησης (Chorea Gravidarum)**

Ως χορεία της κύησης ορίζεται κάθε χορεία με έναρξη κατά την περίοδο της κύησης. Συχνά αυτή η χορεία είναι δευτεροπαθούς αιτιολογίας με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο να αποτελούν τις πιο συχνές υποκείμενες αιτίες της. Συνήθως δεν απαιτείται φαρμακευτική αγωγή και υφίεται μετά τον τοκετό (19).

### **Ημιχορεία-Ημιβαλλισμός**

Η ημιχορεία συνίσταται στην εμφάνιση χορειακόμορφων κινήσεων που περιορίζονται στο ένα ημιμόριο του σώματος. Πολλές φορές συνυπάρχουν και βαλλιστικές υπερκινησίες στο ίδιο ημιμόριο (ημιβαλλισμός). Η ημιχορεία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αγγειακής αιτιολογίας, ιδιαίτερα σε περίπτωση αιφνίδιας εγκατάστασης. Θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη εστιών στον αντίπλευρο θάλαμο, στα βασικά γάγγλια ή σε συσχετιζόμενες συνδέσεις τους (20).

### **Χορεία φαρμακευτικής αιτιολογίας**

Πλήθος φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν χορεία ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Συχνά παρατηρείται χορεία στους παρκινσονικούς ασθενείς από τη λήψη levodopa. Άλλα υπεύθυνα φάρμακα είναι τα αντιεπιληπτικά, όπως η φαινυτοΐνη. Η χορεία αυτή είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου δεν υπήρξε πλήρης ύφεση των κινήσεων (21).

### **Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της χορείας**

Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για τη χορεία γίνεται μόνο όταν αυτή αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στη λειτουργικότητα του ασθενούς στην καθημερινή ζωή. Η αντιμετώπιση της χορείας φαρμακευτικά πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση νευροληπτικών φαρμάκων. Συχνά χρησιμοποιούνται η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη (14). Η χρήση τους απαιτεί προσοχή σε ασθενείς με συνοδό ακινητική-δυσκαμπτική συμπτωματολογία διότι μπορεί να εμφανίσουν παρκινσονισμό. Άλλο νεότερο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χορείας είναι η τετραβενάζίνη (22). Ωστόσο, η τετραβενάζίνη έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης και μπορεί να προκαλέσει και αυτή παρκινσονισμό, συνεπώς χορηγείται με επιφύλαξη συνήθως όπου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή απέτυχαν τα νευροληπτικά. Στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς χορείας, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί το υποκείμενο νόσημα με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, όπου αυτό είναι εφικτό.

### Νεότερα δεδομένα

Πρόσφατα εντοπίστηκε μια νέα εξανουκλειοτιδική επανάληψη σε μια μη κωδικοποιούσα περιοχή του γονιδίου *C9ORF72* ευθυνόμενη για χορεία. Η επανάληψη αυτή έχει συσχετισθεί παλαιότερα με την εμφάνιση μετωποκροταφικής εκφύλισης και πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης, και στον ελληνικό πληθυσμό (23). Σύμφωνα με τη νεότερη βιβλιογραφία, η μεταληπαγή αυτή αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων (12), γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και στον ελληνικό πληθυσμό (13).

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χορείας, υπάρχουν αναφορές που διαπιστώνουν βελτίωση σε ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε deep brain stimulation (DBS), ιδιαίτερα σε νοσήματα όπως η νόσος Huntington και η χορεία-ακανθοκύτωση (24). Ωστόσο, αν και πολλά υποσχόμενη θεραπεία, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο και αφορά μόνο ανθεκτικές μορφές που δεν ελέγχονται με τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή.

### Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η χορεία σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε γενετικά αίτια. Ενδείξεις όπως η ύπαρξη άλλων μελών της οικογένειας του πάσχοντα με χορεία ή άλλα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, δεν θα πρέπει να διαφεύγουν από τους κλινικούς νευρολόγους. Ωστόσο, η απουσία κληρονομικού ιστορικού δε σημαίνει και αποκλεισμό των γενετικών νοσημάτων. Επιπλέον, στις περιπτώσεις με γενετικό υπόβαθρο μπορεί να αποφευχθεί η μεταβίβαση των παθολογικών γονιδίων στις διαδοχικές γενιές με την κατάλληλη γενετική συμβουλή και τον έγκαιρο προγεννητικό έλεγχο.

### Σημεία κλειδιά

- Η χορεία συνυπάρχει συχνά με άλλες υπερκινησίες όπως η αθέτωση.
- Η ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού αποτελεί ισχυρή ένδειξη χορείας γενετικής αιτιολογίας.
- Η απουσία κληρονομικού ιστορικού δεν αποκλείει την κληρονομική χορεία.
- Η χορεία γενετικής αιτιολογίας μεταβιβάζεται στην πλειονότητα της με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο.
- Η νόσος Huntington αποτελεί τη συχνότερη αιτία κληρονομικής χορείας.
- Η χορεία του Sydenham είναι το κυριότερο αίτιο επίκτητης χορείας στην παιδική ηλικία.
- Φάρμακο εκλογής για τις περιπτώσεις που η χορεία επηρεάζει σοβαρά τη λειτουργικότητα του ασθενούς αποτελούν τα νευροληπτικά.
- Το *C9ORF72* γονίδιο αποτελεί την πιο συχνή γενετική αιτία των Huntington-like συνδρόμων.

### Βιβλιογραφία

1. Huntington G. On Chorea. *J Neuropsychiatr.* 2003;15(1):109–12.
2. Hallett M, Obeso J. Where does chorea come from? Cortical excitability findings challenge classic pathophysiological concepts. *Mov Disord.* 2015;30(2):169–70.
3. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord.* 1994;9(5):493–507.
4. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):589–602.
5. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittock SJ, Bower J, et al. Autoimmune chorea in adults. *Neurology.* 2013;80(12):1133–44.
6. Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):71–6.
7. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. Late-onset Huntington's disease: diagnostic and prognostic considerations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(7):726–30.
8. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: The experience of 14 years. *Clin Genet.* 2011;80(6):586–90.
9. Koutsis G, Karadima G, Kladi A, Panas M. The challenge of juvenile Huntington disease: To test or not to test. *Neurology.* 2013;80(11):990–6.
10. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: Advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):169–78.
11. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: "red flags" for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;650–6.
12. Hensman DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. *C9orf72* expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology.* 2014;82(4):292–9.
13. Koutsis G, Karadima G, Kartanou C, Kladi A, Panas M. *C9ORF72* hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):547.e13–547.e16.
14. Hermann A, Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(2):514.
15. Koutsis G, Karadima G, Pandraud A, Sweeney MG, Paudel R, Houlden H, et al. Genetic screening of Greek patients with Huntington's disease phenocopies identifies an SCA8 expansion. *J Neurol.* 2012;259(9):1874–8.
16. Walker RH. Untangling the Thorns : Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. 2015;8(2):41–54.

17. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastarud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):956–62.
18. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol*. 2003;10(1):11–9.
19. Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI. Movement disorders and pregnancy: a review of the literature. *Mov Disord*. 2010;25(6):665–71.
20. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. *Age Ageing*. 2009;38(3):260–6.
21. Jimenez-Jimenez FJ, Garcia-ruiz PJ, Molina JA. Drug-Induced Movement Disorders. 1997;16(3):180–204.
22. Armstrong MJ, Miyasaki JM. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(6):597–603.
23. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1851.e1–1851.e5.
24. Mahlkecht P, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation for movement disorders: update on recent discoveries and outlook on future developments. *J Neurol*. 2015.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΙΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κορός Χ., Παπαγεωργίου Σ.Γ.  
2η Νευρολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»

### Περίληψη

Η χημειοθεραπεία συχνά συσχετίζεται με νοητικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να παραμένουν μετά το τέλος της θεραπείας. Η παρούσα ανασκόπηση έχει περιλάβει προηγηθείσες γενετικές, απεικονιστικές και νευροψυχολογικές μελέτες καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα οι οποίες πραγματεύονται τη διαταραχή στις νοητικές λειτουργίες μετά από χημειοθεραπεία. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο, πολλαπλοί παράγοντες όπως το βιολογικό υπόστρωμα της νόσου και οι χορηγηθείσες θεραπείες συμβάλλουν στην ανάπτυξη νοητικής διαταραχής. Ένας υποπληθυσμός των ασθενών φαίνεται να είναι περισσότερο ευάλωτοι σε αλλαγές μετά τη χημειοθεραπεία. Τα νοητικά ελλείμματα μπορεί να αφορούν τη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τις επιτελικές λειτουργίες. Είναι επομένως επιβεβλημένη η χρήση ενός εκτεταμένου συνόλου ευαίσθητων νευροψυχολογικών δοκιμασιών έτσι ώστε να εκτιμηθεί σωστά όλο το φάσμα της νοητικής δυσλειτουργίας που προκύπτει μετά από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας. Τέλος, νεώτερα δεδομένα αφορούν υποσχόμενες θεραπείες οι οποίες προτείνονται για τη συμπτωματική και αιτιολογική αντιμετώπιση της διαταραχής.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Χημειοθεραπεία, νοητικές διαταραχές, μνήμη, επιτελικές λειτουργίες, νευροψυχολογικός έλεγχος, νευροπροστασία

## COGNITIVE IMPAIRMENT FOLLOWING ANTICANCER CHEMOTHERAPY. A REVIEW

Koros C., Papageorgiou S. G.  
2nd Neurology Clinic, Athens University Medical School, Attikon Hospital

### Abstract

Cancer chemotherapy is frequently associated with cognitive deficits which may remain after treatment. This manuscript reviews research genetic, animal model, imaging and neuropsychological studies concerning chemotherapy induced cognitive impairment. In elderly patients with cancer many factors including the biological process of the disease and the administered therapies would contribute to cognitive decline. A subgroup of patients is particularly vulnerable to post-treatment changes. Cognitive deficits comprise impairment of memory, information processing speed or executive functions. It is therefore important to use a panel of sensitive screening tests so as to assess the full range of cognitive deterioration following chemotherapy. Finally, recent scientific data shed light on promising symptomatic or etiological treatments of the disorder.

**Key words:** Chemotherapy, cognitive decline, memory, executive functions, neuropsychological tests, neuroprotection

### Εισαγωγή

Η διαταραχή στις νοητικές λειτουργίες μετά από χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) που επίσης αναφέρεται με τον όρο «Chemobrain», αποτελεί μια αρκετά συχνή παρενέργεια της χημειοθεραπείας. Ορίζεται σαν διαταραχή της μνήμης, των επιτελικών λειτουργιών, της προσοχής, της συγκέντρωσης και των οπτικοχωρικών λειτουργιών (1-4). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να πα-

ρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της ΧΜΘ είτε μετά τη διακοπή της. Είναι πιθανό να είναι ήπιες και παροδικές, με υποχώρηση μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε κάποιες περιπτώσεις ωστόσο η επίδραση είναι σοβαρή και παρατεταμένη και επηρεάζει δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, ακόμα και σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το ίδιο το νεόπλασμα. Η τοξικότητα σχετίζεται με την οδό χορήγησης (EP) και την αθροιστι-

κή δόση. Παρόλα αυτά σε κάποιες περιπτώσεις είναι ιδιοσυγκρασιακή και απρόβλεπτη εκδήλωση της ΧΜΘ (5). Επιπρόσθετα η ΧΜΘ δεν αποτελεί το μοναδικό παράγοντα διαταραχής των νοντικών λειτουργιών. Οι ορμονικές θεραπείες σχετίζονται και αυτές με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νοντικών διαταραχών ιδιαίτερα σε γυναίκες ασθενείς με νεόπλασμα μαστού και σε άρρενες που υπέστησαν ανδρογονικό αποκλεισμό για θεραπεία καρκίνου του προστάτη (6). Η ψυχολογική δυσλειτουργία σε καρκινοπαθείς, οι μετεγχειρητικές διαταραχές και η βιολογική επίδραση του ίδιου του όγκου επηρεάζουν τις νοντικές λειτουργίες.

Λόγω της αύξησης του προσδοκίμου επιβίωσης που επικουρείται από τις νεότερες θεραπευτικές μεθόδους, περισσότεροι ασθενείς επιζούν μετά από νεοπλασματικές παθήσεις για αρκετά χρόνια. Οι ενδείξεις για συμπληρωματική ΧΜΘ μετά από χειρουργεία είναι περισσότερες και η ηλικία δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα. Επίσης συχνή είναι και η παρηγορητική ΧΜΘ σε περίπτωση μη εγχειρήσιμων νεοπλασμάτων (7).

Η γήρανση αποτελεί παράγοντα διαταραχής των νοντικών λειτουργιών και σχετίζεται με συννοσηρότητες και λειτουργική έκπτωση κατάσταση που επιδεινώνεται από τη συνύπαρξη κάποιου νεοπλασματος. Στους ηλικιωμένους συχνά παρατηρείται λήψη πολλών φαρμάκων η οποία επηρεάζει τη σωστή εφαρμογή της ΧΜΘ (4).

### **Αιτιοπαθογένεια της βλάβης των νοντικών λειτουργιών μετά από ΧΜΘ**

Η αιτιολογία της επιδείνωσης των νοντικών λειτουργιών μετά από ΧΜΘ είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Η ηλικία αποτελεί τον πιο καλά τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου και οι ηλικιωμένοι ασθενείς θεωρούνται πιο ευάλωτοι στο να αναπτύξουν νοντική έκπτωση μετά από ΧΜΘ. Επίσης το νοντικό απόθεμα (Cognitive reserve) το οποίο επηρεάζεται από τα έτη εκπαίδευσης, τις επαγγελματικές δεξιότητες και τον γενικότερο τρόπο ζωής έχει συσχετιστεί με προστασία (εάν είναι υψηλή) ή επιρρέπεια (χαμηλό νοντικό απόθεμα) στην ανάπτυξη νοντικών διαταραχών μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η αλληλεπίδραση της ηλικίας, του νοντικού αποθέματος και της έκθεσης σε ΧΜΘ έχει επίσης δειχθεί (3,8).

Η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μακροχρόνιας τοξικότητας της ΧΜΘ σε καρκινοπαθείς. Αναφέρεται ότι οι επιζώντες από νεοπλασματική νόσο που φέρουν το αλληλόμορφο ε4 της απολιποπρωτεΐνης E (APOEε4) έχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση νοντικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με ασθενείς που φέρουν άλλα αλληλόμορφα του συγκεκριμένου γονιδίου (9). Αυτό αφορά περισσότερο την οπτικοχωρική αντίληψη και μνήμη και σε μικρότερο βαθμό τον ψυχοκινητικό τομέα. Η απολιποπρωτεΐνη E είναι μια σύνθετη γλυκοπρωτεΐνη και παίζει σημαντικό ρόλο στην νευρωνική επιδιόρθωση και πλαστικότητα μετά από βλάβη. Το ε4 αλληλόμορφο σχετίζεται με μια ποικιλία διαταραχών όπως η νόσος Alzheimer και

νοντική έκπτωση μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή τραυματισμό του εγκεφάλου.

Οι πολυμορφισμοί της κατεχολ-μεθυλο-τρανσφεράση COMT, ενζύμου που επηρεάζει την αποικοδόμηση των κατεχολαμινών μέσω της μεθυλίωσης της ντοπαμίνης. Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο βαλίνης μεταβολίζουν την ντοπαμίνη πιο γρήγορα. Η COMT είναι βασικός ρυθμιστής του ντοπαμινεργικού τόνου στο μετωπιαίο λοβό. Έχει δειχθεί ότι ασθενείς με Ca μαστού και τον ανωτέρω πολυμορφισμό ήταν πιο ευάλωτοι στη ΧΜΘ και είχαν χειρότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες προσοχής, λεκτικής ευφράδειας και ψυχοκινητικής ταχύτητας σε σχέση με αυτούς που φέρουν το αλληλόμορφο COMT με μεθειονίνη (10).

Ένας άλλος γενετικός παράγοντας αφορά τη γενετική ετερογένεια στη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μέσω πρωτεϊνών-μεταφορέων. Οι ασθενείς που φέρουν αλληλόμορφα σχετιζόμενα με μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA χαμηλής επάρκειας ή αλληλόμορφα που οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα ουσιών στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (P-πρωτογλυκάνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο ανθεκτικότητας σε φαρμακευτικές ουσίες 1) είναι οι πιο ευαίσθητοι στην τοξικότητα από ΧΜΘ. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει δειχθεί ότι ακόμη και χαμηλές δόσεις ΧΜΘ μπορούν να επιφέρουν βλάβη στις νοντικές λειτουργίες. Φάρμακα που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό όπως η 5-φθοροουρακίλη προκαλούν διαταραχή στις ανώτερες λειτουργίες μέσω βλάβης στη μικρογλοία, τα ολιγοδενδροκύτταρα, επάγοντας τοπική απομυελίνωση, διαταραχή στους νευράξονες και στους νευροδιαβιβαστές (11,12).

Αρκετά αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως η 5-φθοροουρακίλη, σισπλάτινη, καρμουςτίνη και κυταραβίνη δρουν τοξικά σε προγονικά νευρικά κύτταρα στο ΚΝΣ. Αυτό μπορεί να είναι ένας βασικός μηχανισμός για την ανάπτυξη καθυστερημένης τοξικότητας σε ασθενείς υπό ΧΜΘ (13). Επίσης ορμονικές μεταβολές όπως η πρόωρη εμμνόπαυση που προκαλείται από ΧΜΘ έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη νοντικών διαταραχών. Εξάλλου, ασθενείς που έλαβαν ορμονική θεραπεία για καρκίνο μαστού ή προστάτη εμφανίζουν γνωσιακά ελλείμματα σχετιζόμενα με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων ή τεστοστερόνης (11). Η βλάβη στο DNA που προκαλείται από τη ΧΜΘ είναι δυνατόν να επηρεάζει τις γνωσιακές λειτουργίες μέσω του οξειδωτικού stress. Το οξειδωτικό stress προκαλείται από υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις αυτών των ριζών που προκαλούνται από τη ΧΜΘ, οδηγούν σε σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA των νευρώνων και τελικά σε νοντική δυσλειτουργία. Έχει υποστηριχθεί εξάλλου ότι το οξειδωτικό stress επιδρά στα αγγεία του εγκεφάλου και περιορίζει τη μικροκυκλοφορία σε ζωτικές περιοχές για τις νοντικές λειτουργίες (14). Μια κοινή παρενέργεια της ΧΜΘ, η αναιμία μπορεί μέσω ελαττωμένης εγκεφαλικής οξυγόνωσης να οδηγήσει σε διαταραχές στις επιτελικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες.

Η ανοσοολογική απορύθμιση που προκαλείται είτε από τον καρκίνο είτε από την ΧΜΘ, σχετίζεται με απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών που διασχιζούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό όπως η ιντερφερόνη-α και η ιντερλευκίνη 2. Οι ασθενείς υπό ΧΜΘ έχουν υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που αντιστοιχεί με αυξημένο χρόνο αντιδράσεων, διαταραχή επιτελικών και των οπτικοχωρικών λειτουργιών. Η θεραπεία με ταξάνες οδηγεί σε αύξηση των IL-6, IL-8 και IL-10. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των κυτταροκινών σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και ορθού και των νοντικών λειτουργιών (15).

Τέλος το είδος της ΧΜΘ (συνδυασμός κυκλοφωσφαμιδης-μεθοτρεξάτης – 5FU, μηλιομοκίνης-ετοπυσίδης-σισιπλάτινης, σχήματα που περιέχουν ταξάνες) αυξάνει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των νοντικών διαταραχών (16).

### Μελέτες σε πειραματόζωα

Ο Seigers και Fardell συνέγραψαν μια πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών σε πειραματόζωα που πραγματοποιούνται γνωσιακή δυσλειτουργία μετά από χημιοθεραπεία (17). Οι ανωτέρω μελέτες έδειξαν αλληλαγές στη μνήμη και τη μάθηση στα πειραματόζωα που είναι ανάλογη με τα ελλείμματα που διαπιστώνονται σε ασθενείς μετά από ΧΜΘ. Επιπρόσθετα οι μελέτες αυτές ανέδειξαν πιθανούς μηχανισμούς της επίδρασης της χημιοθεραπείας στον εγκέφαλο: 1) την αναστολή της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο, 2) το οξειδωτικό stress, 3) τις μεταβολές στην λευκή ουσία, που περιλαμβάνει τις προοδευτικές μεταβολές οι οποίες σχετίζονται με τη 5-FU, 4) την ελαττωμένη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, 5) την ελαττωμένη αγγείωση του εγκεφάλου και τη μείωση της αιματικής ροής. Είναι ενδιαφέρουσα η διαπίστωση ότι συγκεντρώσεις χημιοθεραπευτικών παραγόντων που είναι ανεπαρκείς στην αντιμετώπιση του νεοπλάσματος, μπορούν ωστόσο να προκαλούν ελάττωση στη διαίρεση των κυττάρων σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, γεγονός που υποδεικνύει την ικανότητα διέλευσης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ακόμη και μικρών δόσεων του φαρμάκου (13, 17, 18).

Επίσης δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα συγχρηγούμενων αντιοξειδωτικών παραγόντων έναντι της τοξικότητας της ΧΜΘ τόσο σε επίπεδο συμπεριφοράς όσο και φυσιολογίας (19). Παρότι αυτό αποτελεί σημαντική γνώση, είναι αμφισβητήσιμο το εάν μπορεί να εφαρμοστεί κλινικά λόγω της πιθανότητας τα αντιοξειδωτικά να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της ΧΜΘ.

### Κλινικά στοιχεία

Τα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της νοντικής έκπτωσης μετά από ΧΜΘ σε επιζώντες από καρκίνο καταδεικνύουν ένα ποσοστό προσβαλλομένων ατόμων μεταξύ 16 και 75%. Η μεγάλη αυτή διακύμανση στο

ποσοστό των ασθενών με γνωσιακή βλάβη οφείλεται στις διαφορές στο σχεδιασμό και τη μεθοδολογία των σχετικών ερευνών. Η ίδια η παρουσία καρκίνου ανεξάρτητα από τη χορήγηση ΧΜΘ προκαλεί αύξηση του σχετικού κινδύνου για άνοια κατά δυο φορές περίπου (20).

Σε μια έρευνα που εξέτασε την νοντική λειτουργία 18 γυναικών οι οποίες υπεβλήθησαν σε συμπληρωματική ΧΜΘ για καρκίνο μαστού, το 61 % παρουσίασε έκπτωση στις οπτικοχωρικές ικανότητες, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τη λεκτική και οπτική μνήμη, τρεις εβδομάδες μετά τη λήξη της ΧΜΘ (21). Επίσης από 30 γυναίκες που έλαβαν αγωγή με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη, το 33 % εμφάνισαν διαταραχή στις νοντικές λειτουργίες με έμφαση στην οπτικοχωρική αντίληψη (22). Σε μια μετα-ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα 16 μελετών με 653 ασθενείς βρέθηκε επιδείνωση στις οπτικοχωρικές δεξιότητες σε όλες τις μελέτες, αλλά επιπλέον αν η σύγκριση των ασθενών γινόταν με υγιείς μάρτυρες οι αλληλαγές αφορούσαν την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τις επιτελικές λειτουργίες και τη λεκτική μνήμη (23). Σε έρευνα που αφορούσε 6289 γυναίκες με καρκίνο μαστού και παρακολούθηση για 2-11 έτη το μεγαλύτερο ποσοστό άνοιας παρατηρήθηκε σε αυτές που είχαν λάβει χημιοθεραπεία (24). Αντίθετα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλη μελέτη 21632 γυναικών για διάστημα παρακολούθησης 6 ετών (3). Είναι αναγκαίο στο σημείο αυτό να γίνει αναφορά σε ορισμένους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Στην αξιολόγηση των νοντικών λειτουργιών είναι αναγκαίο να συνεκτιμηθεί η επιβάρυνση της ΧΜΘ συστηματικά (συστηματικές παρενέργειες) ή τυχόν συνοδοί καταθλιπτικοί συντελεστές. Συναίσθηματικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη που είναι συχνή σε ασθενείς σε ΧΜΘ μπορούν να εκληφθούν ως διαταραχή των ανωτέρων λειτουργιών χωρίς αυτές να υφίστανται. Επίσης η αυτοαναφερόμενη έκπτωση των νοντικών λειτουργιών με ερωτηματολόγια είναι εντονότερη και υπερεκτιμά τη νοντική βλάβη σε σχέση με τις αντικειμενικές μετρήσεις. Εξάλλου, η γενικευμένη κόπωση και καχεξία που απαντά συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν ΧΜΘ μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως έκπτωση των νοντικών λειτουργιών (25).

### Ορμονικές θεραπείες

Η συμμετοχή των ορμονικών θεραπειών στη νοντική έκπτωση μετά από θεραπεία νεοπλασμάτων είναι καλά τεκμηριωμένη. Οι υποδοχείς ανδρογόνων και οιστρογόνων βρίσκονται διάσπαρτοι στο ΚΝΣ και τα ελαττωμένα επίπεδα των ορμονών σχετίζονται με νοντική έκπτωση (6). Η ταμοξιφαίνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων, αποτελεί συνήθη ορμονική αγωγή σε περιπτώσεις καρκίνου μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Σε μελέτη 1163 ασθενών με Ca μαστού (710 υπό ταμοξιφαίνη) διεπιστώθη επιδείνωση κατά τη δοκιμασία γραπτής αφήγησης (26).

Σε άλλη μελέτη η ταμοξифαίνη είτε μόνη της είτε μαζί με ΧΜΘ επηρέασε την οπτική και λεκτική μνήμη και τις οπτικοχωρικές λειτουργίες (27).

Οι αναστολείς αρωματάσης περιλαμβάνουν μη αναστρέψιμους ανταγωνιστές των στεροειδών (exemestane) ή μη στεροειδικούς αναστολείς (anastrozole, letrozole). Η χορήγηση τους σχετίζεται με επιδείνωση της λεκτικής μνήμης και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών (28). Σε αυτό το πλαίσιο, ο ανδρογονικός αποκλεισμός για Ca προσάτη έχει δείξει ότι επιδεινώνει τις επιτελικές λειτουργίες, την ταχύτητα αντίδρασης και την οπτικοχωρική αντίληψη (29).

### Νευροψυχολογική εκτίμηση

Η νευροψυχολογική αξιολόγηση των ασθενών με γνωσιακή διαταραχή μετά από ΧΜΘ πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πολυπαραγοντική αιτιολογία της νοητικής βλάβης καθώς και τη σχέση της με την ηλικία του ασθενή. Τα συνήθη νευροψυχολογικά τεστ δεν είναι αρκετά ευαίσθητα για να ανιχνεύσουν ήπιες διαταραχές, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις ο πιο ενδελεχής έλεγχος έχει νόημα (4). Η πλήρης νευροψυχολογική εξέταση στην ογκολογία, αναπτύχθηκε για να βοηθήσει τους ογκολόγους στη σφαιρική εκτίμηση των ογκολογικών ασθενών. Προτιμότερος είναι ο εκτενής έλεγχος που ανιχνεύει ήπιες διαταραχές (30). Πρέπει να ελέγχεται το σύνολο των νοητικών λειτουργιών ενώ είναι σημαντικό στον επανέλεγχο να ελαχιστοποιείται το αποτέλεσμα της εξάσκησης (practice effect) (31). Η συνηθισμένη βασική νευροψυχολογική εκτίμηση κυρίως περιλαμβάνει την Mini Mental State Examination (MMSE) και το τεστ σχεδίασης ρολογιού (32). Παρόλα αυτά πολλά άλλα νοητικά τεστ μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν όπως αυτά που εξετάζουν τον προσανατολισμό και την ανάκληση λέξεων. Αυτά τα τεστ περιλαμβάνουν το Blessed Orientation Memory Scale, το Short Portable Mental Status Questionnaire και το Mini-Cog. Το τελευταίο που συνδυάζει το MMSE και το τεστ σχεδίασης ρολογιού είναι ενδιαφέρον γιατί έχει παρόμοια ευαισθησία με το MMSE αλλά είναι πιο γρήγορο στην εφαρμογή. Οι διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία (όπως επίσης και ήπιες διαταραχές σε ασθενείς με υψηλό μορφωτικό επίπεδο) δε μπορούν να εκτιμηθούν με το συνήθη νευροψυχολογικό έλεγχο. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζεται ένας λεπτομερέστερος έλεγχος ειδικά αν σχεδιάζεται η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την νοητική έκπτωση.

Μια βελτιωμένη έκδοση του MMSE, το MMSE-2 ανιχνεύει μια ακόμα ηπιότερη διαταραχή με χρήση του τεστ ανάκλησης μιας ιστορίας και της δοκιμασίας ανάκλησης συμβόλων (33). Η δοκιμασία Montreal Cognitive Assessment (MOCA) είναι πιο ευαίσθητη στον έλεγχο των επιτελικών λειτουργιών (οπτικοχωρικές-επιτελικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας, κατονομασία, μνήμη, προσοχή, γλώσσα, αφαιρετικές λειτουργίες, προσανατολισμός). Τα δύο τελευταία τεστ είναι σαφώς πιο ευαίσθητα από το MMSE και μπο-

ρούν να χορηγηθούν περίπου στον ίδιο χρόνο (34). Αν χρειαστεί σε πολύ ήπιες περιπτώσεις μπορούν να συνδυαστούν με εκτεταμένο νευροψυχολογικό έλεγχο. Σε περίπτωση ανίχνευσης γνωσιακής δυσλειτουργίας με το MMSE-2 ή το MOCA πρέπει να χορηγηθούν πιο ειδικά τεστ που εκτιμούν την προσοχή, τη μνήμη εργασίας (digit span) και τις επιτελικές λειτουργίες (τεστ που περιλαμβάνουν προγραμματισμό). Ο πλήρης έλεγχος του νοητικού αποθέματος μπορεί να βοηθήσει στο διαχωρισμό των υποκειμενικών ενοχλημάτων από τα αντικειμενικά γνωσιακά ελλείμματα (35). Από τη διεθνή ομάδα εργασίας για τη σχέση καρκίνου και νοητικών λειτουργιών (ICCTF) έχει προταθεί η τριάδα των ακόλουθων τεστ για την εκτίμηση της νοητικής βλάβης από ΧΜΘ: το Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), το Trail Making Test (TMT) και το Controlled Oral Word Association (COWA) (36).

### Απεικονιστικές μελέτες

Αρκετές μελέτες που περιλαμβάνουν τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (MRI) ανέδειξαν ελάττωση στο πάχος της φαιάς ουσίας, κυρίως στο μετωπιαίο λοβό και τον ιππόκαμπο σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ΧΜΘ (37, 38). Επίσης παρατηρήθηκε διαταραχή στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας. Ειδικότερα διεπιστώθη ελαττωμένη πυκνότητα της φαιάς ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς άμφω, στους κροταφικούς λοβούς συμπεριλαμβανομένων των ιπποκάμπων, και σε περιοχές της παρεγκεφαλίδας και του δεξιού θάλαμου ένα μήνα μετά τη ΧΜΘ. Η αποκατάσταση ένα χρόνο μετά τη ΧΜΘ ήταν μόνο μερική σε αρκετές από τις προαναφερθείσες δομές. Επίσης παρατηρήθηκε ελαττωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσίας στο μετωπιαίο, τον βρεγματικό και τον ινιακό λοβό σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία (39, 40).

Μελέτες εξήγησαν σε επιζώντες από καρκίνο, με λειτουργικές απεικονιστικές μεθόδους όπως η fMRI και η λειτουργική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων fPET έδειξαν περιοχές μειωμένης ενεργοποίησης κατά την εκτέλεση μιας γνωσιακής δοκιμασίας στα άτομα υπό ΧΜΘ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (41). Ο McDonald και συν. σε μελέτη με fMRI έδειξαν μείωση στην ενεργοποίηση του μετωπιαίου λοβού κατά την εκτέλεση μιας δοκιμασίας ένα μήνα μετά από ΧΜΘ. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές εξήγησαν έχουν ανιχνευτεί παράλληλα με τις μορφολογικές μεταβολές και συσχετίζονται με αυτές (42).

### Θεραπείες

Λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της γνωσιακής διαταραχής και το μηχανισμό της τοξικότητας από ΧΜΘ προτείνονται τρεις φαρμακολογικές προσεγγίσεις: η στόχευση στο οξειδωτικό stress, στη ρύθμιση των κυτταροκινών και της φλεγμονής και στη νευρωνική επιδιόρθωση (17). Σε μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει μια αλληλεπίδραση μεταξύ νευρογένεσης, κατάθλιψης



και γνωσιακής λειτουργίας, έτσι ώστε τα αποτελέσματα των αντικαταθλιπτικών στη νευρογέννεση επιδρούν στη νοντική βλάβη από ΧΜΘ (43). Δυστυχώς η εφαρμογή των πειραματικών δεδομένων στην κλινική πράξη στον τομέα αυτό προχωράει με πολύ αργό ρυθμό. Μια ενθαρρυντική εξαίρεση αποτελεί ο εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, φλουοξετίνη. Η τελευταία είναι ένα αντικαταθλιπτικό και δεν έχει βρεθεί να είναι ουσία που βελτιώνει γενικά τις νοντικές λειτουργίες. Δεν έχει ακόμα δοκιμαστεί κλινικά σε ασθενείς υπό ΧΜΘ. Σε πειραματόζωα η φλουοξετίνη ελαττώνει τη νοντική και κυτταρική δυσλειτουργία μετά από χορήγηση 5-FU και μεθοτρεξάτης (44). Πιθανότατα δρα κυρίως προληπτικά και λιγότερο επιδιορθώνοντας τις βλάβες από τη ΧΜΘ. Μια μελέτη σε νεκροτομικό υλικό έδειξε ότι ενδέχεται να υπάρχει όφελος στη νευρογέννεση στην οδοντωτή έλικα ασθενών που λαμβάνουν και άλλους αναστολέες επαναπρόσληψης της σεροτονίνης πέρα από τη φλουοξετίνη.

Άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί περιλαμβάνουν ψυχοδιεγερτικές ουσίες και αναστολέες χολινεστεράσης. Έρευνα σε μικρό αριθμό ασθενών με καρκίνο που έλαβαν ΧΜΘ έδειξε ότι η μεθυλφαινοδάτη και η μοδαφινίλη μπορούν να βοηθήσουν στα γνωσιακά συμπτώματα. Σε ενήλικους η λογική της χρησιμοποίησης διεγερτικών φαρμάκων έγκειται στην αντιμετώπιση του αισθήματος κόπωσης που παρατηρείται συχνά μετά τη ΧΜΘ και συμβάλλει στη γνωσιακή έκπτωση. Σε περιπτώσεις παιδιατρικού καρκίνου έχει χρησιμοποιηθεί η μεθυλφαινοδάτη σε αναλογία με τη γνωσιακή βελτίωση που επιτυγχάνει στον σύνδρομο υπολειπόμενης προσοχής (45, 46). Θετικά αποτελέσματα επίσης έχουν βρεθεί με χρήση της μοδαφινίλης (47, 48). Για την τελευταία έχει δειχθεί ότι βελτίωσε παραμέτρους της επεισοδιακής μνήμης και της προσοχής σε ασθενείς που είχαν νοντική διαταραχή μετά από ΧΜΘ για Ca μαστού (49).

Τα αποτελέσματα μελετών της επίδρασης των αναστολέων χολινεστεράσης στις γνωσιακές λειτουργίες μετά από ΧΜΘ είναι πολύ περιορισμένα (50). Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν χολινεργικό έλλειμμα μετά από ΧΜΘ, η χρήση τους στη νόσο Alzheimer δικαιολογεί μια τέτοια προσέγγιση. Η δονεπεζίλη, ένας αναστολέας χολινεστεράσης έχει δοκιμαστεί σε δόση 10 mg / ημέρα σε ασθενείς με έκπτωση νοντικών λειτουργιών μετά από ΧΜΘ σε μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα. Η μελέτη τερματίστηκε λόγω ελλιπούς αριθμού συμμετεχόντων (51).

Ο ανταγωνιστής των NMDA υποδοχών, μεμαντίνη, έχει επίσης δειχθεί ότι είναι νευροπροστατευτικός σε μοντέλα σε πειραματόζωα (52). Είναι πιθανή μια ευεργετική επίδραση της μεμαντίνης και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν γνωσιακή έκπτωση μετά από ΧΜΘ.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στις νευροπροστατευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να ελαχιστοποιήσουν την τοξικότητα της ΧΜΘ. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες έχουν δειχθεί ότι προστατεύουν σε μοντέλα πειραματόζωων. Βρίσκεται υπό μελέτη η χορήγηση

του αντιοξειδωτικού ginkgo biloba. Η χρήση υψηλής δόσης της βιταμίνης E συζητείται ως αντιοξειδωτικό με δράση στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών μετά από ΧΜΘ. Παραμένει ωστόσο το ερώτημα εάν η ταυτόχρονη χορήγηση αντιοξειδωτικών θα μειώσει την αποτελεσματικότητα της ΧΜΘ.

Τέλος πέρα από την φαρμακευτική αγωγή οφέλη μπορούν να παρέχει και η μη φαρμακολογική προσέγγιση. Η νοντική ενδυνάμωση αποτελεί μια υποσχόμενη δυνατότητα για ασθενείς με νοντική διαταραχή μετά από ΧΜΘ. Σε μια μελέτη ασθενών με Ca μαστού οδήγησε στη βελτίωση της αυτοαναφερόμενης έκπτωσης και στα αποτελέσματα του νευροψυχολογικού ελέγχου (53).

### Συμπεράσματα

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημιοθεραπεία, η εμφάνιση διαταραχών στις νοντικές λειτουργίες είναι συχνή. Ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ευάλωτοι στην ανάπτυξη νοντικής διαταραχής. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ακόμα το είδος και η διάρκεια της χορηγηθείσας χημιοθεραπείας. Τα νοντικά ελλείμματα μπορεί να αφορούν τη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και τις επιτελικές λειτουργίες. Ένας εκτεταμένος έλεγχος με χρήση ευαίσθητων νευροψυχολογικών δοκιμασιών μπορεί να βοηθήσει να εκτιμηθεί σωστά όλο το φάσμα της νοντικής δυσλειτουργίας που προκύπτει μετά από τη χορήγηση της χημιοθεραπείας. Έχουν προταθεί αρκετές θεραπείες για τη συμπτωματική και αιτιολογική αντιμετώπιση της διαταραχής, χωρίς ωστόσο τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα.

### Βιβλιογραφία

1. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology*. 2012;21:1141-8.
2. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012;30:3675-86.
3. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41:126-39.
4. Lange M, Rigal O, Clarisse B, Giffard B, Sevin E, Barillet M, et al. Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:810-7.
5. Soffietti R, Trevisan E, Rudà R. Neurologic complications of chemotherapy and other newer and experimental approaches. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1199-218.
6. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology*. 2009;18:811-21.

7. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Schagen SB. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:87-101.
8. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol*. 2010;28:4434-40.
9. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003;12:612-9.
10. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HS, Hughes TF, Iser L, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer*. 2011;117:1369-76.
11. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:192-201.
12. Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3473-3478.
13. Evenden J. Cognitive impairments and cancer chemotherapy: translational research at a crossroads. *Life Sci*. 2013;93:589-95.
14. Blasiak, J., Arabski, M., Krupa, R. et al. Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. *Mutat Res*. 2004; 554:139-148.
15. Tsavaris, N., Kosmas, C., Vadiaka, M., Kanelopoulos, P., and Boulamatsis, D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer*. 2002;87:21-27.
16. Vardy, J., Rourke, S., Galica, J. et al. Cytokine levels in patients (pts) with localized colorectal cancer (CRC) after surgery and their relationship to fatigue and cognitive function. *J Clin Oncol*. 2006;24:3623.
17. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:729-41.
18. Dietrich, J., Han, R., Yang, Y., Mayer-Pröschel, M., Noble, M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol*. 2006;5: 22.
19. Koros C, Papalexi E, Anastasopoulos D, Kittas C, Kitraki E. Effects of AraC treatment on motor coordination and cerebellar cytoarchitecture in the adult rat. A possible protective role of NAC. *Neurotoxicology*. 2007;28:83-92.
20. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:854-6.
21. Wefel, J.S., Lenzi, R., Theriault, R.L., Davis, R.N., and Meyers, C.A. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;100:2292-2299.
22. Jansen, C.E., Dodd, M.J., Miaskowski, C.A., Dowling, G.A., and Kramer, J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology*. 2008; 17:1189-1195.
23. Jansen, C.E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G., and Kramer, J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*. 2005; 104: 2222-2233.
24. Heck JE, Albert SM, Franco R, Gorin SS. Patterns of dementia diagnosis in surveillance, epidemiology, and end results breast cancer survivors who use chemotherapy. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Sep;56(9):1687-92. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1986.
25. Patrick, D.L., Ferketich, S.L., Frame, P.S and National Institutes of Health State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95: 1110-1117.
26. Paganini-Hill, A. and Clark, L.J. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64: 165-176.
27. Castellon, S.A., Ganz, P.A., Bower, J.E. et al. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004; 26: 955-969.
28. Shilling, V., Jenkins, V., Fallowfield, L., and Howell, T. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 86:405-412.
29. Jenkins, V.A., Ambroisine, L.M., Atkins, L. et al. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol*. 2008; 9: 953-961.

30. Fogel BS, Fretwell MD. Common mental health problems in geriatric practice. Part I: Dementia, depression, anxiety, and prescription drug toxicity. *R I Med J.* 1991;74:62-7.
31. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol.* 2008;19:623-9.
32. Iconomou, G., Mega, V., Koutras, A., Iconomou, A.V., and Kalofonos, H.P. Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer.* 2004;101:404-411.
33. Folstein MF, Fossa SD. Mini Mental State Examination. 2<sup>nd</sup> edition. (MMSE-2). PAR Edition: 2012.
34. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9.
35. Insel K, Morrow D, Brewer B, Figueredo A. Executive function, working memory, and medication adherence among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2006 ;61:P102-7.
36. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:703-8.
37. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2003;8:201-16.
38. Scherling CS, Smith A. Opening up the window into "chemobrain": a neuroimaging review. *Sensors (Basel).* 2013;13:3169-203.
39. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:819-28.
40. Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol.* 2012;30:274-81.
41. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103:303-11.
42. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol.* 2012;30:2500-8.
43. Perera TD, Dwork AJ, Keegan KA, Thirumangalakudi L, Lipira CM, Joyce N, et al. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One.* 2011;6:e17600.
44. Lyons L, ElBeltagy M, Umka J, Markwick R, Startin C, Bennett G, et al. Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;215:105-15.
45. Conklin HM, Khan RB, Reddick WE, Helton S, Brown R, Howard SC, et al. Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:1127-39.
46. Conklin HM, Helton S, Ashford J, Mulhern RK, Reddick WE, Brown R et al. Predicting methylphenidate response in long-term survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Psychol.* 2010;35:144-55.
47. Kohli, S., Fisher, S.G., Tra, Y. et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer.* 2009;115:2605-2616.
48. Lundorff LE, Jønsson BH, Sjøgren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliat Med.* 2009;23:731-8.
49. Mar Fan, H.G., Clemons, M., Xu, W. et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2008;16:577-583.
50. Winocur G, Binns MA, Tannock I. Donepezil reduces cognitive impairment associated with anti-cancer drugs in a mouse model. *Neuropharmacology.* 2011;61:1222-8.
51. Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2577-87.
52. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology.* 1999;38:735-67.
53. Ferguson, R.J., Ahles, T.A., Saykin, A.J. et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology.* 2007;16:772-777.

## ΟΠΙΣΘΙΑ ΦΛΟΙΪΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ

Παπαδόπουλος Γ., Ιωαννίδης Π., Κωνσταντινοπούλου Ε., Καρακώστας Δ.  
Β' Νευρολογική κλινική ΑΠΘ - Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Η οπίσθια φλοιϊκή ατροφία (posterior cortical atrophy - PCA) αποτελεί μια νευροεκφυλιστική νόσο που χαρακτηρίζεται από οπτικοχωρικά ελλείμματα (τα οποία προεξάρχουν στην κλινική εικόνα του ασθενούς) και νοτική έκπτωση, η οποία συνήθως ακολουθεί. Θεωρείται υπότυπος της ν. Alzheimer (AD) με προεξάρχουσα την εκφύλιση στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου. Συνήθης έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην ηλικία των 50-65 ετών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση 2 περιστατικών με κλινική εικόνα PCA και ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Οπίσθια φλοιϊκή ατροφία, Νευροεκφύλιση, Οπτικοχωρικά ελλείμματα

## POSTERIOR CORTICAL ATROPHY

Papadopoulos G., Ioannidis P., Konstantinopoulou E., Karacostas D.  
2d Department of Neurology - Aristotle University of Thessaloniki- AHEPA University Hospital

### Abstract

Posterior cortical atrophy (PCA) is a neurodegenerative disease characterized by optical defects (which are the prominent symptoms) and cognitive impairment, which usually follows. It is considered as a subtype of Alzheimer's disease (AD) with predominant degeneration in the posterior brain regions. Onset is at the age of 50-65 years old. The purpose of this article is to present two cases with clinical PCA and review of literature.

**Key words:** Posterior cortical atrophy, Neurodegeneration, Visuospatial deficits

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος περιγράφηκε ως ξεχωριστή οντότητα πριν σχεδόν 30 χρόνια και στηριζόταν αποκλειστικά σε κλινικά κριτήρια. Εμφανίζεται συνήθως με προϊούσα έκπτωση των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων του ασθενούς, καθώς και άλλων λειτουργιών που ελέγχονται από το βρεγματικό, ινιακό και κροταφοϊνιακό λοβό. Οι μελέτες που ακολούθησαν ανέδειξαν κοινή παθολογία με την AD όπως και άλλες, ήδη γνωστές, νευροεκφυλιστικές νόσους οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι πρόκειται πιθανόν για έναν υπότυπο της AD. Η επιδημιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη καθώς η διάγνωση παραμένει αποκλειστικά κλινική και θεωρείται μία υποδιαγνωσμένη, από την ιατρική κοινότητα, νόσος.

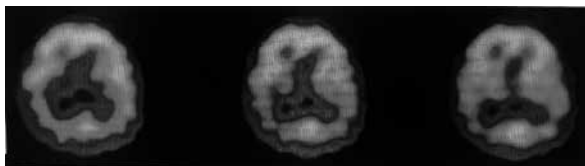
Σας παρουσιάζουμε 2 ασθενείς που προσήλθαν στην Κλινική μας λόγω οπτικοχωρικών ελλειμμάτων

και εμφάνιζαν χαρακτηριστική κλινική και απεικονιστική εικόνα οπίσθιας φλοιϊκής ατροφίας, με σκοπό να επιστήσουμε την προσοχή στη σχετικά σπάνια, αυτή, μορφή ανοϊκής συνδρομής και να τονίσουμε τη θέση της στη διαφορική διάγνωση νοσημάτων με παρόμοια νευρολογική εικόνα.

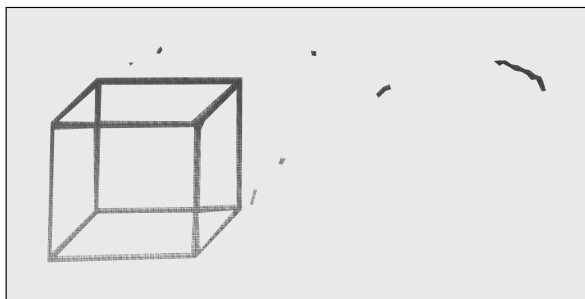
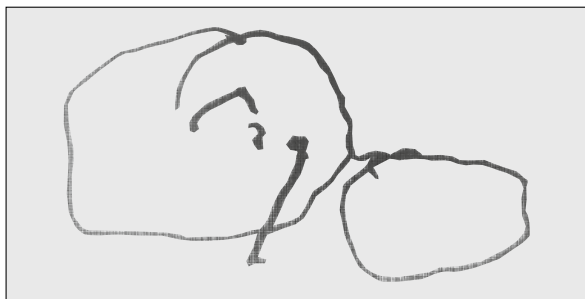
### ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Πρόκειται για γυναίκα, 58 ετών, η οποία είχε διεγνωσθεί με ν. Alzheimer προ 5ετίας (διαταραχές μνήμης, κριτικής ικανότητας, συμπεριφοράς), βρισκόταν σε αγωγή με ριβαστιγμίνη και μεμαντίνη και προσήλθε λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της. Από την κλινική εξέταση ανευρέθησαν οφθαλμοκινητική απραξία, οπτική αγνωσία, αλεξία, αγραφία, διαταραχές της πρόσφατης μνήμης, θετικό αντανακλαστικό σύλληψης

**Εικόνα 1.** ΗΜΡΑΟ-SPECT. Παρατηρείται ελάττωση της τοπικής αιματικής εγκεφαλικής ροής στους μέσο και πλάγιο κροταφικό λοβό, στο βρεγματικό λοβό, ενώ σε οριακά επίπεδα υπολογίζεται η άρδευση στο εμβάδόν του οπτικού φλοιού αμφοτερόπλευρα



**Εικόνες 2 και 3.** Δοκιμασία σχεδιασμού ρολογιού και αντιγραφής σχήματος αντίστοιχα. Από τον έλεγχο των γνωστικών δεξιοτήτων με την κλίμακα ACE-R ευρήματα ενδεικτικά διαταραχής της οπτικοχωρικής αντίληψης

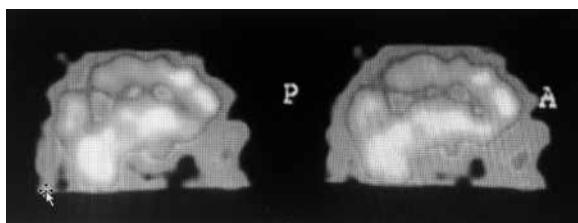


στα άνω άκρα και σημείο οδοντωτού τροχού αμφοτερόπλευρα. Στον έλεγχο για νοτική έκπτωση με την κλίμακα ACE-R είχαν επηρεαστεί όλες οι επιμέρους εξεταζόμενες κατηγορίες με συνολική βαθμολογία 33 στα 100. Η MRI εγκεφάλου και το ΗΕΓ ήταν μη διαγνωστικά. Στο SPECT εγκεφάλου παρατηρήθηκε οριακή άρδευση στον οπτικό φλοιό αμφοτερόπλευρα, ενώ ελαττωμένη ήταν επίσης η άρδευση στο βρεγματικό και κροταφικό φλοιό αμφοτερόπλευρα.

**ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2**

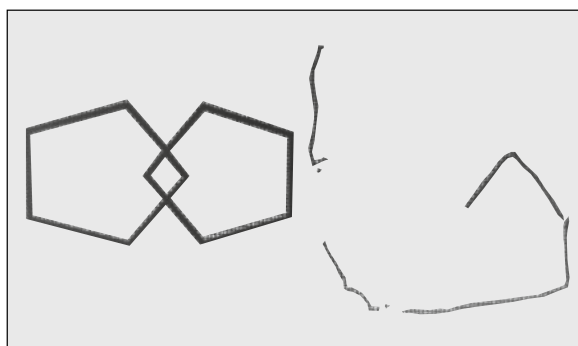
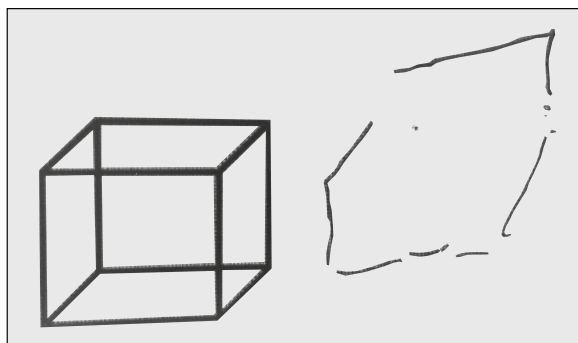
Αντρας, 62 ετών, με οπτική αγνωσία και διαταραχές μνήμης από 2ετίας προσήλθε για διερεύνηση μετά από αρνητικό έλεγχο από Οφθαλμίατρο. Κλινικά εμφάνιζε οφθαλμοκινητική απραξία, οπτική αγνωσία, αλεξία, γραφία και αναριθμησία. Η MRI εγκεφάλου

**Εικόνα 4.** ΗΜΡΑΟ-SPECT. Εικόνα προσβολής του κροταφικού, του βρεγματικού και λιγότερο του μετωπιαίου λοβού και χωρίς σαφή διαγνωστικά ευρήματα



και το ΗΕΓ ήταν μη διαγνωστικά. Στο νοτική έλεγχο με

**Εικόνες 5 και 6.** Δοκιμασίες αντιγραφής σχημάτων. Σαφής διαταραχή στην οπτικοχωρική αντίληψη που υπερτερεί των υπολοίπων ευρημάτων κατά τον έλεγχο των γνωστικών δεξιοτήτων με την κλίμακα ACE-R



ACE-R το score ήταν 31 στα 100. Το SPECT εγκεφάλου έδειξε ελάττωση της άρδευσης του κροταφικού και βρεγματικού φλοιού αμφοτερόπλευρα.

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Τυπικά οι ασθενείς παρουσιάζουν οπτικοχωρικά ελλείμματα, οφθαλμοκινητική απραξία, οπτική αγνωσία, αποπροσανατολισμό στο χώρο, δυσπραξία, αλεξία, γραφία και αναριθμησία, αδυναμία αναγνώρισης δεξιού-αριστερού ενώ τουλάχιστον στα αρχικά στάδια

της νόσου διατηρείται η ευχέρεια στον προφορικό λόγο, η μνήμη και η προσωπική εικόνα του ασθενούς. Ιδιαίτερα συμπτώματα που σχετίζονται με την όραση στους ασθενείς αυτούς είναι η αντίληψη κίνησης σε στατικό αντικείμενο, ο οπτικός αποπροσανατολισμός (δε μπορούν να διαβάσουν μια σειρά από λέξεις καθώς φαίνεται να «χάνονται» μέσα στη σελίδα), το φαινόμενο αντιστροφής του μεγέθους (αντίληψη αντικειμένων μικρού μεγέθους, αλλά όχι μεγαλύτερων), αδυναμία διάκρισης δεξιού-αριστερού, παλινοψία, αχρωματοψία, προσωποαγνωσία, σύνθετες οπτικές ψευδαισθήσεις και αδυναμία αναγνώρισης μεμονωμένου αντικειμένου ή προσώπου σε εικόνα με πολλαπλά αντικείμενα ή πρόσωπα. Λιγότερο συχνά ανευρίσκεται εξωπυραμιδική σημειολογία, αρχέγονα αντανάκλαστικά, το φαινόμενο του «ξένου άκρου» και μυόκλιονος. Στα αρχικά στάδια της νόσου τα συμπτώματα είναι μεμονωμένα και οι ασθενείς απευθύνονται συνήθως σε Οφθαλμίατρο, ο οποίος και αδυνατεί να θέσει τη διάγνωση. Αργότερα, όταν τα συμπτώματα αυξηθούν και γίνουν πιο χαρακτηριστικά οι ασθενείς απευθύνονται σε Νευρολόγο, με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνεται σχεδόν πάντα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου.

### ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η παθολογία της νόσου είναι συνήθως αυτή της ν. Alzheimer (τουλάχιστον στο 80% των περιπτώσεων παρατηρούνται νευροϊνιδιακές αλληλώσεις και πλάκες β-αμυλοειδούς στον οπτικό φλοιό και τις συμπληρωματικές του περιοχές, Broadman areas 17 και 18, στις οπίσθιες κροταφικές περιοχές και την έλικα του προσαγωγίου), ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να είναι αυτή της φλοιοβασικής εκφύλισης (corticobasal degeneration), της ν. Huntington (Huntington disease), της άνοιας με σωμάτια Lewy body (dementia with Lewy bodies) ή ακόμη και της ν. Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob disease). Διάφορες μελέτες, όλες τους με μικρό δείγμα ασθενών, προσπάθησαν να βρουν παθολογοανατομικές διαφορές μεταξύ της PCA και της AD, με διαφορετικά ευρήματα η κάθε μία και χωρίς σαφή έως τώρα αποτελέσματα. Η νόσος θεωρείται από το μεγαλύτερο μέρος της επιστημονικής κοινότητας ως ένας οπίσθιος υπότυπος της AD. Μερικοί συγγραφείς διαχωρίζουν την PCA σε 2 μορφές: τη βρεγματική, στην οποία επηρεάζεται κυρίως η αντίληψη του χώρου ("where" type) και την κροταφοϊνιακή όπου διαταράσσεται η αναγνώριση αντικειμένων ("what" type). Ο διαχωρισμός αυτός πιθανόν να έχει μόνο νόημα στο αρχικό στάδιο της νόσου καθώς στη συνέχεια υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων στην κλινική εικόνα του ασθενούς.

### ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά για τη νόσο είναι τα απεικονιστικά

ευρήματα με αμφοτερόπλευρη βρεγματοϊνιακή και κροταφοϊνιακή ατροφία (περισσότερο δεξιά συγκριτικά με τη νόσο AD όπου η συμμετοχή του αριστερού ημισφαιρίου είναι μεγαλύτερη) στη CT και MRI, ενώ τα SPECT και PET εγκεφάλου έχουν μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα δείχνοντας υποαιμάτωση και υπομεταβολισμό αντίστοιχα στις προαναφερθείσες περιοχές. Πολύ συχνά η απεικόνιση δε μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση λόγω των κοινών ευρημάτων και στις νόσους που προαναφέρθηκαν στο κεφάλαιο των Ιστοπαθολογικών Ευρημάτων. Το στοιχείο αυτό συνηγορεί με την άποψη της κοινής προέλευσης των νευροεκφυλιστικών αυτών νοσημάτων. Για τους παραπάνω λόγους η απεικόνιση μπορεί μόνο να ενισχύσει την κλινική υποψία της ύπαρξης της PCA, αλλά δε μπορεί σε καμία περίπτωση να θέσει τη διάγνωση.

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση της PCA περιλαμβάνει τις νόσους οι οποίες εμπλέκονται και στην παθολογία αυτής. Θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα της ν. Lewy-Body στην οποία προεξάρχουν οι οπτικές ψευδαισθήσεις, ο παρκινσονισμός, οι διαταραχές στη φάση REM του ύπνου, ενώ χαρακτηριστική είναι η δυσανεξία στα νευροληπτικά φάρμακα και οι μεταβολές της κλινικής εικόνας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η συνύπαρξη πυραμιδικών και εξωπυραμιδικών σημείων, ο μυόκλιονος, τυχόν αισθητικές διαταραχές, η απραξία και το φαινόμενο του «ξένου άκρου» θέτουν ως πιθανή διάγνωση τη φλοιοβασική εκφύλιση, η οποία και θα πρέπει να αποκλειστεί. Η ν. Huntington είναι πιο εύκολο να αποκλειστεί λόγω της χαρακτηριστικής της εικόνας με χορεία (αρχικά στάδια), παρκινσονισμό (προχωρημένο στάδιο), νοντική έκπτωση και διαταραχές της συμπεριφοράς. Το ατομικό (ή και οικογενειακό) ιστορικό ψυχιατρικής νόσου θα πρέπει οπωσδήποτε να διερευνάται. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε τη ν. Creutzfeldt-Jakob η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ευρήματα διαταραχής του οπτικού φλοιού που ομοιάζουν με αυτά της PCA, μυόκλιονο, αισθητικές διαταραχές, αταξία και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Η ταχεία εξέλιξη της νόσου που οδηγεί, συνήθως εντός έτους, στο θάνατο είναι χαρακτηριστική.

Παρακάτω (βλέπε τον πίνακα της επόμενης σελίδας) παραθέτουμε τα διαγνωστικά κριτήρια της PCA, όπως αυτά προτάθηκαν το 2012.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Καμία θεραπευτική αγωγή δεν έχει δείξει προς το παρόν θετικά αποτελέσματα στην PCA. Δόκιμη, όμως, θεωρείται η χορήγηση ανταγωνιστών ακετυλοχολινεστεράσης καθώς η παθολογία της νόσου είναι συνθέστερα αυτή της ν. Alzheimer. Συμπτωματική αντιμετώπιση και εκμάθηση τεχνικών αναγνώρισης

Μείζονα κριτήρια (απαραίτητη η τήρηση όλων)	Ελάσσονα κριτήρια (ενισχύουν τη διάγνωση)
Υπουλή ενάρξη, προοδευτική πορεία	Αληξία
Προεξέχοντα προβλήματα όρασης με φυσιολογική οφθαλμολογική εξέταση	Εμφάνιση πριν την ηλικία των 65 ετών
Σύνθετα οπτικά ελλείμματα (για παράδειγμα συμπτώματα των συνδρόμων Balint / Gerstmann, ελλείμματα από τα οπτικά πεδία, οπτική αγνωσία, αποπροσανατολισμός στο χώρο)	Ιδεοκινητική απραξία / απραξία ένδυσης
Αποκλεισμός εγκεφαλικού επεισοδίου ή όγκου του ΚΝΣ	Προσωποαγνωσία
Σχετικά άθικτη η εικόνα για τον εαυτό και ανεπηρέαστη μνήμη	Παρατεταμένη χρωματική αντίληψη

Based on: Crutch et al. (41)

φωνητικών εντολών, με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, έχουν προταθεί, μένει μόνο να αποδειχτεί το όφελος τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S. J. Crutch, M. Lehmann, J. M. Schott, G. D. Rabinovici, M. N. Rossor, N. C. Fox, Posterior cortical atrophy, *Lancet Neurol* 2012; 11: 170–78
2. D. N. Levine, J. M. Lee, C. M. Fisher, The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study, *Neurology* 1993; 43: 305–13.
3. S. C. Beh, B. Muthusamy, P. Calabresi, J. Hart, D. Zee, V. Patel, E. Frohman, Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy, *Pract Neurol* 2015;15:5-13
4. F.-X. Borruat, Posterior Cortical Atrophy: Review of the Recent Literature, *Current Neurology and Neuroscience Reports* October 2013, 13:406
5. V. Isella, G. Villa, C. Mapelli, F. Ferri, I. M. Appollonio, C. Ferrarese, The Neuropsychiatric Profile of Posterior Cortical Atrophy, *J Geriatr Psychiatry Neurol* October 20, 2014
6. J. Victoroff, G. W. Ross, D. F. Benson, M. A. Verity, H. V. Vinters, Posterior cortical atrophy: neuropathologic correlations. *Arch Neurol* 1994; 51: 269–74
7. K. X. X. Yong, T. J. Shakespeare, D. Cash, S. M. D. Henley, J. M. Nicholas, G. R. Ridgway, H. L. Golden, E. K. Warrington, A. M. Carton, D. Kaski, J. M. Schott, J. D. Warren, S. J. Crutch, Prominent effects and neural correlates of visual crowding in a neurodegenerative disease population, *Brain*. 2014 Dec;137(Pt 12):3284-99
8. S. J. Crutch, M. Lehmann, N. Gorgoraptis et al, Abnormal visual phenomena in posterior cortical atrophy. *Neurocase* 2011; 17: 160–77
9. N. S. Ryan, T. J. Shakespeare, M. Lehmann, S. Keihaninejad, J. M. Nicholas, K. K. Leung, N. C. Fox, S. J. Crutch, Motor features in posterior cortical atrophy and their imaging correlates, *Neurobiol Aging*. 2014 Dec; 35(12): 2845–2857
10. M. Boucart, G. Calais, Q. Lenoble, C. Moroni F. Pasquier, Differential processing of natural scenes in posterior cortical atrophy and in Alzheimer's disease, as measured with a saccade choice task, *Front. Integr. Neurosci.*, 25 July 2014
11. S.J. Crutch, E.K. Warrington, Foveal crowding in posterior cortical atrophy: a specific early-visual-processing deficit affecting word reading. *Cogn Neuropsychol* 2007; 24: 843–66
12. A. Cappa, N. Ciccirelli, E. Baldonero, M. Martelli, M. C. Silveri, Posterior AD-Type Pathology: Cognitive Subtypes Emerging from a Cluster Analysis, *Behavioural Neurology*, Volume 2014 (2014), A. ID 259358
13. E. Catricala, P.A. Della Rosa, P. Ortelli et al, The evolution of alexia in two cases of posterior cortical atrophy, *Behav Neurol* 2011; 24: 229–36
14. M. F Mendez, M. Ghajrania, K. M Perryman, Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (Impact Factor: 2.81)*. 02/2002; 14(1):33-40
15. T. Duning, T. Warnecke, S. Mohammadi et al, Pattern and progression of white-matter changes in a case of posterior cortical atrophy using diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 432–36
16. B. P. Meek, K. Locheed, J. M. Lawrence-Dewar, P. Shelton, J. J. Marotta, Posterior cortical atrophy: an investigation of scan paths generated during face matching tasks, *Front. Hum. Neurosci.*, 28 June 2013
17. M. Roca, E. Gleichgerricht, T. Torralva, F. Manes, Cognitive rehabilitation in posterior cortical atrophy. *Neuropsychol Rehabil* 2010; 20: 528–40

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεο  
ενημέρωση



## Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

**2016**

- ❖ **15-7 Φεβρουαρίου 2016: 4<sup>ο</sup> Συνέδριο «Master Classes in Dementia 2016».** <http://www.anoiahellas.gr/4thcongress/>
- ❖ **17-19 Φεβρουαρίου 2016: International Stroke Conference,** Los Angeles. [http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/Programming/Programming-International-Stroke-Conference\\_UCM\\_316971\\_Article.jsp](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/Programming/Programming-International-Stroke-Conference_UCM_316971_Article.jsp)
- ❖ **17-20 Μαρτίου 2016: 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy),** Lisbon, Portugal. <http://www.comtecmed.com/cony/2016/default.aspx>
- ❖ **8-10 Απριλίου 2016: 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας,** Αθήνα. [www.epilepsycongress.gr](http://www.epilepsycongress.gr)
- ❖ **15-21 Απριλίου 2016: 68<sup>th</sup> American Academy of Neurology,** <https://www.aan.com/conferences/2016-annual-meeting/>
- ❖ **10-12 Μαΐου 2016: 2<sup>nd</sup> European Stroke Organization Conference,** Barcelona, <http://esoc2016.com/>
- ❖ **28-31 Μαΐου 2016: 2<sup>nd</sup> Congress of the EAN,** Copenhagen. <http://www.eaneurology.org/Welcome-to-Copenhagen-2016.2122.0.html>
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2016: 20<sup>th</sup> International Congress of Parkinsons Disease and Movement Disorders,** Berlin, Germany. [http://www.neuropenews.org/?ai1ec\\_event=20th-international-congress-of-parkinsons-disease-and-movement-disorders-2&instance\\_id=1469](http://www.neuropenews.org/?ai1ec_event=20th-international-congress-of-parkinsons-disease-and-movement-disorders-2&instance_id=1469)
- ❖ **11-15 Σεπτεμβρίου 2016: 12<sup>th</sup> European Congress on Epileptology,** Prague. <http://www.epilepsycongress.org/12th-european-congress-on-epileptology-prague-2016/>
- ❖ **14-17 Σεπτεμβρίου 2016: Ectrims Congress,** London UK. <http://www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses/>
- ❖ **23-25 Σεπτεμβρίου 2016: Θεματική Συνάντηση Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας,** Ναύπλιο. [info@jneurology.gr](mailto:info@jneurology.gr)