

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2016

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

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

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Β. Κιμισκίδης
Γ. Ρούντολφ
Ε. Δαρδιώτης
Γ. Δερετζή
Θ. Αβραμίδης
Ν. Αρτέμης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Στυροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Δ. Μαντζάρης

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

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

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

▲ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Κατσάνος Α.Χ., Πατσούρας Δ., Φρογκουδάκη Α., Βρεττού Α.-Ρ., Οικονομίδης Ι.,
Παρίσης Ι., Παρασκευαΐδης Ι., Παππάς Κ., Λιαντινιώτη Χ., Ρουσσοπούλου Α.,
Χονδρογιάννη Μ., Ζόμπολα Χ., Παπαδημητρόπουλος Γ., Παππά Α., Φιολλάκη Α.,
Τασιώνη Α., Κοσμίδου Μ., Γουδέβενος Ι., Γιαννόπουλος Σ., Τσιβγούλης Γ.,
Κυρίτσας Α.Π.

6

ΑΡΘΡΑ

▲ Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ 4-ΑΜΙΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΔΥΟ ΣΥΧΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟΥ ΝΥΣΤΑΓΜΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Αναγνώστου Ε., Καραγκιαούρης Χ., Λιακάκης Γ., Βασιλοπούλου Σ., Σπέγγος Κ.,
Ευδοκίμης Ι.

22

▲ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΟΔΗΓΗΣΗ

Αγγέλογλου Σ., Παπαδόπουλος Κ.

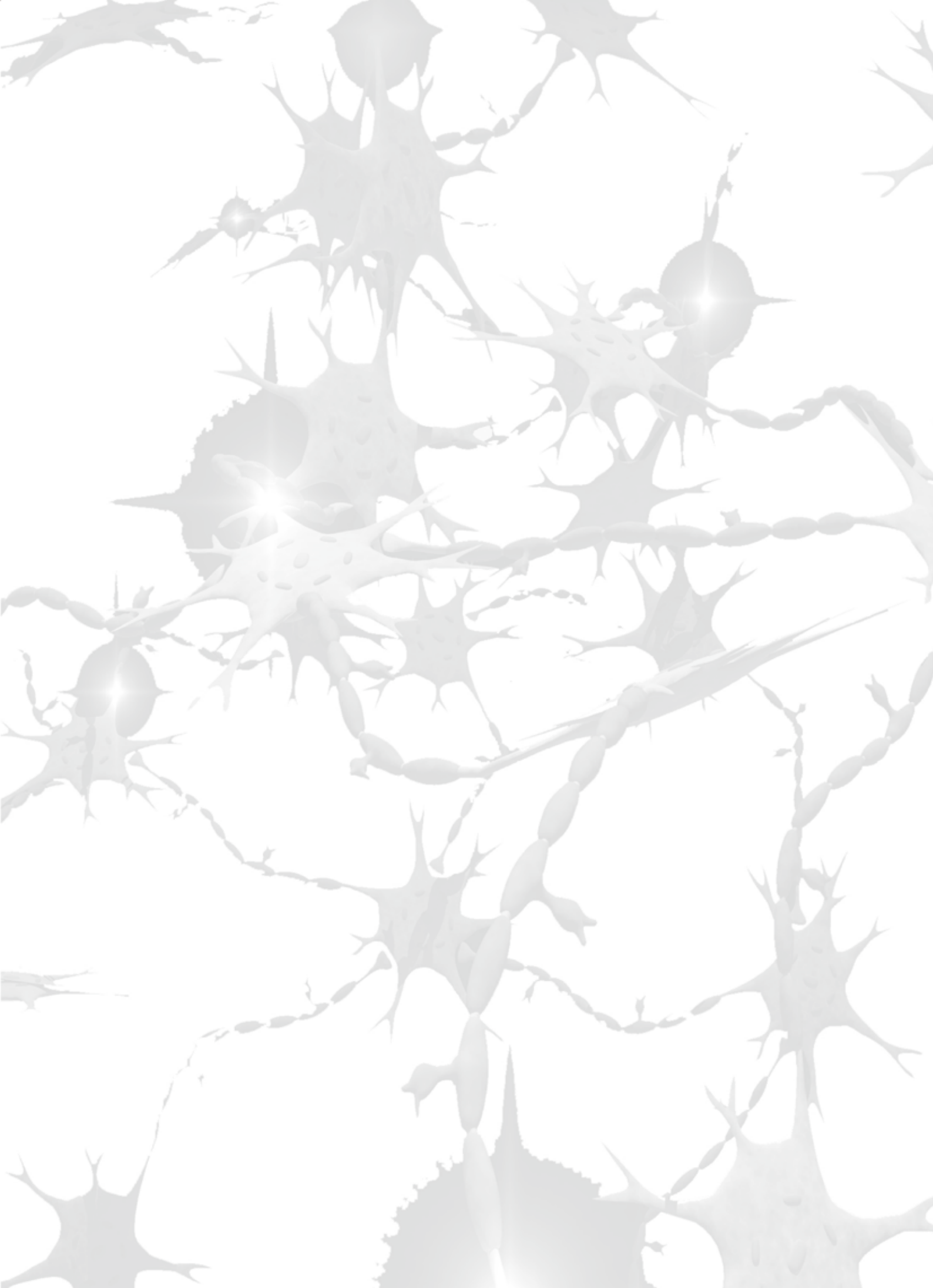
28

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

▲ ΠΤΩΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ

Ιωαννίδης Π., Παρίσης Δ., Μποζίκη Μ. Νατσής Κ., Καρακώστας Δ.

42



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 25:2 March - April 2016

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. Triantafillou

EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

CO-EDITORS

V. Kimiskidis
J. Rudolf
E. Dardiotis
G. Deretzi
T. Avramidis
N. Artemis

HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

TECHNICAL ASSISTANCE - WEB-EDITION

D. Mantzaris

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRINTED EDITION AND PDFs

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

REVIEW

▲ THE CONTRIBUTION OF TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN THE INVESTIGATION OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR ISCHEMIA

*Katsanos A.H., Patsouras D., Frogoudaki A., Vrettou A.-R., Ikonomidis I.,
Parissis I., Paraskevaidis I., Pappas K., Liantinioti C., Rousopoulou A.,
Chondrogianni M., Zompola C., Papadimitropoulos G., Pappa A., Fiolaki A.,
Tatsioni A., Kosmidou M., Goudevenos I., Giannopoulos S., Tsivgoulis G.,
Kyritsis A.P.*

6

ARTICLES

▲ THE USE OF 4-AMINOPYRIDINE IN TWO COMMON FORMS OF CEREBELLAR NYSTAGMUS: CASE REPORTS

*Anagnostou E., Karagkiaouris C., Liakakis G., Vassilopoulou S., Spengos K.,
Evdokimidis I.*

22

▲ EPILEPSY AND DRIVING

Angeloglou S., Papadopoulos K.

28

NEUROLOGICAL IMAGES

▲ DROPPED HEAD SYNDROME

Ioannidis P., Parissis D., Boziki M., Natsis K., Karacostas D.

42

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 2, Μάρτιος - Απρίλιος 2016

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
συνεδριολογία
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"

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Κατσάνος Α.Χ.¹, Πατούρας Δ.², Φρογκουδάκη Α.³, Βρεττού Α.-Ρ.³, Οικονομίδης Ι.³, Παρίσις Ι.³, Παρασκευαΐδης Ι.³, Παππάς Κ.⁴, Λιαντινιώτη Χ.⁵, Ρουσοπούλου Α.⁵, Χονδρογιάννη Μ.⁵, Ζόμπολα Χ.⁵, Παπαδημητρώπουλος Γ.⁵, Παππά Α.⁵, Φιολλάκη Α.¹, Τατσιώνη Α.⁶, Κοσμίδου Μ.⁷, Γουδέβενος Ι.⁴, Γιαννόπουλος Σ.¹, Τσιβγούλης Γ.^{5,8}, Κυρίτσος Α.Π.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

² Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο «Χατζηκώστα», Ιωάννινα, Ελλάδα

³ Β' Καρδιολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁴ Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁵ Β' Νευρολογική Κλινική, «Αττικόν» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁶ Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁷ Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁸ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο του Τεννεσί, Μέμφις, Τεννεσί, ΗΠΑ

Περίληψη

Η διερεύνηση πιθανών εμβολογόνων εστιών στους ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι η πιο συχνή κλινική ένδειξη χρήσης του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος. Παρόλα αυτά υπάρχει έντονη αμφισβήτηση τόσο για τη διαγνωστική αξία του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος, όσο και για την επίδραση των ευρημάτων που προκύπτουν από την εξέταση αυτή στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης. Το διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ. Ωστόσο, η εμφάνιση των καρδιακών παθήσεων που θεωρούνται ότι σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εκδήλωση του ισχαιμικού ΑΕΕ (ενδοκαρδιακοί θρόμβοι και όγκοι) είναι σπάνια. Επιπλέον, τα διαγνωστικά ευρήματα του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (ΠΙΕ) φαίνεται να ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των μελετών, καθώς το διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια εξέταση που εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή που την πραγματοποιεί και συνεπώς υπάρχουν διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των εξεταστών μπορεί να εκφράζονται σαν ετερογένεια στην αναφορά των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Επίσης, φαίνεται ότι η εξέταση με διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό ρόλο στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα συνιστάται ότι όλοι οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση με διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.

Λέξεις ευρητηρίου: Διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα, κρυπτογενές ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιοεμβολισμός

THE CONTRIBUTION OF TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN THE INVESTIGATION OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR ISCHEMIA

Katsanos A.H.¹, Patsouras D.², Frogoudaki A.³, Vrettou A.-R.³, Ikonomidis I.³, Parissis I.³, Paraskevaidis I.³, Pappas K.⁴, Liantinioti C.⁵, Rousopoulou A.⁵, Chondrogianni M.⁵, Zompola C.⁵, Papadimitropoulos G.⁵, Pappa A.⁵, Fiolaki A.¹, Tatsioni A.⁶, Kosmidou M.⁷, Goudevenos I.⁴, Giannopoulos S.¹, Tsigoulis G.^{5,8}, Kyritsis A.P.¹

¹ Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

² Department of Cardiology, "Chatzikosta" General Hospital, Ioannina, Greece

³ Second Department of Cardiology, "Attikon" University Hospital, University of Athens, Athens Greece

⁴ Department of Cardiology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

⁵ Second Department of Neurology, "Attikon" University Hospital, University of Athens, Athens Greece

⁶ Division of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

⁷ First Department of Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

⁸ Department of Neurology, University of Tennessee Health Science Center, Tennessee, USA

Abstract

Even though the detection of possible embolic sources in patients with acute ischemic stroke (AIS) or transient ischemic attack (TIA) is the most common clinical indication for investigation with transesophageal echocardiography (TEE), there is increasing skepticism on both the diagnostic value of TEE and the impact of its findings in secondary stroke prevention strategies. Recent data suggest that TEE detects anatomical abnormalities approximately in half of the patients with cryptogenic ischemic stroke (CS). However, the prevalence of heart diseases considered to be etiopathologically related to the occurrence of AIS (intracardiac thrombi and tumors) is rare. Furthermore, diagnostic findings from TEE in patients with CS or TIA seem to vary widely between studies, as TEE is an operator-dependent diagnostic test and thus existing differences in education and experience of the examiners may be expressed as heterogeneity in the reported findings between studies. Age, but not sex, significantly affects the prevalence of some of these findings, as younger patients have an increased prevalence of atrial septal abnormalities (patent foramen ovale and/or atrial septal aneurysm), while elderly patients present more frequently atherosclerotic lesions in the ascending aorta and/or aortic arch. Also, it appears that TEE examination may have a decisive impact on secondary stroke prevention in patients with CS or TIA. Consequently, it is recommended that all patients with CS or TIA should be referred to TEE examination, regardless of their gender or age.

Key words: Transesophageal echocardiography, cryptogenic stroke, transient ischemic attack, cardioembolism

Εισαγωγή

Ένα ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) θεωρείται ως κρυπτογενές, όταν η αιτία του δεν έχει σαφώς εντοπιστεί. Συνεπώς, η θεώρηση ενός ΑΕΕ ως κρυπτογενούς εξαρτάται άμεσα από την έκταση και την ποιότητα της αιτιολογικής διερεύνησης, καθώς και την τρέχουσα γνώση, που υπάρχει σχετικά με τους μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική ισχαιμία (1). Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ πρέπει να υποβάλλονται σε μια σειρά επιπλέον εξετάσεων για να βρεθεί τελικά η αιτία της ισχαιμίας, με μια από τις σημαντικότερες εξ' αυτών να είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς (transesophageal echocardiography, TEE) (2).

Παρόλο που η διερεύνηση πιθανών εμβολογόνων εστιών στους ασθενείς με ΑΕΕ είναι η πιο συχνή κλινική ένδειξη χρήσης του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος, υπάρχει έντονη αμφισβήτηση τόσο για τη διαγνωστική αξία του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος, όσο και για την επίδραση των ευρημάτων που προκύπτουν από την εξέταση αυτή στις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης.

1. Η εξέταση με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα: ενδείξεις-αντενδείξεις, επιπλοκές

Σε αντίθεση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια επεμβατική διαδικασία και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας, ενώ θα πρέπει

να πραγματοποιείται μόνο από ειδικά εκπαιδευμένους ιατρούς (3). Σε γενικές γραμμές, η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφο εκτελείται, όταν αναμένεται να προστεθούν σημαντικές πληροφορίες στα δεδομένα που προκύπτουν από τη διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (Πίνακας 1). Ο διοισοφάγειος υπέρηχοκαρδιογράφος δεν προσφέρει μόνο εικόνα υψηλότερης ανάλυσης σε σύγκριση με το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, αλλά και τη δυνατότητα απόκτησης εικόνων από τις καρδιακές και αγγειακές περιοχές που δεν είναι συνήθως προσβάσιμες από τη διαθωρακική εξέταση (3). Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις για μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός για τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν την εξέταση, ενώ ένα πλήρες ιστορικό για συμπτώματα δυσφαγίας ή άλλης γαστροοισοφαγικής νόσου πρέπει να λαμβάνεται πριν την έναρξη της εξέτασης. Όγκοι του οισοφάγου, στενώσεις, εκκολπώματα, κισσοί, όπως και διατρήσεις κοίλων οργάνων, θεωρούνται γενικά ως αντενδείξεις για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Επίσης, το ιστορικό θεραπευτικής ακτινοβολήσης του θώρακα και σοβαρής νόσου της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (που απαγορεύει επαρκή κάμψη του αυχένα) είναι σχετικές αντενδείξεις. Αν και η λήψη αντιπηκτικής

Πίνακας 1. Διαγνωστική υπεροχή των μεθόδων προσέγγισης της καρδιαγγειακής απεικόνισης, ανάλογα με την υπό εξέταση δομή ή κλινική ένδειξη

Υπεροχή της διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας	Υπεροχή της διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας
Ανάδειξη περικαρδιακής συλλογής	Απεικόνιση των περισσότερων τμημάτων της αορτής
Απεικόνιση της κορυφής της αριστερής κοιλίας	Απεικόνιση του δεξιού κόλπου, της μιτροειδούς βαλβίδας και του Ανοικτού Ωοειδούς Τρήματος
Μεγάλη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της Doppler φασματοσκοπίας	Αξιολόγηση των προσθετικών βαλβίδων
Απεικόνιση του αριστερού κόλπου	Όταν η διαθωρακική προσπέλαση είναι αδύνατη (εμφύσημα, τραύμα κτλ.)

Πίνακας 2. Οι κυριότερες κλινικές ενδείξεις προς διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

1. Η ανεύρεση εμβολιογόνων εστιών
2. Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας και των επιπλοκών της
3. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων και όγκων παρακείμενων δομών
4. Η διάγνωση διαχωρισμού αορτής/ανευρύσματος αορτής
5. Η διάγνωση παράδοξης εμβολής μέσω ανοικτού ωοειδούς τρήματος ή μέσω αρτηριοφλεβώδους πνευμονικής φίστουλης
6. Η αξιολόγηση της λειτουργίας των προσθετικών βαλβίδων

αγωγής δεν αποτελεί από μόνη της αντένδειξη για τη διενέργεια της εξέτασης με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (3), η εξέταση δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοκυτοπενία (<50.000/mL), με αυξημένο INR >4, ή παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής aPTT > 150 δευτερόλεπτα (4).

Τα ποσοστά των σοβαρών επιπλοκών που αναφέρονται σε περιπατητικούς ασθενείς κυμαίνονται από 0.2% έως 0.5%, ενώ το ποσοστό που σχετίζεται με τη θνησιμότητα έχει εκτιμηθεί ότι είναι <0.01% (5). Η χρήση της προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αποφυγή ενδοκαρδίτιδας παραμένει αμφιλεγόμενη, με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας να προτείνουν τέτοια προφύλαξη σε ασθενείς που έχουν προσθετικές βαλβίδες, ιστορικό ενδοκαρδίτιδας, συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια, και χειρουργικά κατασκευασμένη επικοινωνία συστηματικής-πνευμονικής κυκλοφορίας (4).

2. Ευρήματα σε ασθενείς με κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 35 μελέτες παρατήρησης ασθενών με κρυπτογενές ΑΕΕ

που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (σύνολο 5772 ασθενείς, μέση ηλικία 53.6 έτη, 56.9% άνδρες) (6).

Το πιο κοινό εύρημα στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν η αθηρωμάτωση στην ανιούσα αορτή ή/και στο αορτικό τόξο [51.2% (27.4% -74.5%)], ακολουθούμενο από την παρουσία ανοικτού ωοειδούς τρήματος (ΑΩΤ) [43.2% (36.3% -50.4%)]. Μεγάλες αορτικές πλάκες (>4mm), με ή χωρίς την παρουσία εξέλιξης ή ευκίνητου θρόμβου, και μεγάλα ΑΩΤ ανευρέθηκαν στο 14% (10.2% -18.9%) και 19.5% (16.6% -22.8%) των εξετάσεων, αντιστοίχως. Η παρουσία ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος ανακαλύφθηκε σε 12.3% (7.9% -18.7%) των εξετάσεων με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ενώ σε συνδυασμό με ΑΩΤ βρέθηκε στο 14.5% (9.9% -20.6%). Θρόμβος στον αριστερό κόλπο [3.0% (1.1% -8.3%)] και αυτόματη νχοαντίθεση [3.8% (2.3% -6.2%)] δεν διαπιστώθηκαν συχνά κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Η ανεύρεση ενδοκαρδιακών όγκων ήταν εξαιρετικά σπάνια [0.2% (0% -0.7%)] (6).

Η μελέτη μας έδειξε ότι η εξέταση ρουτίνας με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε ασθενείς με κρυπτογενή εγκεφαλική ισχαιμία συνήθως εντοπίζει παθολογίες στην καρδιά ή το αορτικό τόξο. Ωστόσο, η εμφάνιση των καρδιακών παθήσεων που θεωρούνται ότι σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά με την εκδήλωση του ισχαιμικού ΑΕΕ (ενδοκαρδιακοί θρόμβοι και όγκοι) είναι σπάνια. Επιπλέον, τα διαγνωστικά ευρήματα του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ βρέθηκαν να

ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των μελετών, και η παρατήρηση αυτή δε φαίνεται να οφείλεται στον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε για το κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και κατά συνέπεια πιθανώς να σχετίζεται με την εμπειρία του υπερηχοκαρδιογραφιστή. Τέλος, η εμφάνιση του ΑΩΤ φαίνεται να είναι το μοναδικό εύρημα το οποίο βρέθηκε να συσχετίζεται με τη νεαρότερη ηλικία των ασθενών με κρυπτογενή ΑΕΕ (6).

Τέλος, σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήσαμε σε 88 ασθενείς με κρυπτογενές ΑΕΕ που υπεβλήθησαν σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα βρήκαμε ότι η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων ευρημάτων στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης μεσοκοιλιακών ανωμαλιών και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο (7). Βρήκαμε επίσης ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε έναν από τους έντεκα ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβλήθηκαν σε έρευνα με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με το φύλο και την ηλικία (7).

3. Αθηρωματικές αλλοιώσεις στην ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο σε ασθενείς με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι αορτικές πλάκες είναι μια εκδήλωση γενικευμένης αθηροσκλήρωσης, κατά την οποία υπάρχει προοδευτική συσσώρευση χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στον έσω και μέσο χιτώνα της αορτής με δευτερογενή εμφάνιση φλεγμονής και επαναλαμβανόμενες εναποθέσεις ινώδους ιστού, που καταλήγουν τελικώς σε διαβρώσεις της επιφάνειας του αυλού και στην εμφάνιση συχνά κινητών θρόμβων που προεξέχουν μέσα στον αυλό της αορτής (8). Οι αορτικές πλάκες μπορούν να οδηγήσουν σε δύο τύπους εμβολισμού: θρομβοεμβολισμό και αθηροεμβολισμό (με έμβολα από κρυστάλλους χοληστερόλης).

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι ιστορικά η κύρια υπερηχοκαρδιογραφική μέθοδος για την οπτικοποίηση των αθηροσκληρωτικών πλάκων στην θωρακική αορτή και παραμένει μέχρι και σήμερα η εξέταση εκλογής (9, 10). Στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα οι αορτικές πλάκες μπορούν να ταξινομηθούν σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές βαρύτητας. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στο πάχος της πλάκας και στην εμφάνιση της επιφάνειας του αυλού της. Ήπιες βαρύτητας πλάκες έχουν τυπικά πάχος από 1.0 mm ή λιγότερο. Πλάκες μέτριας βαρύτητας συνήθως ορίζονται αυτές που έχουν πάχος από 1.1mm έως 3.9mm. Σοβαρές βαρύτητας πλάκες συχνά ορίζονται ως αυτές

που έχουν ένα πάχος ίσο ή μεγαλύτερο από 4mm. Οι πλάκες αναφέρονται ως σύνθετες όταν φέρουν εξηλώσεις ή κινητά στοιχεία (τα οποία αντιπροσωπεύουν προσκολλημένους θρόμβους) στον αυλό της επιφάνειάς τους. Οι πλάκες αναφέρονται ως σύνθετες όταν φέρουν εξηλώσεις ή κινητά στοιχεία (τα οποία αντιπροσωπεύουν προσκολλημένους θρόμβους) στον αυλό της επιφάνειάς τους (11).

Η εμφάνιση ΑΕΕ είναι από τις πιο σημαντικές κλινικές πτυχές της αορτογενούς εμβολής. Τα διαθέσιμα στοιχεία από τη βιβλιογραφία (νεκροτομικές μελέτες, σειρές ασθενών, προοπτικές και αναδρομικές κοόρτες ασθενών, μελέτες παρατήρησης) στο σύνολο τους καταδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ισχαιμικού ΑΕΕ και της ύπαρξης σοβαρών αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου, και κυρίως αυτών που βρίσκονται κοντά στην έκφυση της αριστερής υποκλειδίας αρτηρίας. Η προαναφερθείσα συσχέτιση είναι επίσης ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με ΑΕΕ αγνώστου αιτιολογίας, η οποία υποστηρίζει περαιτέρω την άποψη της αιτιότητας. Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται επίσης να είναι ένας ισχυρός δείκτης κινδύνου εμβολής, καθώς ο κίνδυνος αυτός εμφανίζεται ιδιαίτερα υψηλός στις πιο παχιές πλάκες, στην παρουσία ευκίνητων συστατικών, και ενδεχομένως στην παρουσία εξηλώσεων και υποηχογένειας στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (12).

Ο βαθμός των αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου συνεπώς φαίνεται πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΠΙΕ. Σε μία μελέτη παρακολούθησης 1231 ασθενών με ΑΕΕ ή ΠΙΕ, που υπεβλήθησαν σε εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ανευρέθηκε σημαντική διαφορά στην αύξηση του ετήσιου κινδύνου υποτροπής ενός νέου ΑΕΕ ανάμεσα στους ασθενείς χωρίς (2.2%), με μέτριου (4.1%) ή με σοβαρού βαθμού (6.6%) αθηρωμάτωσης του αορτικού τόξου (13). Ο κίνδυνος υποτροπής και θανάτου φάνηκε μάλιστα σε μια παρόμοια μελέτη να είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία σοβαρού βαθμού αθηρωματικών αλλοιώσεων, παρά τη θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (14).

Η βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή αθηρωμάτωση της αορτής δεν είναι ακόμη γνωστή. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (15) η χρήση των αναστολέων της HMG-CoA (στατίνες) στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι λογική, καθώς έχει διαπιστωθεί πως οι αορτικές πλάκες που υφίστανται θρόμβωση περιέχουν περίσσεια λιπιδίων (16), και συνεπώς μέσω της μείωσης των λιπιδίων οι στατίνες μπορούν να σταθεροποιήσουν τις αθηρωματικές πλάκες και να βοηθήσουν στην πρόληψη ενός ΑΕΕ. Οι στατίνες έχουν επίσης βρεθεί ότι μειώνουν την παραγωγή θρομβίνης από τα αιμοπετάλια, και η οποία φαίνεται να είναι αυξημένη στους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (17). Τα αποτελέ-

σματα μιας τυχαίοποιημένης κλινικής δοκιμής, που είχε στόχο να αξιολογήσει την επίδραση της χορήγησης ροσουβαστατίνης στην αλληλαγή των αθηρωματικών πλάκων που βρίσκονται στην αορτή ασθενών με ΑΕΕ, υποδεικνύουν ότι όντως η θεραπεία με 5 mg ροσουβαστατίνης για 6 μήνες προκαλεί σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας στην αορτή σε συνδυασμό με σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης (18).

Επειδή οι θρόμβοι έχει τεκμηριωθεί ότι αναπτύσσονται στην αθηρωματική πλάκα και στη συνέχεια από τη θέση αυτή εμβολίζονται άλλα αγγεία, η υπόθεση ότι η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται λογική. Παρά ταύτα η αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη έναντι της αντιαιμοπεταλιακής αγωγή ακόμη δεν έχει αποδειχθεί, και συνεπώς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (15) προτείνεται η έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΕΕ στους ασθενείς με αθηρωματικές αλλοιώσεις στην αορτή. Μια προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη που είχε ως στόχο τον έλεγχο της ανωτερότητας του συνδυασμού ασπιρίνης (75 έως 150 mg/ημέρα) και κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) σε σύγκριση με τη θεραπεία με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ/ΠΙΕ ή περιφερική εμβολή και παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην θωρακική αορτή >4 mm, χωρίς τον εντοπισμό άλλων πηγών εμβόλων, τερματίστηκε πρόωρα λόγω έλλειψης εμφάνισης σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων (19).

4. Σύνθετες αθηρωματικές αλλοιώσεις στην κατιούσα θωρακική αορτή και ο κίνδυνος παλίνδρομου εμβολισμού σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Οι αθηρωματικές πλάκες που βρίσκονται στην κατιούσα θωρακική αορτή συχνά παραβλέπονται κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και συνεπώς μπορεί να αγνοηθεί η ύπαρξη πιθανού μηχανισμού εγκεφαλικής εμβολής μέσω ανάδρομης αιματικής ροής στην αορτή (20-22). Πολύ ενδιαφέροντα πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) τριών (3D) και τεσσάρων διαστάσεων (4D) ανέδειξαν ότι έμβολα από σύνθετες πλάκες στην κατιούσα αορτή έφθαναν στην αριστερή υποκλείδια αρτηρία και την κοινή καρωτίδα στο 67% και 25% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν. Επιπλέον, η παλίνδρομη εμβολή από την κατιούσα αορτή θεωρήθηκε ως η μόνη πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση εμβολισμού στον αμφιβληστροειδή ή στο εγκεφαλικό παρέγχυμα στο 24% των ασθενών με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (22).

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών παρατήρησης ασθενών στις οποίες ανευρέθηκαν αθηρωματικές αλλοιώσεις

κατιούσας αορτής κατά την εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (11 μελέτες με συνολικά 4.000 ασθενείς, μέση ηλικία 65 έτη, 55% άνδρες) για να αξιολογήσουμε την πιθανή συσχέτιση της παρουσίας αθηρωμάτωσης στην κατιούσα θωρακική αορτή με την εμφάνιση ΑΕΕ (23). Τα ευρήματά της μελέτης μας υποστηρίζουν ότι η ανεύρεση σύνθετων αθηρωματικών πλάκων στην κατιούσα θωρακική αορτή είναι περίπου τέσσερις φορές συχνότερη σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα για διάφορους άλλους λόγους. Μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ, εκείνοι με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έτειναν να έχουν χαμηλότερο επιπολασμό ανεύρεσης αθηρωματικών πλάκων σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ταξινομημένο ΑΕΕ. Στις επακόλουθες αναλύσεις υποομάδων, οι ασθενείς με κρυπτογενή και αταξινόμητα ΑΕΕ δε φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (23).

Κατά συνέπεια, η παρουσία σύνθετων αθηρωματικών πλάκων στην κατιούσα αορτή μπορεί να αποτελεί δείκτη γενικευμένης αθηρωμάτωσης και υψηλού αγγειακού κινδύνου, αλλά δε μπορεί να συσχετιστεί -σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα- αιτιολογικά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κρυπτογενούς ισχαιμικού ΑΕΕ. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, ο μηχανισμός παλίνδρομης εγκεφαλικής εμβολής από αθηρωματική βλάβη της κατιούσας αορτής εξακολουθεί να παραμένει υποθετικός, και συνεπώς μόνο η απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην κατιούσα αορτή στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα ή σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους θα πρέπει να θεωρείται ως ένα επιπλέον και όχι οριστικό εύρημα στη διερεύνηση των ασθενών με ΑΕΕ (23).

5. Κλινική σημασία της εύρεσης ανοικτού ωοειδούς τρήματος και ανευρύσματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ωοειδές τρήμα είναι μια φυσιολογική ανατομική δομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας που συνήθως κλείνει μετά τη γέννηση, λόγω της σύντηξης των δύο εμβρυολογικών τμημάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το πρωτογενές διάφραγμα και το δευτερογενές διάφραγμα. Ωστόσο, σε πολλή άτομα μια μικρή επικοινωνία επιμένει στην ενήλικη ζωή, και η οποία αναφέρεται ως ανοικτό ωοειδές τρήμα (ΑΩΤ). Η συχνότητα του ΑΩΤ στον πληθυσμό έχει αναφερθεί κατά 15%-35% σε νεκροτομικές μελέτες και φαίνεται να μειώνεται με την ηλικία (24-26).

Οι διαγνωστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για την ανίχνευση του ΑΩΤ είναι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία, και η διακρανιακή υπε-

ρηχογραφία, που εκτελούνται με ταυτόχρονη έγχυση σκιαγραφικού ή φυσαλίδων αέρα για να αναδείξουν την πιθανή ύπαρξη δεξιο-αριστερής διαφυγής. Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα θεωρείται προς το παρόν η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΑΩΤ, λόγω της υψηλότερης διαγνωστικής του ακρίβειας έναντι των άλλων μεθόδων (27). Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει επίσης την άμεση οπτικοποίηση του ανοίγματος ενός ΑΩΤ στους περισσότερους ασθενείς, και ως εκ τούτου την άμεση μέτρηση του διαχωρισμού μεταξύ του πρωτογενούς και δευτερογενούς διαφράγματος σαν δείκτη μεγέθους του ΑΩΤ. Επίσης, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα επιτρέπει την άμεση απεικόνιση των πνευμονικών φλεβών, με αποτέλεσμα μια πιο ακριβή διάκριση μεταξύ ενός ΑΩΤ και μιας ενδοπνευμονικής διαφυγής (πνευμονική αρτηριοφλεβώδης φίστουλα) (27).

Η σχέση μεταξύ ΑΩΤ και κρυπτογενούς ΑΕΕ περιγράφηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με ηλικία μικρότερης των 55 (28) και 40 ετών (29). Ο υποτιθέμενος μηχανισμός ΑΕΕ είναι ο παράδοξος εμβολισμός στη συστηματική κυκλοφορία ενός θρόμβου που προέρχεται από την φλεβική κυκλοφορία, διαμέσου του ΑΩΤ. Παράδοξος εμβολισμός από θρόμβο που δημιουργείται στο ίδιο το ΑΩΤ παραμένει ένα υποθετικό παρά διαπιστωμένο σενάριο. Συνολικά, οι νεότεροι ασθενείς με ΑΕΕ φαίνεται να έχουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ΑΩΤ έως και 4 φορές σε σύγκριση με ασθενείς ίδιου φύλου και ηλικίας που δεν εμφάνισαν ΑΕΕ (30). Η ανεύρεση ΜΚΑ έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς η ανεύρεση ΜΚΑ βρέθηκε να είναι σημαντικά πιο συχνή σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ από ότι σε μάρτυρες (15% έναντι 4%, $p < 0.05$) (31). Ωστόσο, η συνύπαρξη ΑΩΤ είναι πολύ πιο συχνή σε ασθενείς με ΜΚΑ (60%-70% των περιπτώσεων), καθώς επίσης και το μέγεθος του ΑΩΤ τείνει να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς αυτούς (32, 33), και ως εκ τούτου, ο σχετικός κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ μπορεί να αντανακλά τη συχνή συνύπαρξη ενός ΑΩΤ. Ωστόσο, η συνύπαρξη των δύο ανατομικών ανωμαλιών μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ από την ύπαρξη της κάθε μιας ανωμαλίας χωριστά. (34).

Τα ανωτέρω στοιχεία προέρχονται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ως εκ τούτου, τα άτομα που είχαν ήδη υποστεί ΑΕΕ συγκρίθηκαν με παρόμοιους ασθενείς σε φύλο και ηλικία και ελεύθερο ιστορικό ΑΕΕ. Η προσέγγιση αυτή, αν και είναι αποτελεσματική, πάσχει από τον εγγενή κίνδυνο της ελλιπούς αντιστοιχίας ασθενών και μαρτύρων όσον αφορά τις σχετικές μεταβλητές, και μπορεί επομένως να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα. Οι προοπτικές μελέτες δεν πάσχουν από αυτούς τους περιορισμούς, και δύο τέτοιες μελέτες εξέτασαν το ρόλο του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη SPARC ο επιπολασμός του ΑΩΤ στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι 24.3%

στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, και μέσα σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης περίπου 5 ετών η ύπαρξη ΑΩΤ δε βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου=1.46, 95%ΔΕ: 0.74–2.88) (35). Στη μελέτη NOMAS, που περιελάμβανε πληθυσμό από το Βόρειο Μανχάταν, η ανεύρεση του ΑΩΤ ήταν χαμηλότερη (14.9%), εύρημα που αντανακλά τη μικρότερη ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή (36). Σε μια μέση παρακολούθηση σχεδόν 7 ετών, η ύπαρξη ΑΩΤ δε συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον κίνδυνο ΑΕΕ (αναλογία κινδύνου 1.64, 95%ΔΕ: 0.87–3.09). Ως εκ τούτου, οι δύο μελέτες, αν και πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς και χρησιμοποίησαν διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις, είχαν παρόμοια αποτελέσματα και ανέφεραν μη σημαντική αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ σε ασθενείς που φέρουν ΑΩΤ. Μάλιστα, η συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ στη μελέτη NOMAS, ενώ μια τέτοια συσχέτιση δεν ήταν διαθέσιμη στην μελέτη SPARC. Ομοίως, στη μελέτη SISIFO, η οποία ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, και συγχρονική έρευνα που διενεργήθηκε σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ η ανεύρεση ΑΩΤ δε βρέθηκε από μόνη της να αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ (37). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 15 ανεξάρτητων μελετών, ο συγκεκριτικός απόλυτος ρυθμός της υποτροπής του ΑΕΕ ή ΠΙΕ σε ασθενείς με PFO ήταν 4.0 περιστατικά ανά 100 άνθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 3.0–5.1), ενώ το ποσοστό μόνο των υποτροπιάζοντων ΑΕΕ ήταν 1.6 περιστατικά ανά 100 ανθρωπο-έτη (95% ΔΕ: 1.1–2.1) (38). Παρομοίως, στη δική μας μετα-ανάλυση (14 μελέτες, 4251 συνολικοί ασθενείς) βρήκαμε ότι οι ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και ΑΩΤ δε φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ενός υποτροπιάζοντος ΑΕΕ/ΠΙΕ (λόγος κινδύνου=1.18, 95%ΔΕ: 0.78–1.79, $p=0.43$) σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς ΑΩΤ. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ/ΠΙΕ φάνηκε να μην διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και ΑΩΤ (5.6%, 95% ΔΕ: 2.6%–8.5%) και σε εκείνους τους ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ που δε φέρουν ΑΩΤ (5.0%, 95%ΔΕ: 2.1%–7.9%), ενώ ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπιάζοντος ΑΕΕ ήταν 2.0% (95%ΔΕ: 1.1%–2.8%) και 2.4% (95% ΔΕ: 1.6%–3.3%) αντίστοιχα στις προαναφερθείσες υπο-ομάδες. (39).

Καθώς τα αποτελέσματα των προοπτικών πληθυσμιακών μελετών δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων, φαίνεται λογική η σκέψη ότι υπάρχουν παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, και μπορεί οι παράγοντες αυτοί να ανευρίσκονται συχνότερα στους ασθενείς με ΑΕΕ. Σε μια προσπάθεια απόδοσης της πιθανότητας ένα ισχαιμικό ΑΕΕ να σχετίζεται αιτιολογικά με τη συνύπαρξη ΑΩΤ έχει προταθεί

ένος δείκτης 10-σημείων (Risk of Paradoxical Embolism - RoPE score). Σημεία που φάνηκε να σχετίζονται με την αιτιολογική -παρά τυχαία- παρουσία ενός ΑΩΤ ήταν η μικρή ηλικία του ασθενούς, η παρουσία ΑΕΕ του φλοιού κατά τη νευροαπεικόνιση, και η απουσία παραγόντων κινδύνου (διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, προηγούμενο ΑΕΕ). Ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και μεγαλύτερο σκορ φαίνεται λοιπόν να είναι πιο πιθανό όχι μόνο να φέρουν ένα ΑΩΤ και αλληλά το εύρημα αυτό να σχετίζεται και αιτιολογικά με το συμβάν. Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με το υψηλότερο σκορ (υψηλότερη πιθανότητα το ΑΩΤ να σχετίζεται με το ΑΕΕ) ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν υποτροπή, ενώ αντίστοιχα τα άτομα με χαμηλό σκορ (που έχουν πιο παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ) βρέθηκε ότι είναι πιο πιθανό να έχουν μια υποτροπή στα 2 έτη από το πρώτο επεισόδιο (40). Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε και σε μια προσπάθεια για την επικύρωση των προηγουμένως αναφερθέντων μορφολογικών χαρακτηριστικών που καθιστούν ένα ΑΩΤ ως "υψηλού κινδύνου". Παρά ταύτα κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά (μεγάλο μέγεθος, ευκίνητο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, διαφυγή στην ηρεμία) δε βρέθηκαν να παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα των ΑΩΤ που φέρονται να σχετίζονται αιτιολογικά με το ΑΕΕ (βαθμολογία σκορ >6). Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ ειδικών χαρακτηριστικών της ηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης των ΑΩΤ με τα αντίστοιχα ευρήματα της νευροαπεικόνισης (41). Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν τη δυσκολία διάκρισης μεταξύ ενός ΑΩΤ που σχετίζεται αιτιολογικά με το ΑΕΕ και ενός ΑΩΤ που αποτελεί τυχαίο εύρημα (42), καθώς επίσης αναδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με διαφορετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των ΑΕΕ (43, 44).

Μια μελέτη από το αρχείο ΑΕΕ της Λωζάνης όταν συνέκρινε τη λήψη ασπιρίνης με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ δεν κατέγραψε σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 θεραπειών μετά από μια περίοδο τριετούς παρακολούθησης (45). Η μελέτη του ανοικτού ωσειδούς τρήματος σε ασθενείς με κρυπτογενή ισχαιμικό ΑΕΕ (PICSS) υπήρξε μελέτη υποπληθυσμού της μελέτης WARSS, κατά την οποία διερευνήθηκαν με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό ΑΕΕ να λάβουν είτε ασπιρίνη 325 mg ή βαρφαρίνη (46). Στην μελέτη PICSS, 630 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα χωρίς μετά από την εγκατάσταση του ΑΕΕ. Σε πάνω από 2 χρόνια παρακολούθησης, καμία σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής του ΑΕΕ και θανάτου δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΑΩΤ (αναλογία κινδύνου= 0.96, 95%ΔΕ: 0.62-1.48) (47). Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη ανάλυση από 12 βάσεις δεδομένων, με 2385 συνολικά ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό

ΑΕΕ και ΑΩΤ που έλαβαν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά επίσης δε βρέθηκε διαφορά ως προς τις 2 θεραπείες για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (48).

Παρόμοια αποτελέσματα είχαν προηγουμένως παρουσιαστεί και από άλλες δύο προοπτικές μελέτες κοόρτης. Στη μελέτη La Sapienza 86 ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ έλαβαν θεραπεία με ασπιρίνη ή βαρφαρίνη, και τις δύο θεραπείες ή καμία θεραπεία (49). Αντίθετα, στη γαλλική μελέτη PFO/ASA 581 ασθενείς με ΑΕΕ ηλικίας κάτω των 55 έλαβαν μονοθεραπεία με ασπιρίνη (50). Και στις 2 μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ετήσια ποσοστά υποτροπής ΑΕΕ ή θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΑΩΤ (3.7% έναντι 4.5% στην μελέτη La Sapienza και 1.5% έναντι 1.8% στη μελέτη PFO/ASA). Η μελέτη PFO/ASA ανέφερε υψηλότερη ετήσια συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ (3.7%) για τους ασθενείς με συνύπαρξη ΑΩΤ και ΜΚΑ, εισάγοντας τον προβληματισμό για το εάν η ασπιρίνη μπορεί να θεωρηθεί επαρκής προστασία σε αυτούς τους ασθενείς. Στη μελέτη PICSS ωστόσο, ο συνδυασμός ΑΩΤ και ΜΚΑ δε φάνηκε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (αναλογία κινδύνου=1.04, 95%ΔΕ: 0.51 - 2.12). Η διαπίστωση αυτή μάλιστα επιβεβαιώθηκε από την Ισπανική μελέτη CODICIA, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 200 ασθενείς με ΑΕΕ και ΑΩΤ υπό θεραπεία με βαρφαρίνη ή ασπιρίνη (51). Η παρουσία μάλιστα μεγάλου βαθμού δεξιο-αριστερής διαφυγής μέσω του ΑΩΤ δε βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ τόσο στην PICSS όσο και στην CODICIA (51). Το συμπέρασμα αυτό, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, επιβεβαιώθηκε και στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε (39). Ενώ λοιπόν φαίνεται ότι η αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ σε ασθενείς με ΑΩΤ, δεν υπάρχουν διαθέσιμα πειστικά στοιχεία για τη σχετική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βαρφαρίνη έναντι της ασπιρίνης, με τη μελέτη PICSS να μην δίνει βέβαιο προβάδισμα στην αντιπηκτική αγωγή έναντι της χρήσης αντιαιμοπεταλιακών.

Η εισαγωγή των συσκευών διαδερμικής σύγκλισης προσέφερε μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική λύση για τη σύγκλιση ενός ΑΩΤ. Παρά ταύτα σε μια μετα-ανάλυση 1355 ασθενών η εμφάνιση μειζόνων επιπλοκών, όπως ο θάνατος, οι μεγάλες αιμορραγίες, ο καρδιακός επιπωματισμός, και η θανατηφόρα πνευμονική εμβολή, αναφέρθηκε σε περίπου 1.5% των ασθενών (52). Άλλες επιπλοκές, όπως κοιλιακές αρρυθμίες, κατάγματα του βραχίονα της συσκευής, εμβολισμός, θρόμβωση, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, και σχηματισμός αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας παρατηρήθηκαν στο 7.9% των επεμβάσεων (52). Σε μία πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη 430 ασθενών, περι-επεμβατικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 11.5% των ασθενών, με το 0.2% των οποίων να ορίζονται ως μείζονες (53). Η διαδερμική σύγκλιση με καθετήρα

ενός ΑΩΤ μπορεί επίσης να προκαλέσει μικροεμβολές στον εγκέφαλο. Παροδικά σήματα μικροεμβολών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σύγκλισης ανιχνεύθηκαν με διακρανιακό υπερηχογράφημα σε 28 από τους 29 ασθενείς (54). Σε μια άλλη μελέτη, επανάληψη της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου μετά την επέμβαση διαδερμικής σύγκλισης τεκμηρίωσε την εμφάνιση νέων μικροεμβολικών βλάβων σε 3 από τα 35 άτομα (8.6%) (55). Η εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής είναι σχετικά συχνή μετά το κλείσιμο του ανοικτού ωοειδούς τρήματος, με μια ετήσια επίπτωση 2.5%, η οποία δε φαίνεται να σχετίζεται με το μέγεθος ή τον τύπο της συσκευής (56).

Η πρώτη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε τη διαδερμική σύγκλιση έναντι της φαρμακευτικής θεραπείας ήταν η μελέτη CLOSURE I. Στη μελέτη αυτή τυχαίοποιήθηκαν ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 60 ετών που είχαν υποστεί ΑΕΕ ή ΠΙΕ και βρέθηκαν να έχουν ΑΩΤ στην εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είτε σε σύγκλιση του ΑΩΤ είτε σε λήψη φαρμακευτικής αγωγής (την οποία αποφάσιζε ο θεράπων ιατρός) (57). Από τους 447 ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία προς σύγκλιση του ΑΩΤ με τη συσκευή STARFlex, μόνο οι 315 είχαν αποτελεσματική σύγκλιση (μη ύπαρξη ίχνους διαφυγής). Στην ομάδα της σύγκλισης το 5.5% εμφάνισε νέο ΑΕΕ/ΠΙΕ έναντι του 6.8% στην ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής, με αποτέλεσμα μια μη σημαντική αναλογία κινδύνου 0.78 (95%ΔΕ: 0.45–1.35) μεταξύ των δύο υπο-ομάδων. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε θανάτους ή στον αριθμό των σοβαρών παρενεργειών μεταξύ των υπο-ομάδων, αν και στην ομάδα της σύγκλισης του ΑΩΤ παρατηρήθηκαν πιο συχνά αγγειακές επιπλοκές και εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η μελέτη CLOSURE I δεν διαπίστωσε επίσης καμία σημαντική επίδραση της παρουσίας ΜΚΑ ή του βαθμού της διαφυγής στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Οι ερευνητές μάλιστα της μελέτης αυτής εντόπισαν ότι εναλλακτικές αιτιολογίες, παρά ο μηχανισμός της παράδοξης εμβολής, ήταν συχνά υπεύθυνες για τα υποτροπιάζοντα συμβάντα εντός της μελέτης CLOSURE I (58). Στη μελέτη PC Trial συμμετείχαν επίσης ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών με ΑΩΤ και κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Στη μελέτη αυτή τυχαίοποιήθηκαν 204 ασθενείς σε σύγκλιση με τη συσκευή AMPLATZER, και στην ακόλουθη λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για διάστημα έως 6 μήνες μετά τη σύγκλιση (59). Μόνο 148 ασθενείς είχαν επιτυχή εμφύτευση της συσκευής ενώ αποτελεσματική σύγκλιση επιτεύχθηκε σε 142 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ΑΕΕ/ΠΙΕ, θανάτου, ή περιφερικής εμβολής παρουσιάστηκε σε 7 ασθενείς στην ομάδα σύγκλισης και σε 11 ασθενείς στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με αποτέλεσμα μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.63 (95% ΔΕ: 0.24 – 1.62) μεταξύ των 2 ομάδων. Τέλος, η μελέτη RESPECT ήταν μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς μεταξύ

18 και 60 ετών, με ΑΩΤ και κρυπτογενή ισχαιμικό ΑΕΕ, αλλά όχι ΠΙΕ (60). Σε σύγκλιση με τη συσκευή AMPLATZER τυχαίοποιήθηκαν 499 ασθενείς, ενώ 481 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με αντισταθμιστικά ή αντιπηκτικά. Εννέα (1.8%) νέα ΑΕΕ εμφανίστηκαν στην ομάδα σύγκλισης και 16 (3.3%) ΑΕΕ στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας, με μια συνοδό μη στατιστικά σημαντική αναλογία κινδύνου 0.49 (95% ΔΕ: 0.22 – 1.11). Συνεπώς, οι παραπάνω τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν κατάφεραν να αποδείξουν την υπεροχή της σύγκλισης του ΑΩΤ σε σύγκριση με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή.

Οι υπάρχουσες μετα-αναλύσεις των προαναφερθέντων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν τη διακαθετηριακή σύγκλιση του ΑΩΤ για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ επιβεβαίωσαν ότι δεν υπάρχει όφελος σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία, ενώ υπάρχουν και πιθανοί κίνδυνοι (61-65). Αρκετές μετα-αναλύσεις πάνω στο θέμα υπογραμμίζουν ως πρωταρχικά προβλήματα των παραπάνω κλινικών δοκιμών την έλλειψη επαρκούς τυφλοποίησης καθώς και τη μεροληψία στην επιλογή των ομάδων, καθώς επίσης επισημαίνουν τόσο τις σχετικά σύντομες περιόδους παρακολούθησης των ασθενών όσο και τα χαμηλά ποσοστά ΑΕΕ που προέκυψαν και στις 3 κλινικές δοκιμές (66, 67). Μια μετα-ανάλυση δικτύου μάλιστα επισημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της σύγκλισης εξαρτάται από τη συσκευή που χρησιμοποιείται, με την συσκευή Amplatzer να αναδεικνύεται ανώτερη της φαρμακευτικής θεραπείας στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενή εμβολή (68).

Η μελέτη Gore REDUCE είναι μια εν εξελίξει κλινική δοκιμή φάσης 3 η οποία θα αξιολογήσει κατά πόσον η σύγκλιση με τη συσκευή GORE HELEX SEPTAL Occluder μαζί με την ταυτόχρονη λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής θα συμβάλει στη μείωση της υποτροπής του ΑΕΕ σε σύγκριση με τη λήψη μόνο αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (69). Η DEFENSE-PFO είναι μια ακόμη σε εξέλιξη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας αναμένεται να ανακοινωθούν το 2017, και σκοπός της οποίας είναι να εκτιμήσει κατά πόσον η διαδερμική σύγκλιση του ΑΩΤ είναι ανώτερη από τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή στην πρόληψη του υποτροπιάζοντος ΑΕΕ σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ και παρουσία ΑΩΤ «υψηλού κινδύνου» (ΑΩΤ μεγέθους ≥ 2 mm ή παρουσία ΜΚΑ ή υπερκινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα) (70).

Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Εταιρείας ΑΕΕ συνιστούν ότι σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ και ΑΩΤ χωρίς ενδείξεις για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν όφελος από τη

σύγκληση του ΑΩΤ (Σύσταση κατηγορίας III, επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων Α). Στην περίπτωση ΑΩΤ και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η σύγκληση θα μπορούσε να επιλεγεί ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (Σύσταση κατηγορίας IIβ, Επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων Γ) (15). Συνεπώς, θα πρέπει κανείς να προσεγγίσει την ύπαρξη ΑΩΤ σε νέους ασθενείς με ΑΕΕ με ενδελεχή αξιολόγηση για αποκλεισμό φλεβικής θρόμβωσης και, αν αυτή βρεθεί μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, με τη επιλογή της σύγκλησης να προορίζεται για τους ασθενείς αυτούς στους οποίους η αντιπηκτική θεραπεία αντενδείκνυται. Προσοχή και σύνεση θα πρέπει συνεπώς να επικρατεί πριν από τη λήψη της απόφασης για σύγκληση ακόμη σε περιπτώσεις μεγάλων ΑΩΤ ή υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων, λόγω της έλλειψης επαρκών αποδεικτικών στοιχείων.

6. Η κλινική σημασία και η θεραπευτική αντιμετώπιση των ενδοκαρδιακών όγκων που ανευρίσκονται σε ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ενδοκαρδιακό μύζωμα ανευρίσκεται στο 40% των καλοήθων όγκων της καρδιάς, με περίπου το 75%-90% αυτών να ανευρίσκονται στον αριστερό κόλπο (71). Η εμφάνιση μύζωματος είναι σποραδική και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι πιο συχνή στη μέση ηλικία (30 έως 60 έτη) με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης τα 43 έτη. Οι γυναίκες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες από τους άνδρες, με μια αναφερόμενη αναλογία ανδρών-γυναικών στη συχνότητα εμφάνισης 2:3. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τουλάχιστον το 7% των περιπτώσεων προσβολής είναι οικογενείς. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισλανδία υπολογίστηκε ότι η επίπτωση της ανεύρεσης μύζωματος ήταν 0.11 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (72).

Περίπου το 10% των ασθενών με μύζωμα του κόλπου δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα. Σε ένα 30% των ασθενών με κοιλικά μύζωματα παρουσιάζονται συστηματικά συμπτώματα, όπως κόπωση, πυρετός, αρθραλγία, ερύθημα και απώλεια βάρους. Μετατόπιση του μύζωματος κοντά στο στόμιο της μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να οδηγήσει σε στένωση ή/και απόφραξη της μιτροειδούς, με συνοδό εμφάνιση σημαντικής δύσπνοιας και κοιλιακής μαρμαρυγής. Η αρτηριακή εμβολή παραμένει η κύρια κλινική εκδήλωση και εμφανίζεται στο 30%-40% των ασθενών, ειδικά σε εκείνους με παρουσία μύζωματος στον αριστερό κόλπο. Πνευμονική εμβολή εμφανίζεται σε περίπου 10% των ασθενών, ενώ στο 83% των περιπτώσεων η αρτηριακή εμβολή συμβαίνει σε εγκεφαλικά αγγεία με το 41% των ασθενών να παρουσιάζουν ταυτόχρονα πολλαπλά εγκεφαλικά έμβολα. Η πρόσθια κυκλοφορία φαίνεται πιο συχνά να επηρεάζεται, και ειδικότερα η μέση εγκεφαλική αρτηρία (73).

Η εμφάνιση εμβολισμού της εγκεφαλικής κυκλοφορίας φαίνεται να σχετίζεται με τη δραστηριότητα του όγκου και την ευθραυστότητα του όγκου, παρά με το μέγεθος του. Θραύσματα όγκου μπορούν να εισέλθουν συνεπώς στη ροή του αίματος και να οδηγήσουν σε αρτηριακή εμβολή, επειδή οι πολυποδιδείς σχηματισμοί του μύζωματος μπορεί εύκολα να αποπέσουν. Επίσης, ασθενείς με καρδιακό μύζωμα που παρουσιάζουν εμβολικές επιπλοκές είναι πιο πιθανό να έχουν ενδοκρανιακή αιμορραγία, ενδοκρανια ανευρύσματα, και εγκεφαλική μεταστατική νόσο (74). Η ηχοκαρδιογραφία είναι η πιο εύκολη και αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος για την ανεύρεση καρδιακού μύζωματος, με την ευαισθησία του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος να φτάνει το 100% (75).

Παρά το γεγονός ότι η βέλτιστη χρονική στιγμή για την αφαίρεση ενός μύζωματος του αριστερού κόλπου είναι αμφιλεγόμενη, η χειρουργική εκτομή θεωρείται ακόμα το κύριο μέσο της πρόληψης ΑΕΕ σε ασθενείς με μύζωμα (76, 77). Είναι πάντως ευρέως αποδεκτό ότι η χειρουργική θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μετά την διάγνωση του αριστερού κοιλιακού μύζωματος, ειδικά για τους ασθενείς με ιστορικό εμβολισμού και συγκοπτικού επεισοδίου. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό υποτροπής-επανεμφάνισης του μύζωματος είναι χαμηλό μετά τη χειρουργική εκτομή, με ένα ποσοστό κάτω από 5% σε σποραδικές περιπτώσεις, οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται ακόμη τακτική υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση τυχόν επανεμφάνισης ή υποτροπής (78).

Το θηλώδες ινοελάστωμα είναι ο δεύτερος πιο συχνός πρωτοπαθής καρδιακός όγκος μετά το μύζωμα (7% του συνόλου των καρδιακών όγκων) και ο πιο κοινός όγκος των βαλβίδων της καρδιάς (79, 80). Η πραγματική συχνότητά του είναι άγνωστη. Στη μεγαλύτερη ενιαία βάση δεδομένων που έχει δημοσιευτεί από την κλινική του Κλίβελαντ στο Οχάιο κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 16 ετών, αναφέρεται ο εντοπισμός 162 περιπτώσεων σε μια βάση δεδομένων που περιελάμβανε τη μελέτη περισσότερων από 100.000 ηχοκαρδιογραφήματων. Σε αυτή τη σειρά, μόνο 8 ασθενείς έφεραν πολλαπλά ινοελαστώματα (81).

Παρά τη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης του, η παρουσία ινοελαστώματος είναι κλινικά σημαντική λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρά κλινικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων του ισχαιμικού ΑΕΕ, του ΠΙΕ, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της καρδιακής ανεπάρκειας, του αιφνιδίου θανάτου, της συγκοπής, της τύφλωσης, και της πνευμονικής εμβολής. Το ινοελάστωμα συχνά ανευρίσκεται τυχαία κατά την αυτοψία. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί με συμπτώματα στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (82).

Η ανεύρεση του είναι δύσκολη καθώς δεν έχει τυπικά κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα, ενώ συχνά διαγιγνώσκεται με ηχοκαρδιογραφία ως σαφώς διαχωρισμένη, στενόμακρη, κινητή αλλοίωση, συνήθως

εντοπιζόμενη στην αορτική (44%) ή στη μιτροειδή βαλβίδα (35%) (82). Σε αντίθεση με την ετερογενή ηχοκαρδιογραφική εμφάνιση του μύζωματος, το ινοελαστώμα εμφανίζεται συνήθως ως ομοιογενής όγκος, με την πλειοψηφία τους να είναι λιγότερο από 1 εκατοστό σε διάμετρο. Αν και η τυπική τοποθεσία του ινοελαστώματος είναι στην κοιλιακή επιφάνεια των κοιλιοκοιλιακών βαλβίδων, μπορεί να ανευρεθεί σε κάθε ενδοκαρδιακή επιφάνεια, και συνηθέστερα στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, (83, 84). Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα συχνά αποτυγχάνει να ανιχνεύσει την παρουσία ινοελαστώματος. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η ευαισθησία του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος για την ανεύρεση ινοελαστώματος ήταν 61.9%, ενώ η αντίστοιχη του διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος βρέθηκε να είναι 76.6% (82). Ακόμη και όταν μη φυσιολογικές αλληλώσεις εντοπιστούν στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, είναι συχνά δύσκολο να διαγνωστούν απευθείας ως ινοελαστώματα (85). Σε αντίθεση, το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα βοηθά στη διαφοροποίηση ενός ινοελαστώματος από άλλους ενδοκαρδιακούς όγκους, και ιδιαίτερα από το μύζωμα και τις εκβλαστήσεις της ενδοκαρδίτιδας (85).

Η θεραπεία ενός συμπτωματικού ινοελαστώματος είναι η χειρουργική εκτομή για την πρόληψη μελλοντικών εμβολικών επεισοδίων (86, 87) με την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μέχρι την ημέρα της χειρουργικής εκτομής. Εναλλακτικά, η χορήγηση αντιπηκτικών εφόρου ζωής μπορεί να προσφερθεί στους ασθενείς με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο (88), θεωρώντας ότι δεν ευθύνεται ο ίδιος ο όγκος, αλλά μάλλον οι θρόμβοι που σχηματίζονται στην επιφάνεια του για τα εμβολικά φαινόμενα που παρατηρούνται. Συνεπώς οι κίνδυνοι μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά έναντι των πιθανών οφελών από την εκτομή του όγκου, ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς που στερούνται άλλων παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ (89). Όμως, στις περιπτώσεις εκείνες που ο όγκος είναι κινητός, μισχωτός, ή έχει διάμετρο >10mm οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί (85, 90).

7. Άλλα παθολογικά ευρήματα κατά την απεικόνιση του αριστερού κόλπου και η συσχέτιση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η διάταση του αριστερού κόλπου που αναδεικνύεται κατά τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο φαίνεται να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αρκετά μεγάλης πληθυσμιακές μελέτες έχει αναδειχθεί μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του αριστερού κόλπου και του κινδύνου εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής (91, 92). Μάλιστα, στη μελέτη

Framingham Heart Study, κάθε αύξηση 5 χιλιοστών σε διάμετρο του αριστερού κόλπου βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιακής μαρμαρυγής κατά 39% (91), ενώ η Cardiovascular Health Study έδειξε μια τετραπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής με κάθε αύξηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου κατά 0.5 χιλιοστά (93).

Αν και η συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του μέγεθους του αριστερού κόλπου, της νέας εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και της συνοδού αύξησης του κινδύνου για ΑΕΕ είναι προφανής, η σχέση μεταξύ του μεγέθους του αριστερού κόλπου και της εμφάνισης ΑΕΕ δε φαίνεται να περιλαμβάνει πάντοτε την κοιλιακή μαρμαρυγή. Πρόσφατα, σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή η αύξηση του αριστερού κόλπου >32ml/m² αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ενός πρώτου ισχαιμικού ΑΕΕ. Μάλιστα υπάρχουν δεδομένα παρατήρησης που υποστηρίζουν ότι η διάταση του αριστερού κόλπου μπορεί να αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (94).

Στη Framingham Heart Study βρέθηκε επίσης ότι το μέγεθος του αριστερού κόλπου μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ σε άτομα χωρίς κοιλιακή μαρμαρυγή και βαλβιδική νόσο (95). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης στη μελέτη ΑΕΕ από το Βόρειο Μανχάταν (μελέτη NOMASS) (96). Από την ίδια μελέτη προέκυψε επίσης ότι η ύπαρξη μέτριας έως σοβαρής διάτασης του αριστερού κόλπου είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης της υποτροπής καρδιοεμβολικού ή κρυπτογενούς ΑΕΕ, αναδεικνύοντας μάλιστα ότι η χρήση των αντιπηκτικών θα μπορούσε πιθανά να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ και συνυπάρχουσα μέτρια έως σοβαρή διάταση του αριστερού κόλπου (97).

Αυτόματη ηχοαντίθεση ορίζεται ως το στροβιλώδες μοτίβο -σαν "καπνός"- που μπορεί να είναι ορατό κατά την εξέταση με διαθωρακικό ή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα (98, 99). Θεωρείται ότι αποτελεί το σημάδι μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ ερυθροκυττάρων και πρωτεϊνών του πλάσματος, ειδικότερα του ινωδογόνου (100). Η παρουσία της θεωρείται ότι σχετίζεται στενά με θρομβοεμβολικά επεισόδια και ενώ μπορεί να είναι ορατή και στην εξέταση με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, περιγράφεται πιο συχνά στις μελέτες που αναφέρουν τη χρήση διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος (101). Θεωρείται μάλιστα ότι αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και σχετίζεται άμεσα με τις συνθήκες που ευνοούν τη στάση του αίματος στον αριστερό κόλπο (102).

Η κοιλιακή μαρμαρυγή, η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η διεύρυνση του αριστερού κόλπου, η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελούν οντότητες, οι οποίες συνδέονται άμεσα με

μειωμένη ταχύτητα ροής του αίματος και έχουν αναγνωριστεί ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση αυτόματης ηχοαντίθεσης κατά την υπερηχοκαρδιογραφία (98, 103). Η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης και θρόμβου στον αριστερό κόλπο ανιχνεύονται πιο συχνά σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, αντικατοπτρίζοντας τη διεύρυνση του αριστερού κόλπου και τη συνοδό στάση του αίματος (104). Μια προοπτική μελέτη 272 ασθενών με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 17.5 μήνες κατέδειξε ότι η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης στον αριστερό κόλπο συσχετιζόταν τόσο με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ ή άλλων εμβολικών γεγονότων ($p=0.003$), όσο και με μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου ($p=0.02$) (105).

Μάλιστα η παρουσία αυτόματης ηχοαντίθεσης βρέθηκε να είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με την εμφάνιση θρόμβου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με υποψία εμβολικού ΑΕΕ ανεξάρτητα από την συνύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής (106). Επίσης, σε μια αναδρομική ανάλυση της βάσης δεδομένων ενός τριτογενούς ηχοκαρδιογραφικού εργαστηρίου προέκυψε ότι οι ασθενείς στους οποίους ανευρέθηκε η ύπαρξη αυτόματης ηχοαντίθεσης στο διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ($p=0.04$) (101).

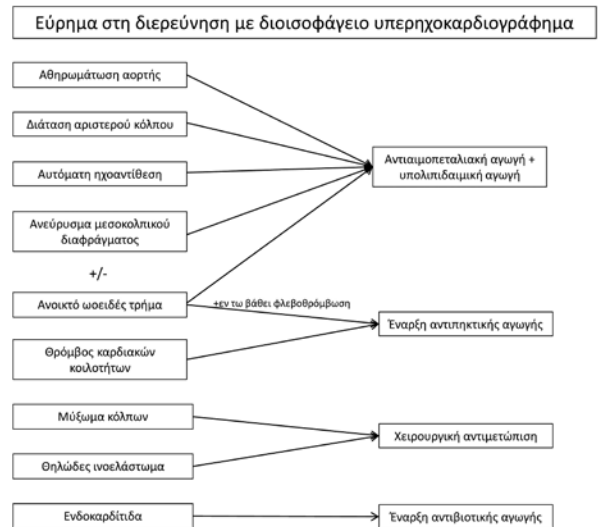
Συμπεράσματα

Το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εντοπίζει ανατομικές ανωμαλίες περίπου στους μισούς ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ. Θα πρέπει όμως να λαμβάνουμε υπόψη ότι το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα είναι μια εξέταση που εξαρτάται κατά πολύ από τον εξεταστή που την πραγματοποιεί, και συνεπώς υπάρχουν διαφορές στην εκπαίδευση και την εμπειρία των εξεταστών μπορεί να εκφράζονται σαν ετερογένεια στην αναφορά των ευρημάτων μεταξύ των μελετών. Η ηλικία, αλλά όχι το φύλο, βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την επικράτηση ορισμένων από τα ευρήματα αυτά, με τους νεότερους ασθενείς να εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό ανεύρεσης ανωμαλιών του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και με τους ηλικιωμένους ασθενείς να παρουσιάζουν συχνότερα αθηρωματικές βλάβες στην ανιούσα αορτή και το αορτικό τόξο. Επίσης, φαίνεται ότι η εξέταση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να έχει αποφασιστικό αντίκτυπο στη δευτερογενή πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου (Σχήμα 1).

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τη δυνατότητα, την ευκαιρία και την υποστήριξη, καθώς και τη Β' Νευρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» για την υποστήριξη και την

Σχήμα 1. Θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύμφωνα με τα ευρήματα που προκύπτουν από τη διερεύνηση με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα



απρόσκοπτη παραχώρηση δεδομένων ασθενών με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015;22(4):618-23.
2. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta neurologica Belgica*. 2010;110(2):135-47.
3. Daniel WG, Mugge A. Transesophageal echocardiography. *The New England journal of medicine*. 1995;332(19):1268-79.
4. Cote G, Denault A. Transesophageal echocardiography-related complications. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2008;55(9):622-47.
5. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(11):1115-27; quiz 220-1.
6. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Zompola C, Vadikolias K, Boviatsis E, Parissis J, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Tsivgoulis G. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol* [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ene.12897

7. Katsanos AH, Patsouras D, Tsigoulis G, Kosmidou M, Katsanos KH, Kyritsis AP, et al. The value of transesophageal echocardiography in the investigation and management of cryptogenic cerebral ischemia: a single-center experience. *Neurological Sciences: e-pub ahead of print*
8. Saric M, Kronzon I. Aortic atherosclerosis and embolic events. *Current cardiology reports*. 2012;14(3):342-9.
9. Rana BS, Monaghan MJ, Ring L, Shapiro LS, Nihoyannopoulos P. The pivotal role of echocardiography in cardiac sources of embolism. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(10):i25-31.
10. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(6):461-76.
11. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1994;331(22):1474-9.
12. Capmany RP, Ibanez MO, Pesquer XJ. Complex atheromatosis of the aortic arch in cerebral infarction. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):184-93.
13. Guidoux C, Mazighi M, Lavallee P, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, et al. Aortic arch atheroma in transient ischemic attack patients. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):124-8.
14. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119(17):2376-82.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(7):2160-236.
16. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *British heart journal*. 1993;69(5):377-81.
17. Aoki I, Aoki N, Kawano K, Shimoyama K, Maki A, Homori M, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(1):91-6.
18. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Miyamoto N, Shimada Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):476-82.
19. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(5):1248-57.
20. Chhabra L, Niroula R, Phadke J, Spodick DH. Retrograde embolism from the descending thoracic aorta causing stroke: an underappreciated clinical condition. *Indian heart journal*. 2013;65(3):319-22.
21. Tenenbaum A, Motro M, Shapira I, Feinberg MS, Schwammenthal E, Tanne D, et al. Retrograde embolism and atherosclerosis development in the human thoracic aorta: are the fluid dynamics explanations valid? *Medical hypotheses*. 2001;57(5):642-7.
22. Harloff A, Simon J, Bredecke S, Assefa D, Helbing T, Frydrychowicz A, et al. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(6):1145-50.
23. Katsanos AH, Giannopoulos S, Kosmidou M, Voumvourakis K, Parissis JT, Kyritsis AP, et al. Complex atheromatous plaques in the descending aorta and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(6):1764-70.
24. Penther P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1994;87(1):15-21.
25. Schroeckenstein RF, Wasenda GJ, Edwards JE. Valvular competent patent foramen ovale in adults. *Minnesota medicine*. 1972;55(1):11-3.
26. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59(1):17-20.
27. Homma S, Di Tullio MR. Patent foramen ovale and stroke. *Journal of cardiology*. 2010;56(2):134-41.
28. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1148-52.
29. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ,

- Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-2.
30. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2262-8.
 31. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(5):1223-9.
 32. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Atrial anatomy in non-cardioembolic stroke patients: effect of medical therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(6):1066-72.
 33. Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *American heart journal*. 2003;145(4):730-6.
 34. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172-9.
 35. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):440-5.
 36. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):797-802.
 37. Consoli D, Paciaroni M, Galati F, Aguggia M, Melis M, Malferrari G, et al. Prevalence of Patent Foramen Ovale in Ischaemic Stroke in Italy: Results of SISIFO Study. *Cerebrovascular diseases*. 2015;39(3-4):162-9.
 38. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;73(2):89-97.
 39. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(11):3352-9.
 40. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619-25.
 41. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Elkind MS, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(3):675-80.
 42. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2014;7(1):125-31.
 43. Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology*. 2014;83(3):221-6.
 44. Mono ML, Geister L, Galimanis A, Jung S, Praz F, Arnold M, et al. Patent foramen ovale may be causal for the first stroke but unrelated to subsequent ischemic events. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(10):2891-5.
 45. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group*. *Neurology*. 1996;46(5):1301-5.
 46. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(20):1444-51.
 47. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, Investigators PFOiCSS. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625-31.
 48. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(35):2381-9.
 49. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2407-13.
 50. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *The New England journal of medicine*. 2001;345(24):1740-6.
 51. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter

- (CODICIA) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(12):3131-6.
52. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2003;139(9):753-60.
53. Spies C, Timmermanns I, Reissmann U, van Essen J, Schrader R. Patent foramen ovale closure with the Intrasept occluder: Complete 6-56 months follow-up of 247 patients after presumed paradoxical embolism. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2008;71(3):390-5.
54. Morandi E, Anzola GP, Casilli F, Onorato E. Silent brain embolism during transcatheter closure of patent foramen ovale: a transcranial Doppler study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2006;27(5):328-31.
55. Dorenbeck U, Simon B, Skowasch D, Stusser C, Gockel A, Schild HH, et al. Cerebral embolism with interventional closure of symptomatic patent foramen ovale: an MRI-based study using diffusion-weighted imaging. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007;14(4):451-4.
56. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schrader R. Incidence of atrial fibrillation following transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *The American journal of cardiology*. 2008;102(7):902-6.
57. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):991-9.
58. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, Burke D, Vardi M, Wimmer NJ, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(8):913-20.
59. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1083-91.
60. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013;368(12):1092-100.
61. Udell JA, Opatowsky AR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(10):1216-24.
62. Spencer FA, Lopes LC, Kennedy SA, Guyatt G. Systematic review of percutaneous closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *BMJ open*. 2014;4(3):e004282.
63. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;169(2):101-5.
64. Kwong JS, Lam YY, Yu CM. Percutaneous closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2013;168(4):4132-8.
65. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolantonio JJ, Lansky AJ, et al. Stroke prevention by percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(5):389-95.
66. Chen L, Luo S, Yan L, Zhao W. A systematic review of closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Journal of the neurological sciences*. 2014;337(1-2):3-7.
67. Pineda AM, Nascimento FO, Yang SC, Kirtane AJ, Sommer RJ, Beohar N. A meta-analysis of transcatheter closure of patent foramen ovale versus medical therapy for prevention of recurrent thromboembolic events in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;82(6):968-75.
68. Stortecky S, da Costa BR, Mattle HP, Carroll J, Hornung M, Sievert H, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis. *European heart journal*. 2015;36(2):120-8.
69. Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Burchell A, Mitchell A, Wilson N, Ormerod O. Single centre experience with GORE-HELEX septal occluder for closure of PFO. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(2):140-2.
70. DEFENSE-PFO trial protocol. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01550588>.

71. Sha D, Fan G, Zhang J. Multiple cerebral infarction as the initial manifestation of left atrial myxoma: a case report and literature review. *Acta cardiologica*. 2014;69(2):189-92.
72. Sigurjonsson H, Andersen K, Gardarsdottir M, Petursdottir V, Klemenzson G, Gunnarsson G, et al. Cardiac myxoma in Iceland: a case series with an estimation of population incidence. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2011;119(9):611-7.
73. Perez Andreu J, Parrilla G, Arribas JM, Garcia-Villalba B, Lucas JJ, Garcia Navarro M, et al. Neurological manifestations of cardiac myxoma: experience in a referral hospital. *Neurologia*. 2013;28(9):529-34.
74. Brinjikji W, Morris JM, Brown RD, Thielen KR, Wald JT, Giannini C, et al. Neuroimaging Findings in Cardiac Myxoma Patients: A Single-Center Case Series of 47 Patients. *Cerebrovascular diseases*. 2015;40(1-2):35-44.
75. Lampropoulos K, Bogaert J, Voigt JU, Budts W. Left atrial myxoma. Evaluation with transoesophageal echocardiographic and real time three-dimensional imaging. *Acta clinica Belgica*. 2011;66(4):318-20.
76. Abe M, Kohama A, Takeda T, Ishikawa A, Yamada Y, Kawase Y, et al. Effective intravenous thrombolytic therapy in a patient with cerebral infarction associated with left atrial myxoma. *Internal medicine*. 2011;50(20):2401-5.
77. Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: a review of the literature and report of cases. *Internal medicine journal*. 2004;34(5):243-9.
78. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine*. 2001;80(3):159-72.
79. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52(5):1127-31.
80. Yee HC, Nwosu JE, Lii AD, Velasco M, Millman A. Echocardiographic features of papillary fibroelastoma and their consequences and management. *The American journal of cardiology*. 1997;80(6):811-4.
81. Kanarek SE, Wright P, Liu J, Boglioli LR, Bajwa AS, Hall M, et al. Multiple fibroelastomas: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(4):373-6.
82. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001;103(22):2687-93.
83. Roberts WC. Papillary fibroelastomas of the heart. *The American journal of cardiology*. 1997;80(7):973-5.
84. al-Mohammad A, Pambakian H, Young C. Fibroelastoma: case report and review of the literature. *Heart*. 1998;79(3):301-4.
85. Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, Ishibashi-Ueda H, Tagusari O, Minematsu K. Cardiac papillary fibroelastoma as a cause of embolic stroke: ultrasound and histopathological characteristics. *Internal medicine*. 2009;48(1):77-80.
86. Minatoya K, Okabayashi H, Yokota T, Hoover EL. Cardiac papillary fibroelastomas: rationale for excision. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(5):1519-21.
87. Scalia D, Basso C, Rizzoli G, Lupia M, Budano S, Thiene G, et al. Should right-sided fibroelastomas be operated upon? *The Journal of heart valve disease*. 1997;6(6):647-50.
88. Veinot JP. Fibroelastoma and embolic stroke. *Circulation*. 1999;99(20):2709-12.
89. Bevilacqua JA, Larrain E, Corredoira YA. Fibroelastoma of the mitral valve--a curable cause of stroke. *The Lancet Neurology*. 2002;1(6):388-9.
90. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *American heart journal*. 2003;146(3):404-10.
91. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;89(2):724-30.
92. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
93. Gardin JM, Henry WL, Savage DD, Ware JH, Burn C, Borer JS. Echocardiographic measurements in normal subjects: evaluation of an adult population without clinically apparent heart disease. *Journal of clinical ultrasound: JCU*. 1979;7(6):439-47.
94. Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Annals of neurology*. 1986;19(2):158-61.
95. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
96. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(10):2019-24.
97. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial

- enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(6):1488-93.
98. Uretsky S, Shah A, Bangalore S, Rosenberg L, Sarji R, Cantales DR, et al. Assessment of left atrial appendage function with transthoracic tissue Doppler echocardiography. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(3):363-71.
99. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, Fuster V, Collier B, Badimon JJ, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):603-10.
100. Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V, et al. Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(7):1661-8.
101. Kupczynska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Archives of medical science: AMS*. 2013;9(5):808-14.
102. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;18(2):398-404.
103. Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *The American journal of cardiology*. 1995;76(4):279-81.
104. Okura H, Inoue H, Tomon M, Nishiyama S, Yoshikawa T, Yoshida K. Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke. *Internal medicine*. 1999;38(10):766-72.
105. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(3):755-62.
106. Kumagai T, Matsuura Y, Yamamoto T, Ugawa Y, Fukushima T. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients. *Fukushima journal of medical science*. 2014;60(2):154-8.

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ 4-ΑΜΙΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΣΕ ΔΥΟ ΣΥΧΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟΥ ΝΥΣΤΑΓΜΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Anagnostou E., Karagkiaouris X., Liakakis G., Vassilopoulou S., Spengos K., Evdokimidis I.
Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Ο επίκτητος νυσταγμός στο πλαίσιο νευρολογικών νοσημάτων προκαλεί συχνά έντονη διαταραχή στην οπτική αντίληψη μέσω του μηχανισμού της ταλαντοψίας. Σε ορισμένες παθήσεις, ελλείψει αποτελεσματικής αιτιακής θεραπείας, χρησιμοποιούνται συμπτωματικά φάρμακα προκειμένου να ελαττωθούν οι ακούσιες οφθαλμικές κινήσεις.

Εδώ παρουσιάζουμε δύο ασθενείς με νυσταγμό στο πλαίσιο παρεγκεφαλιδικής συνδρομής, διαφορετικής όμως αιτιολογίας, στις οποίες έγινε θεραπευτική δοκιμή με 4-αμινοπυριδίνη. Στην πρώτη περίπτωση η ασθενής εμφάνιζε νυσταγμό downbeat στο πλαίσιο παρανεοπλασματικής anti-Yo παρεγκεφαλιδικής αταξίας. Η χορήγηση του φαρμάκου επέφερε σαφή μείωση του νυσταγμού όπως αυτή αντικειμενικοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογικά, ενώ επήλθε και υποκειμενική βελτίωση στο αίσθημα ταλαντοψίας. Στη δεύτερη περίπτωση η ασθενής εμφάνιζε νυσταγμό στροφής βλήμματος με ταλαντοψία σε έκκεντρες βλεμματικές θέσεις, στο πλαίσιο σποραδικής παρεγκεφαλιδικής αταξίας το πιθανότερο νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας. Εδώ, η 4-αμινοπυριδίνη απέτυχε να μειώσει το νυσταγμό και διεκόπη στη συνέχεια.

Η διαφορική αυτή δράση της 4-αμινοπυριδίνης σε δύο είδη νυσταγμών παρεγκεφαλιδικής αιτιολογίας οφείλεται στον κεντρικό ρόλο των νευρώνων Purkinje της κροκύδας στη γένεση του νυσταγμού downbeat.

Λέξεις ευρετηρίου: Νυσταγμός downbeat, νυσταγμός στροφής βλήμματος, παρεγκεφαλίδα, 4-αμινοπυριδίνη

THE USE OF 4-AMINOPYRIDINE IN TWO COMMON FORMS OF CEREBELLAR NYSTAGMUS: CASE REPORTS

Anagnostou E., Karagkiaouris C., Liakakis G., Vassilopoulou S., Spengos K., Evdokimidis I.
1st Department of Neurology, University of Athens, Eginition Hospital

Abstract

Acquired jerk nystagmus in the course of neurological syndromes often causes visual disturbances through the process of oscillopsia. Due to the lack of causal treatment in certain diseases, clinicians use symptomatic drugs in order to reduce the involuntary eye movements.

In the present article we report on two cerebellar patients with nystagmus who received 4-aminopyridine as a symptomatic treatment. The first case was a typical downbeat nystagmus syndrome due to an anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar dysfunction. As shown in electronystagmographic recordings, nystagmic intensity was clearly reduced after drug intake and so did the oscillopsia. On the other side, the second case, a sporadic neurodegenerative cerebellar atrophy with gaze evoked nystagmus, did not respond to 4-aminopyridine.

This differential efficacy of 4-aminopyridine on two kinds of cerebellar nystagmus of different cause reflects the central role of floccular Purkinje neurons in downbeat nystagmus generation.

Key words: Downbeat nystagmus, gaze evoked nystagmus, cerebellum, 4-aminopyridine

Εισαγωγή

Από την κλασική τετράδα των νυσταγμών που απαντώνται σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες (οριζόντιος

νυσταγμός στροφής βλήμματος, νυσταγμός downbeat, περιοδικός εναλλασσόμενος νυσταγμός και νυσταγμός rebound), οι δύο πρώτες είναι αρκετά

συχνές και αποτελούν εκδήλωση ποικίλων νευρολογικών συνδρόμων. Στις περιπτώσεις που δεν είναι διαθέσιμη αιτιακή θεραπεία ή αυτή δεν επαρκεί για τον έλεγχο του νυσταγμού, ο νευρολόγος δοκιμάζει ουσίες με συμπτωματική δράση προκειμένου να μειώσει τις ακούσιες οφθαλμικές κινήσεις και τη συνοδό ταλαντοψία. Καθιερωμένες συμπτωματικές θεραπείες για διάφορα είδη κεντρικών νυσταγμών είναι η βακλοφαίνη (1,2) και η κλοναζεπάμη (3,4), καθώς και νεότερες ουσίες όπως η γκαμπαπεντίνη (5-8) και η μεμαντίνη (6-10). Ειδικά για τον νυσταγμό downbeat υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για τη δράση του αναστολέα διαύλων καλίου «αμινοपुरιδίνη» ήδη από το 2003 (11). Έκτοτε ακολούθησαν αρκετές μελέτες όπου δοκιμάστηκε είτε η 3-4-αμινοपुरιδίνη, είτε η 4-αμινοपुरιδίνη σε σύνδρομα downbeat νυσταγμού ποικίλης αιτιολογίας και όλες έδειξαν μέτρια έως ικανοποιητική αποτελεσματικότητα (12-17). Το σκεύασμα της 4-αμινοपुरιδίνης θεωρείται αποτελεσματικότερο σε μικρότερες δόσεις δεδομένου ότι, σε αντίθεση με την 3-4-αμινοपुरιδίνη, είναι πολύ λιποδιαλυτό και περνά με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (18).

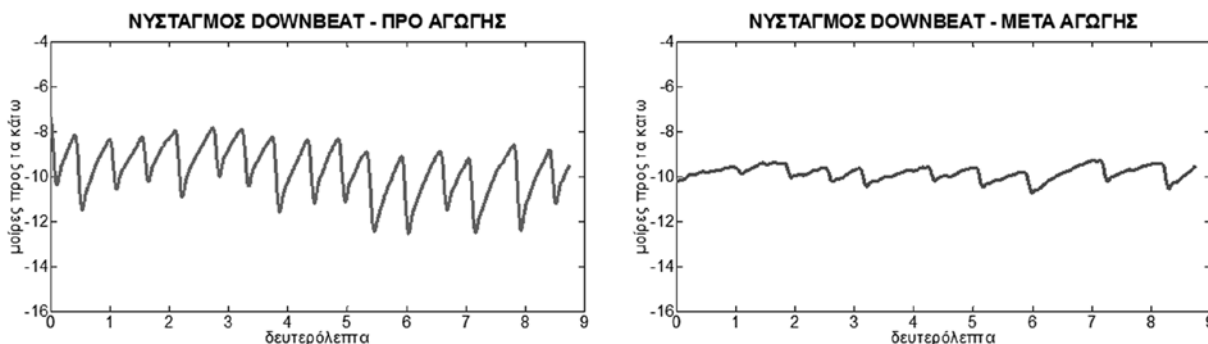
Εδώ παρουσιάζουμε δύο περιστατικά με διάχυτη παρεγκεφαλιδική βλάβη, το ένα με νυσταγμό downbeat και το άλλο με νυσταγμό στροφής βλέμματος, στα οποία ποσοτικοποιήσαμε με ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές την ανταπόκριση στην 4-αμινοपुरιδίνη.

Περιστατικό 1

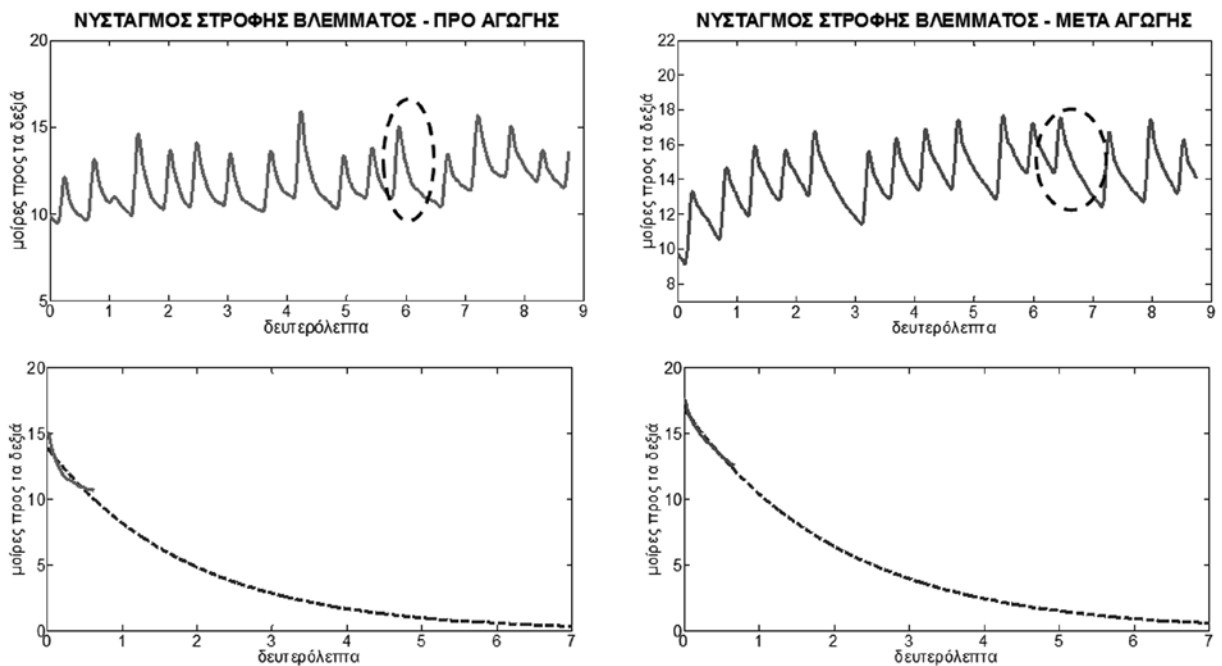
Ασθενής θήλυ, 57 ετών, με αστάθεια βάδισης και πτώσεις στο έδαφος από 6μήνου. Προ ενάμισι έτους διεγνώσθη Ca ωοθηκών (ορώδες αδενοκαρκίνωμα Στάδιο III, GRADE 2&3). Έγινε εξαρτηματοεκτομή και ακολούθησαν εννέα κύκλοι χημειοθεραπείας με μπεβασιζουμάμπη – πακλιταξέλη - καρβοπλατίνη. Οι απεικονίσεις θώρακος και κοιλίας που πραγματοποιούνται έκτοτε ανά 6μηνο δεν αναδεικνύουν παθολογικά

ευρήματα. Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε γενικευμένη παρεγκεφαλιδική συνδρομή με αταξία βάδισης, δυσδιαδοχοκινήσια και δυσμετρία άκρων, δυσαρθρία, σακκαδοποιημένη λεία παρακολούθηση και νυσταγμό με ταχεία φάση προς τα κάτω, πιο έντονο στις πλάγιες βλεμματικές θέσεις («νυσταγμός downbeat»). Σε αυτές τις βλεμματικές θέσεις υπήρχε και έντονη ταλαντοψία. Η MRI εγκεφάλου και η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο ορολογικός έλεγχος ανέδειξε υψηλό τίτλο anti-Yo αντισωμάτων, θέτοντας έτσι τη διάγνωση της παρανεοπλασματικής anti-Yo παρεγκεφαλιδικής αταξίας. Έγινε ένας κύκλος ενδοφλέβιας μεθυλπρεδνιζολόνης (1000 mg ανά ημέρα x 5 ημέρες) και η ασθενής παραπέμφθηκε στον θεράποντα ογκολόγο για επανέλεγχο. Η διενεργηθείσα απεικόνιση της κάτω κοιλίας ανέδειξε υποτροπή του νεοπλάσματος και ξεκίνησε νέος κύκλος χημειοθεραπείας. Τρεις μήνες μετά η ασθενής συνέχιζε να παρουσιάζει έντονη παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία και κρίθηκε σκόπιμη η συμπτωματική χορήγηση ανοσοσφαιρίνης, για την οποία και επανεισήχθη στην κλινική μας. Προ της έναρξης της ανοσοσφαιρίνης έγινε δοκιμή συμπτωματικού ελέγχου του νυσταγμού downbeat με 4-αμινοपुरιδίνη σε δόση 10 mg x 2. Η νυσταγμογραφική καταγραφή προ και τρεις ημέρες μετά τη λήψη του φαρμάκου (4 ώρες μετά την πρωινή δόση) ανέδειξε σαφή μείωση του εύρους και της ταχύτητας της βραδείας φάσης του νυσταγμού (εικόνα 1), γεγονός που έγινε αντιληπτό από την ασθενή ως βελτίωση της ταλαντοψίας. Τα υπόλοιπα παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα δεν έδειξαν σαφή κλινική ύφεση, πέραν μιας ήπιας βελτίωσης της αστάθειας στη βάδιση. Ένα μήνα μετά η ασθενής παρουσίασε περαιτέρω επιδείνωση της γενικής της εικόνας με έντονη δυσαρθρία και δυσκαταποσία, παρά το γεγονός ότι ο νυσταγμός παρέμεινε σταθερά βελτιωμένος. Σε συνεννόηση με το θεράποντα ογκολόγο δεν κρίθηκε σκόπιμη η συνέχιση της χορήγησης ανοσοσφαιρίνων και η ασθενής παραπέμφθηκε για περαιτέρω ογκολογική παρακολούθηση.

Εικόνα 1. Ασθενής με νυσταγμό downbeat προ (δεξιά) και 4 ώρες μετά (αριστερά) τη χορήγηση 4-αμινοपुरιδίνης. Είναι σαφής η μείωση της έντασης του νυσταγμού που προκύπτει κυρίως από την ελάττωση της ταχύτητας της βραδείας φάσης του νυσταγμού, καθώς και του εύρους των νυσταγμικών κινήσεων, ενώ σχετικά σταθερή παραμένει η συχνότητα της χρονοσειράς. Μέσο εύρος νυσταγμού: 3,2 μοίρες (προ αγωγής) και 1,1 μοίρες (μετά αγωγής)



Εικόνα 2. Ασθενής με νυσταγμό στροφής βλέμματος προ (αριστερά επάνω) και 4 ώρες μετά (δεξιά επάνω) τη χορήγηση 4-αμινοπυριδίνης. Η ένταση του νυσταγμού παρέμεινε σταθερή. Μέσο εύρος νυσταγμού: 3,5 μοίρες (προ αγωγής) και 3,7 μοίρες (μετά αγωγής). Λόγω διαρροής του νευρωνικού ολοκληρωτή ("leaky neural integrator") οι βραδείες νυσταγμικές φάσεις δεν είναι γραμμικές, αλλά προσιδιάζουν σε συνάρτηση εκθετικής ελάττωσης. Η χαρακτηριστική παράμετρος σε τέτοιους νυσταγμούς είναι η χρονοσταθερά της ελάττωσης η οποία υπολογίστηκε για μία βραδεία φάση προ (αριστερά κάτω) και μία μετά (δεξιά κάτω) τη χορήγηση του φαρμάκου. Για αυτό το σκοπό, προσαρμόστηκε η καλύτερη δυνατή εκθετική συνάρτηση της μορφής « $E(t) = E_0 \cdot e^{-t/\tau}$ » (όπου E : εύρος σε μοίρες, E_0 : μέγιστο εύρος, t : χρόνος σε δευτερόλεπτα και τ : χρονοσταθερά) στις σημειωμένες με διακεκομμένους κύκλους βραδείες φάσεις. Η χρονοσταθερά προ αγωγής υπολογίστηκε σε 1,9 και αυτή μετά αγωγής σε 2,1 δευτερόλεπτα. Επισημαίνεται ότι σε υγιείς μάρτυρες με ακέραιο νευρωνικό ολοκληρωτή η χρονοσταθερά είναι > 20 δευτερόλεπτα (Becker and Klein 1973).



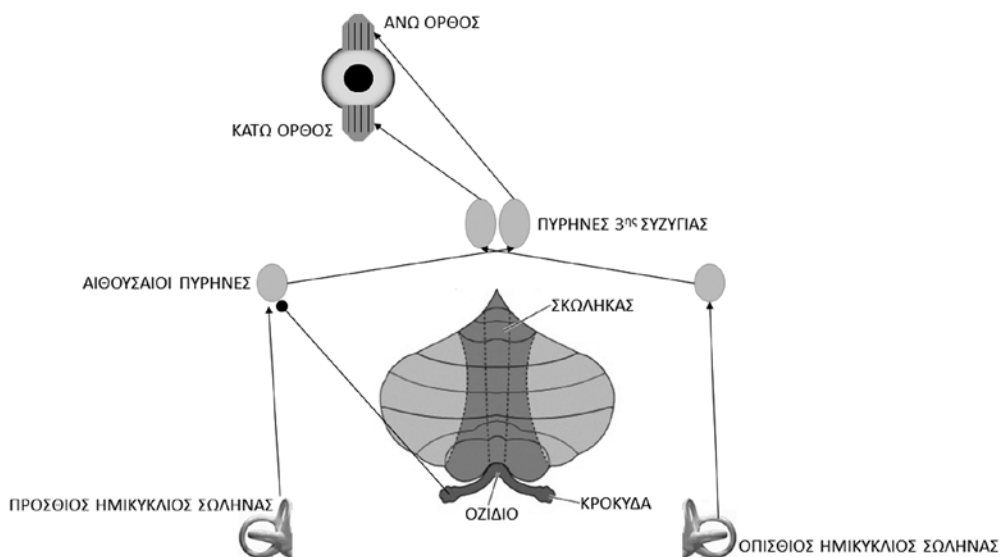
Περιστατικό 2

Γυναίκα 54 ετών με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό αναφέρει από δεκαετίες προοδευτικά επιδεινούμενη δυσχέρεια βάδισης και αδεξιότητα στα χέρια. Η νευρολογική εξέταση ανέδειξε αταξία βάδισης, σκοντάπυσα ομιλία και τρόμο τελικού σκοπού στα άνω άκρα. Διαπιστώθηκε έντονος, κατά κύριο λόγο οριζόντιος, νυσταγμός στροφής βλέμματος τόσο στην αριστερή όσο και στη δεξιά βλεμματική θέση, πάντα με ταχεία φάση προς την κατεύθυνση της βλεμματικής στροφής. Σε αυτές τις έκκεντρες θέσεις υπήρχε και έντονη αίσθηση ταλαντοψίας. Η MRI εγκεφάλου ανέδειξε αρχόμενη παρεγκεφαλιδική ατροφία χωρίς άλλες συνυπάρχουσες βλάβες. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση ήταν φυσιολογική, ενώ ο αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοολογικών δεικτών και της βιταμίνης E ήταν αρνητικός. Ο γενετικός έλεγχος που είναι διαθέσιμος στο νοσοκομείο μας (για νωτιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες SCA1,2,3,6 και 7, καθώς και για νόσο Friedreich) ήταν αρνητικός,

ενώ αρνητικά ήταν και τα αντιγλιαδικά και anti-GAD αντισώματα. Ως εκ τούτου τέθηκε η διάγνωση της εκφυλιστικής αιτιολογίας, «σποραδικής» νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας. Όπως και στο «περιστατικό 1» έγινε θεραπευτική δοκιμή με 4-αμινοπυριδίνη αφού είχε προηγηθεί ηλεκτρονυσταγμογραφική μέτρηση (εικόνα 2). Μία εβδομάδα μετά τη λήψη του φαρμάκου, και τέσσερις ώρες μετά την πρωινή δόση έγινε επαναληπτική καταγραφή (εικόνα 2). Η συγκριτική ανάλυση του ίχνους προ και μετά αγωγής δεν ανέδειξε ουσιαστικές διαφορές καταδεικνύοντας ότι ο νυσταγμός έμεινε ανεπηρέαστος από τη χορήγηση του φαρμάκου, οδηγώντας στη διακοπή αυτού τις επόμενες ημέρες.

Οι καταγραφές πραγματοποιήθηκαν με σύστημα υπερύθρων (IRIS, Skalar, Delft). Οι τάσεις ψηφιοποιήθηκαν με ρυθμό 500 δείγματα το δευτερόλεπτο με διακριτότητα 14 bit μέσω εξωτερικής κάρτας National Instruments (NI USB 6009). Τα σήματα πέρασαν offline από βαθυπερατό ψηφιακό φίλτρο στα 70 Hz ενώ το υπηπερατό προσέγγισε το dc. Όλες οι αναλύσεις

Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού του νυσταγμού downbeat. Βλάβη της κροκύδας της παρεγκεφαλίδας αίρει την αναστολή του σήματος του πρόσθιου ημικυκλίου σωλήνα εντός του αιθουσαίου πυρήνα, διαμεσολαμβάνοντας έτσι μέσω του πυρήνα της 3ης συζυγίας μία υπερ-ενεργοποίηση του άνω ορθού μυός και τελικά μία βραδεία ανάσπαση του οφθαλμού. Αντίθετα, η οδός που συνδέει τον οπίσθιο ημικύκλιο σωλήνα με τον κάτω ορθό μυ (μέσω διαφορετικών νευρώνων του αιθουσαίου πυρήνα και της 3ης συζυγίας) παραμένει ανέπαφη από την δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας



και οι απεικονίσεις των σημάτων έγιναν με λογισμικό ανεπτυγμένο στο Εργαστήριο Μελέτης Οφθαλμοκινητικότητας και Ισορροπίας της κλινικής.

Συζήτηση

Παρουσιάστηκαν δύο περιπτώσεις νυσταγμού κεντρικής αιτιολογίας οφειλόμενοι και οι δύο σε παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία. Έγινε σαφές ότι η συμπτωματική θεραπευτική δοκιμή με συνολικά 20 mg ημερησίως 4-αμινοπυριδίνης ήταν αναποτελεσματική στο νυσταγμό στροφής βλήματος, ενώ αντίθετα, έδειξε ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στο νυσταγμό downbeat. Προκειμένου να εξηγηθεί αυτή η διαφορά είναι σκόπιμο να εξετασθεί το νευρωνικό υπόστρωμα καθενός από αυτούς τους νυσταγμούς.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της γένεσης του downbeat νυσταγμού περιγράφηκε από τον Robert Baloh το 1981 (20) και βασίστηκε σε μετρήσεις σε πειραματικά μοντέλα του Ito (21). Η πλειονότητα των κυττάρων Purkinje που βρίσκονται στην κροκύδα της παρεγκεφαλίδας έχουν δείξει ότι αυξάνουν τη συχνότητα εκφόρτισής τους όταν οι οφθαλμοί κινούνται προς τα κάτω. Η κύρια προβολή αυτών των κυττάρων είναι στους αιθουσαίους πυρήνες, και συγκεκριμένα σε νευρώνες που λαμβάνουν διεγερτικές ώσεις από τον πρόσθιο ημικύκλιο σωλήνα (εικόνα 3). Το σημαντικότερο στοιχείο σε αυτή τη σύνδεση είναι ότι η κροκυδο-αιθουσαία σύναψη είναι ανασταλτική. Εάν υπολειπεται αυτή η σύνδεση (για παράδειγμα σε

βλάβη στην κροκύδα), τότε η συνοδός άρση αναστολής εκδηλώνεται με υπερλειτουργία των αιθουσαίων νευρώνων που διεγείρονται από τον πρόσθιο ημικύκλιο σωλήνα. Αυτοί οι νευρώνες διεγείρουν με τη σειρά τους τον υποπυρήνα του κοινού κινητικού νεύρου που περιέχει κινητικούς νευρώνες για τον άνω ορθό μυ του οφθαλμού. Τελικά, η παθολογική υπερλειτουργία αυτής της οδού προκαλεί βραδεία ανάσπαση του οφθαλμού. Η τελευταία αντιστοιχεί στην βραδεία φάση του downbeat νυσταγμού, ο οποίος ολοκληρώνει τον κύκλο του με μία ταχεία σακκαδική κίνηση επαναφοράς του οφθαλμού στο κέντρο του κόγχου.

Η παθοφυσιολογία του νυσταγμού στροφής βλήματος είναι τελείως διαφορετική από αυτή του νυσταγμού downbeat. Εδώ, η παθολογική (βραδεία) φάση τείνει να επιστρέψει τον οφθαλμό στο κέντρο του κόγχου, καθώς υπολειπεται το σήμα διατήρησης έκκεντρης θέσης. Τούτο οφείλεται στη ηλεγόμενη «διαρροή του νευρωνικού ολοκληρωτή», δηλαδή του μηχανισμού που υπολογίζει το ολοκληρωμα της φυγόκεντρης μετατόπισης του οφθαλμού και το τροφοδοτεί στους κινητικούς νευρώνες προκειμένου να κρατήσουν τον οφθαλμό παρατεταμένα σε κάποια έκκεντρα θέση, ενάντια στις αδρανείς ελαστικές ροπές του κόγχου που τον έλκουν προς το κέντρο (22). Τέτοιου είδους διαρροή προκύπτει σε βλάβες σε διάφορες δομές του στελέχους (23-25) αλλά και της παρεγκεφαλίδας (26).

Η δράση της 4-αμινοπυριδίνης εστιάζεται στην αναστολή των τασεοεξαρτώμενων KV1 διαύλων καλίου.

Οι δίαυλοι αυτοί, μεταξύ άλλων, έχουν μεγάλη πυκνότητα στη μεμβράνη των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλιδικής κροκύδας. Η αναστολή τους ωθεί το δυναμικό της μεμβράνης εγγύτερα στον ουδό πυροδότησης δυναμικού ενεργείας, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την εν γένει διεγερσιμότητα των κυττάρων αυτών (27). Πράγματι, η χορήγηση 4-αμινοπυριδίνης προκάλεσε αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα στην κροκύδα όταν χορηγήθηκε σε παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς, εύρημα που είναι συμβατό με το ρόλο της κροκύδας στη γένεση του νυσταγμού downbeat (28). Ο ρόλος της κροκύδας στο νυσταγμό στροφής βλήμματος, αντίθετα, δεν είναι τεκμηριωμένος και ως εκ τούτου μπορεί να εξηγηθεί και η έλλειψη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

Πολλά νευρολογικά σύνδρομα από το φάσμα της νευροεκφύλισης ή των παρανεοπλασματικών διαταραχών συνεχίζουν να μην έχουν ικανοποιητική θεραπεία. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι χρήσιμο ο κλινικός νευρολόγος να γνωρίζει τις δυνατότητες συμπτωματικής παρέμβασης που συχνά επιφέρει σαφή βελτίωση στην ποιότητα ζωής του αρρώστου. Η 4-αμινοπυριδίνη προσφέρει μία χρήσιμη, off-label, δυνατότητα μείωσης του νυσταγμού downbeat όπως αυτός μπορεί να προκύψει σε πλειάδα παρεγκεφαλιδικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

- Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, et al. Treatment of periodic alternating nystagmus. *Ann Neurol* 1980;8:609–611.
- Dieterich M, Straube A, Brandt T, et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:627–32.
- Currie JN, Matsuo V. The use of clonazepam in the treatment of nystagmus-induced oscillopsia. *Ophthalmology* 1986;93:924–932.
- Cochin JP, Hannequin D, Domarcolino C, et al. Intermittent see-saw nystagmus abolished by clonazepam. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151:60–62.
- Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, et al. A double blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41:818–825.
- McLean R, Proudlock F, Thomas S, et al. Congenital nystagmus: randomized, controlled, double-masked trial of memantine/gabapentin. *Ann Neurol* 2007;61:130–138.
- Starck M, Albrecht H, Pöllmann W, et al.: Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol* 2010;257:322–327.
- Thurtell MJ, Joshi AC, Leone AC, et al.: Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010;67:676–680.
- Starck M, Albrecht H, Straube A, Dieterich M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:9–16.
- Kumar A, Thomas S, McLean R, et al. Treatment of acquired periodic alternating nystagmus with memantine: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:109–110.
- Strupp M, Schüller O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, Brandt T. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165–170.
- Strupp M, Kalla R, Dichgans M, et al. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004;62:1623–1625.
- Kalla R, Glasauer S, Büttner U, et al. 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 2007;130:2441–2451.
- Tsunemi T, Ishikawa K, Tsukui K, Sumi T, Kitamura K, Mizusawa H. The effect of 3,4-diaminopyridine on the patients with hereditary pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 2010;292:81–84.
- Claassen J, Spiegel R, Kalla R, et al. A randomised double-blind, crossover trial of 4-aminopyridine for downbeat nystagmus—effects on slow phase eye velocity, postural stability, locomotion and symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013a; 84:1392–1399.
- Claassen J, Feil K, Bardins S, et al. Dalfampridine in patients with downbeat nystagmus—an observational study. *J Neurol* 2013b;260:1992–1996.
- Kremmyda O, Zwergal A, la Fougère C, Brandt T, Jahn K, Strupp M. 4-Aminopyridine suppresses positional nystagmus caused by cerebellar vermis lesion. *J Neurol* 2013;260:321–323.
- Kalla R, Spiegel R, Claassen J, et al. Comparison of 10-mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011;31:320–325.
- Becker W, Klein HM. Accuracy of saccadic eye movements and maintenance of eccentric eye positions in the dark. *Vision Res* 1973;13:1021–1034.
- Baloh RW, Spooner JW. Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurology* 1981;31:304–310.
- Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M. Specific patterns of neuronal connections involved in the control of the rabbit's vestibulo-ocular reflexes by the cerebellar flocculus. *J Physiol (Lond)* 1977;265:833–854.
- Robinson DA. Eye movement control in primates. *Science* 1968;161:1219–1224.
- Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural inte-

- grator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol* 1987;57:1383-409.
24. Helmchen C, Rambold H, Fuhry L, Büttner U. Deficits in vertical and torsional eye movements after uni- and bilateral muscimol inactivation of the interstitial nucleus of Cajal of the alert monkey. *Exp Brain Res*. 1998;119:436-452.
 25. Anagnostou E, Spengos K, Margeti S, Vassilopoulou S, Paraskevas GP, Zis V. Vertical and horizontal integrator failure in a ponto-medullary infarction: A possible role for paramedian tract neurons. *J Neurol Sci* 2009;280:118-119.
 26. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gücer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981;46:878-899.
 27. Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar Purkinje cells. *Exp Brain Res* 2001;139:419-425.
 28. Bense S, Best C, Buchholz HG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose hypometabolism in cerebellar tonsil and flocculus in downbeat nystagmus. *Neuroreport* 2006;17:599-603.

ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΟΔΗΓΗΣΗ

Αγγελόγλου Σ, Παπαδόπουλος Κ.
Νευρολογική Κλινική, Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης

Περίληψη

Η επιληψία είναι από τις πιο συχνές νευρολογικές διαταραχές. Με δεδομένο ότι η οδήγηση βρίσκεται πλέον στην καθημερινότητα της πλειοψηφίας των ανθρώπων είναι επίκαιρο να μελετηθεί η ικανότητα των ατόμων με επιληψία για οδήγηση. Υπάρχουν πολλοί παράμετροι που επηρεάζουν την απόφαση για να δοθεί η άδεια οδήγησης, κυρίως λόγω του ότι δε μπορούμε ακόμα να προβλέψουμε με ακρίβεια πότε και αν θα συμβεί μία επιληπτική κρίση. Σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα των ατόμων με επιληψία για οδήγηση είναι η περίοδος ελεύθερη κρίσεων, ο τύπος και η αιτία των επιληπτικών κρίσεων, η ηλικία, η ύπαρξη αύρας, το οικογενειακό ιστορικό, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), το είδος και η ποσότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων (μονοθεραπεία ή περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα), οι παρενέργειες ή η διαδικασία διακοπής των αντιεπιληπτικών φαρμάκων και οι συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. νοτική υστέρηση). Η παγκόσμια τάση τα τελευταία χρόνια είναι η απελευθέρωση των περιορισμών στην οδήγηση για άτομα με επιληψία.

Η οδήγηση στην επιληψία είναι ένα ζήτημα που αφορά κυρίως την ασφάλεια, τόσο των ανθρώπων που πάσχουν από επιληψία και οδηγούν όσο και των υπολοίπων, που μπορεί να εμπλακούν σε ένα τροχαίο ατύχημα μαζί τους είτε ως πεζοί, είτε ως επιβάτες είτε ως οδηγοί άλλων οχημάτων. Το πιο σημαντικό κομμάτι για την προώθηση της δημόσιας ασφάλειας και της δυνατότητας μεταφοράς των ατόμων με επιληψία αποτελεί η ύπαρξη καλών και αξιόπιστων εναλλακτικών τρόπων μεταφοράς για όσους δεν έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν.

Λέξεις ευρετηρίου: Επιληψία, οδήγηση, νομοθεσία, κριτήρια

EPILEPSY AND DRIVING

Angeloglou S., Papadopoulos K.
Department of Neurology, General Panarcadian Hospital of Tripolis, Greece

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Given that driving has entered the everyday life of most people nowadays and it is a major factor affecting the quality of life, it is necessary to study whether people with epilepsy can drive safely. There are many factors affecting the decision to allow a person with epilepsy to obtain a driver's license, nevertheless the fact that we can't predict if and when a seizure will occur is the most crucial one. The most important parameters influencing a person's with epilepsy ability to drive are the seizure free period, the type and cause of the epileptic seizures, the patient's age, the existence of aura, the family history, the EEG, the category and the number of antiepileptic drugs used to treat the condition (monotherapy or more than one drugs needed to treat), the side effects of the drugs, the process of discontinuing the antiepileptic drugs and the co-existing pathological conditions. Lately, there is a worldwide effort to lift the limitations prohibiting driving in people with epilepsy.

Epilepsy and driving is a safety issue affecting the people with epilepsy, as well as all the other people who can get involved with them in a possible car accident whether they are passengers in their car, other drivers or just pedestrians. The most important factor on promoting public safety and transportation for people with epilepsy is for the state to provide good and reliable alternative ways of transport other than driving a car for all the people with epilepsy who may never be able to drive due to their individual condition as some of them will be at high risk of having a driving accident.

Key words: Epilepsy, driving, laws, criterias

1. Παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης

Η δυνατότητα οδήγησης είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ατόμων με επιληψία. Ο κίνδυνος από την οδήγηση των ανθρώπων με επιληψία εμπεριέχει δύο συνιστώσες, την παθολογική διαταραχή που προκάλεσε την επιληπτική κρίση και τη μορφή της επιληπτικής κρίσης που προκλήθηκε. Η ικανότητα οδήγησης μπορεί να επηρεαστεί τόσο από τις παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή/και από την υποκείμενη παθολογική κατάσταση που οδήγησε στην επιληψία όσο και από το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης μπορεί να υπάρξει παροδική απώλεια συνείδησης ή απώλεια του κινητικού ελέγχου.

Η νομοθεσία δεν είναι ενιαία σε όλα τα κράτη, όμως τα τελευταία χρόνια τείνει να είναι πιο ελαστική και να προσφέρει περισσότερες ελευθερίες στην οδήγηση για τους επιληπτικούς, αλλά και να απαγορεύει την οδήγηση σε όσους βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν επιληπτική κρίση ενώ οδηγούν.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί κατά το παρελθόν δεν μπορούν να αναγνωρίσουν το κατά πόσο ένα τροχαίο ατύχημα προκλήθηκε λόγω επιληπτικής κρίσης κατά τη διάρκεια της οδήγησης. Παρόλα αυτά, από πολλές έρευνες προκύπτει ότι το ποσοστό των τροχαίων στα άτομα με επιληψία είναι περίπου διπλάσιο από ότι στο γενικό πληθυσμό, αν και παραμένει πολύ χαμηλότερο σε σχέση με άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η οδήγηση υπό την επήρεια αλκοόλ [1]. Σε μία έρευνα του 1991 βρέθηκε ότι μόνο το 11% των τροχαίων που συμβαίνουν σε επιληπτικούς οφείλονται σε κρίση κατά την οδήγηση και ότι τα περισσότερα προκαλούνται από οδηγικά λάθη [2]. Επιπλέον, φαίνεται ότι τα θανατηφόρα τροχαία που προκαλούνται από επιληπτικούς είναι σπάνια (0,2% από τα ετήσια θανατηφόρα τροχαία), αλλά το ποσοστό τους είναι μεγαλύτερο από αυτό του γενικού πληθυσμού [3]. Σε μία έρευνα που έγινε στη Γαλλία με βάση τα τροχαία κατά την περίοδο 2005-2008, βρέθηκε ότι η επιληψία κατείχε τις πρώτες θέσεις στις μακροχρόνιες ασθένειες που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης και ότι οι επιληπτικοί ασθενείς είχαν σχεδόν διπλάσια πιθανότητα να συμμετέχουν σε κάποιο τροχαίο ατύχημα [4].

Καθίσταται αναγκαίο να μπου κάποια κριτήρια που θα οριοθετούν την ικανότητα των επιληπτικών για οδήγηση. Στην παρούσα φάση, τα κριτήρια δε μπορεί να είναι απόλυτα, κυρίως διότι δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά στοιχεία για να προκύψει μία συγκεκριμένη πρόταση, αν και τα περισσότερα στοιχεία συγκλίνουν σε ορισμένα συμπεράσματα. Η σύσταση της American Academy of Neurology (AAN), της American Epilepsy Society (AES) και του Epilepsy Foundation of America (EFA) είναι να εξετασθεί η απόφαση ανάλογα με τον ασθενή και τον τύπο της επιληψίας που έχει βάσει των γενικότερων οδηγιών [5].

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα για οδήγηση. Σημαντικότερος είναι η διάρκεια της περιόδου κατά την οποία ο ασθενής παραμένει ελεύθερος κρίσεων. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η περίοδος, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα επανεμφάνισης των κρίσεων, χωρίς όμως, να αποκλείεται τελείως αυτή η πιθανότητα. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν είναι ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων, η ύπαρξη αύρας, η αιτία που προκάλεσε τις επιληπτικές κρίσεις, τα ευρήματα στο ΗΕΓ, στην MRI ή στη CT εγκεφάλου, το είδος και η ποσότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που λαμβάνονται, το οικογενειακό ιστορικό και η ύπαρξη εκληπτικών ή παραγόντων κινδύνου. Παρακάτω, θα γίνει μία προσπάθεια να εξεταστεί και να αναλυθεί ο κάθε παράγοντας ξεχωριστά. Έπειτα, θα αναθούν κάποια συμπεράσματα από το συνδυασμό των παραγόντων αυτών με βάση τον κάθε ασθενή για να δοθούν κάποιες γενικές κατευθυντήριες οδηγίες.

1.1. Περίοδος ελεύθερη κρίσεων

Είναι γενικώς αποδεκτό, ότι η περίοδος κατά την οποία οι επιληπτικοί παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη λήψη άδειας οδήγησης. Η ακριβής διάρκεια, όμως, αυτής της περιόδου παραμένει σήμερα πεδίο μεγάλης έρευνας και συζήτησης [6]. Η επιστημονική ερεύνα στο κομμάτι αυτό είναι περιορισμένη, αλλά τα στοιχεία συγκλίνουν σε μία περίοδο διάρκειας 6-12 μηνών από την τελευταία κρίση για να θεωρήσουμε ότι υπάρχει σημαντικά μικρή πιθανότητα τροχαίου ως αποτέλεσμα επιληπτικής κρίσης στην οδήγηση [7]. Η AAN, η AES και το EF, σε ένα consensus του 1994 προτείνουν ένα διάστημα 3 μηνών από την τελευταία κρίση για τη λήψη άδειας οδήγησης [5]. Σε μία έρευνα του 2014 στο Rhode Island βρέθηκε ότι παρά την έλλειψη συγκεκριμένης νομοθεσίας, όταν πρόκειται για επιληπτική κρίση με απώλεια συνείδησης και φυσιολογικό ΗΕΓ και MRI, το 63,3% των νευρολόγων ήταν υπέρ της απαγόρευσης οδήγησης για 6 μήνες μετά την κρίση, το 3,3% για 12 μήνες και το 16,7% για 3 μήνες. Μικρή διαφορά υπήρχε στα ποσοστά σχετικά με όμοια επιληπτική κρίση, αλλά με αναγνώριση της επιληπτογόνου εστίας, όπου το διάστημα μεταφέρθηκε προς τα πάνω και συγκεκριμένα το 70% σύστησε απαγόρευση οδήγησης για 6 μήνες, το 13,3% για 12 μήνες και μόλις το 6,7% για 3 μήνες [8].

Έχει υπολογιστεί ότι, με προϋπόθεση για τη λήψη άδειας οδήγησης ένα διάστημα 12 μηνών από την τελευταία κρίση, προλαμβάνεται περίπου το 80% των τροχαίων ατυχημάτων που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις, αλλά ταυτόχρονα στερείται η δυνατότητα οδήγησης στο 50% των επιληπτικών που θα οδηγούσαν χωρίς να εμπλέκονταν σε κάποιο τροχαίο. Από την άλλη, βρέθηκε πως εάν το αντίστοιχο διάστημα μειωθεί στους 3 μήνες, προλαμβάνεται το 50% των τροχαίων ατυχημάτων, ενώ στην περίπτωση αυτή η

οδήγηση απαγορεύεται στο 25% όσων θα οδηγούσαν χωρίς να συμμετέχουν σε κάποιο ατύχημα [9].

Γενικά, επικρατεί η άποψη πως η αποδοχή μικρότερου μεσοδιαστήματος κρίσεων για τη λήψη άδειας οδήγησης έχει το πλεονέκτημα ότι προωθεί και ενθαρρύνει τη συμμόρφωση των επιληπτικών με τους νομικούς περιορισμούς. Η έλλειψη συμμόρφωσης με τους κανονισμούς είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα που αντιμετωπίζονται στους οδηγούς με επιληψία, καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό αναφέρει τις κρίσεις όπως απαιτείται, ενώ πολλοί δεν ενημερώνουν για τις κρίσεις ούτε τον θεράποντα ιατρό υπό το φόβο της στέρησης της άδειας οδήγησης. Από τα δεδομένα αυτά, προκύπτει πως, πιο χαλαροί περιορισμοί με μικρότερα μεσοδιαστήματα χωρίς κρίσεις, παρόλο που αυξάνουν την πιθανότητα για τροχαίο ατύχημα από επιληψία ξεχωριστά σε κάθε επιληπτικό, μάλλον μειώνουν συνολικά το αθροιστικό ρίσκο για τροχαία σχετιζόμενα με επιληπτική κρίση, καθώς προάγουν τη συμμόρφωση των επιληπτικών με τους νομικούς περιορισμούς σχετικά με την οδήγηση [6].

Σύμφωνα με το consensus του 1994, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες, ευνοϊκοί και επιβαρυντικοί, που σχετίζονται με τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος ελεύθερου κρίσεων για τη δυνατότητα οδήγησης. Οι ευνοϊκοί παράγοντες για τη μείωση του ελεύθερου από κρίσεις διαστήματος κάτω από τους 3 μήνες είναι:

- Κρίσεις ύστερα από αλληλαγές στην φαρμακευτική αγωγή που προτείνονται από τον θεράποντα ιατρό
- Απλές κρίσεις που δεν επηρεάζουν τη συνείδηση ή την κινητικότητα
- Κρίσεις με συνεπή, σταθερή και παρατεταμένη αύρα
- Κρίσεις που σχετίζονται με οξείες τοξικές ή μεταβολικές διαταραχές ή με ασθένειες που δεν είναι πιθανό να επανεμφανιστούν
- Εγκατεστημένο πρότυπο αμιγώς νυκτερινών κρίσεων

Οι επιβαρυντικοί παράγοντες για να αυξηθεί αυτό το διάστημα πάνω από το προτεινόμενο των 3 μηνών είναι:

- Η έλλειψη συμμόρφωσης με την αγωγή και τις επισκέψεις στο θεράποντα ιατρό ή η αναξιοπιστία του ασθενούς
- Το πρόσφατο ιστορικό ενεργούς κατάχρησης αλκοόλη ή ναρκωτικών
- Δομική νόσος του εγκεφάλου
- Μεταβολική ή λειτουργική διαταραχή του εγκεφάλου που δε μπορεί να διορθωθεί και να ελεγχθεί
- Συχνές υποτροπές κρίσεων μετά από μεσοδιαστήματα χωρίς κρίσεις
- Προηγούμενα τροχαία ατυχήματα που προκλήθηκαν από κρίσεις
- Προηγούμενες κακές επιδόσεις στην οδήγηση

Συμπερασματικά, βασιζόμενοι στα διαθέσιμα, έστω και περιορισμένα, δεδομένα, καταλήγουμε ότι η απαγόρευση οδήγησης για τους επιληπτικούς μπορεί να

κυμαίνεται μεταξύ 3-12 μηνών από την τελευταία κρίση, ανάλογα με την κλινική πορεία και το ρίσκο υποτροπής τα οποία εξατομικεύονται για τον κάθε ασθενή. Ένα διάστημα 6 μηνών χωρίς κρίσεις φαίνεται να αποτελεί μία λογική επιλογή για την πλειοψηφία των ασθενών που παρουσίασαν επιληπτικές κρίσεις με απώλεια συνείδησης ή απώλεια του ελέγχου της κινητικότητας, σε συνδυασμό και με τους υπόλοιπους παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης.

1.2. Τύπος επιληπτικής κρίσης

Ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης των ατόμων με επιληψία είναι και ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάζουν. Είναι απαραίτητο να μελετηθεί η ικανότητα οδήγησης κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης στα διάφορα είδη κρίσεων, για να κατανοηθεί πλήρως ο ρόλος της επηρεασμένης συνείδησης και άλλων ελλειμμάτων στη διακοπή της οδήγησης.

Μία πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη χρησιμοποίησε προσομοιωτές οδήγησης (βιντεοπαιχνίδι οδήγησης με τιμόνι και πετάλια) με ταυτόχρονη video-HEF καταγραφή, παρακολουθώντας με αυτό τον τρόπο τις αντιδράσεις των επιληπτικών ασθενών τόσο κατά τη διάρκεια των κρίσεων επιληψίας όσο και αμέσως μετά από αυτήν ταυτόχρονα με την απόδοσή τους στην οδήγηση [10]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ως αναμενόμενα, ότι στις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις υπήρχε η μεγαλύτερη βλάβη της οδηγικής ικανότητας, ενώ οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις και οι αφαιρέσεις (παρόλο που υπάρχει στιγμιαία απώλεια συνείδησης) προκάλεσαν πιο ποικίλα αποτελέσματα. Η αύρα και οι υποκλινικές κρίσεις δεν βρέθηκε να επηρεάζουν εμφανώς την οδήγηση. Στην έρευνα αυτή, μέσο όρο αποτυπώνονταν μία κρίση για κάθε 18,5 ώρες παιχνιδιού.

Το κεντρικό ερώτημα στη χρήση προσομοιωτών είναι το κατά πόσο αποτελούν έγκυρους δείκτες της πραγματικής οδηγικής επίδοσης. Αν και υπάρχουν όρια στην εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων από τα στοιχεία που λαμβάνουμε μέσω των προσομοιωτών, είναι απαραίτητο να αναγνωριστεί η αξία των ποσοτικών και ποιοτικών πληροφοριών που προσφέρουν. Στην παρούσα φάση είναι ότι πιο κοντινό υπάρχει στην πραγματική οδήγηση.

Ασθενείς που παρουσιάζουν αποδεδειγμένα μόνο νυκτερινές κρίσεις ή εστιακές κρίσεις που δε γενικεύονται και δεν επηρεάζουν την κινητική τους λειτουργία έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμπλακούν σε τροχαίο ατύχημα που να οφείλεται στην επιληψία κατά τη διάρκεια της οδήγησης και παρουσιάζουν μία πιο ασφαλή οδηγική συμπεριφορά.

1.3. Αίτια επιληπτικών κρίσεων

Οι επιληπτικές κρίσεις ανάλογα με την αιτιολογία τους έχουν διαφορετική πρόγνωση και ανταπόκριση

στη θεραπεία, κάτι που αφορά άμεσα την ικανότητα για οδήγηση των ατόμων με επιληψία.

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωριστεί η διαταραχή που προκάλεσε δευτεροπαθή επιληπτική κρίση και να ερευνηθεί κατά πόσο υπάρχει μόνιμη δομική επιληπτογόνος εστία στον εγκέφαλο ή κάποια συστηματική νόσος που συνεχίζει να προκαλεί επιληπτικές κρίσεις.

Οι δευτεροπαθείς επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται είτε από δομικές διαταραχές του ΚΝΣ είτε από συστηματικές διαταραχές στις οποίες εντάσσονται μεταβολικές διαταραχές, φλεγμονώδεις και λοιμώδεις νόσοι. Συνήθως οι δομικές βλάβες προκαλούν εστιακές επιληπτικές κρίσεις, ενώ οι συστηματικές βλάβες γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Από μία έρευνα του 1998 που αφορούσε την πρόγνωση της επιληψίας συγκριτικά με την αιτία των κρίσεων βρέθηκε πως οι σύνθετες εστιακές κρίσεις που συνδέονται με δομική βλάβη του εγκεφάλου έχουν τη χειρότερη πρόγνωση, σχετικά με τον έλεγχο των κρίσεων με αντιεπιληπτικά φάρμακα [12]. Η εντόπιση της επιληπτογόνου εστίας στον εγκέφαλο δε βρέθηκε να επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά την πρόγνωση και τον έλεγχο των κρίσεων. Το μόνο που φάνηκε να έχει μία μικρή διαφοροποίηση όσον αφορά την αιτία των επιληπτικών κρίσεων, είναι η παρουσία της έσω κροταφικής σκλήρυνσης στις κρίσεις του κροταφικού λοβού, όπου εκεί οι ασθενείς είχαν κατά πολύ μικρότερο ποσοστό έλεγχο των κρίσεων με φαρμακευτική αγωγή (10% με έσω κροταφική σκλήρυνση συγκριτικά με 31% χωρίς) [12].

Αυτό που φάνηκε να επηρεάζει καθοριστικά την πορεία των κρίσεων είναι ο τύπος της βλάβης που προκαλεί τις κρίσεις. Διαπιστώθηκε ότι καλύτερη πρόγνωση και πορεία είχαν οι ασθενείς που εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις δευτεροπαθώς μετά από ΑΕΕ, εγκεφαλικές ουλές λόγω ΚΕΚ και αγγειακές δυσπλασίες. Αντίθετα, οι εστιακές κρίσεις που προκλήθηκαν λόγω εγκεφαλικής δυσπλασίας και έσω κροταφικής σκλήρυνσης είχαν τη μικρότερη ανταπόκριση στην αντιεπιληπτική αγωγή [12].

Όσον αφορά τις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, αυτές εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στα αντιεπιληπτικά φάρμακα και οι ασθενείς παραμένουν σε μεγάλο ποσοστό ελεύθεροι κρίσεων. Στην ιδιοπαθή επιληψία, το 86% περίπου των ασθενών παραμένει ελεύθερο κρίσεων, ενώ στις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που προκλήθηκαν δευτεροπαθώς σε μεταβολικές διαταραχές και λοιμώδεις νόσους, οι ασθενείς είχαν μικρό ποσοστό επανεμφάνισης των κρίσεων μετά τη διόρθωση της διαταραχής [12].

1.4. Απεικονιστικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα

Ο παράγοντας αυτός συνδέεται άμεσα με την προηγούμενη ενότητα που είναι η αιτία της επιληπτικής κρίσης. Απεικόνιση είτε με MRI είτε με CT εγκεφάλου

γίνεται σε όλα τα άτομα με επιληψία, στα πλαίσια διερεύνησης πιθανής αιτιολογίας, κυρίως για να αναγνωριστεί κάποια δομική διαταραχή. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να απεικονίσουν τυχόν υπάρχουσα οργανική βλάβη υπεύθυνη για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι επιληπτικές κρίσεις στις οποίες απεικονίζονται με την MRI δομικές εγκεφαλικές βλάβες, ειδικά βλάβες όπως η έσω κροταφική σε συνδυασμό με άλλη εγκεφαλική διαταραχή και η εγκεφαλική δυσγενεσία, παρουσιάζουν χειρότερη ανταπόκριση στην αντιεπιληπτική θεραπεία, αλλά και στη ρύθμιση [12].

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει πως οι ασθενείς με τέτοιες αιτιολογίας κρίσεις είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις και κατά την οδήγηση, για αυτό οι συγκεκριμένες βλάβες αποτελούν και αρνητικό παράγοντα στη λήψη άδειας οδήγησης.

Απαραίτητο στοιχείο για τη διάγνωση και για την παρακολούθηση της πορείας της επιληψίας αποτελεί και το ΗΕΓ. Το ΗΕΓ είναι η μόνη εργαστηριακή εξέταση που μπορεί να επιβεβαιώσει την επιληπτική φύση μίας κρίσης. Αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο στην αναγνώριση του τύπου της επιληπτικής κρίσης (γενικευμένη ή εστιακή) και στον καθορισμό της θεραπείας. Βοηθάει επίσης στην παρακολούθηση της νόσου και στη διάγνωση των υποκλινικών κρίσεων. Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα χρησιμεύουν πολύ στο να κατευθυνθεί ο κλινικός ιατρός στη θετική ή αρνητική απάντηση στο ερώτημα σχετικά με την ικανότητα οδήγησης των ασθενών με επιληψία.

Το ΗΕΓ λειτουργεί συμπληρωματικά στην εκτίμηση της λήψης άδειας οδήγησης. Σε περίπτωση που το ΗΕΓ είναι φυσιολογικό, οι περισσότεροι ιατροί μειώνουν τη διάρκεια που ο ασθενής πρέπει να είναι ελεύθερος κρίσεων για να λάβει άδεια οδήγησης με μέσο όρο τους 6 μήνες (0-12 μήνες). Εάν, όμως, αναγνωριστεί στο ΗΕΓ επιληπτογόνος ζώνη, τότε το διάστημα ελεύθερο κρίσεων μετατίθεται προς τα πάνω με μέσο όρο τους 6 μήνες πάλι, αλλά με όρια από 3 έως πάνω από 18 μήνες. Η εντόπιση επιληπτογόνου ζώνης και εστιακών βλαβών στο ΗΕΓ αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα για τη ρύθμιση της επιληψίας με αντιεπιληπτική αγωγή.

Σε μία έρευνα του 2004 σχετικά με την πρόγνωση της επιληψίας και των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων βρέθηκε ότι η απουσία βραδέων κυμάτων, παρά την ύπαρξη αιχμών-κυμάτων, συνδέεται με ελεγχόμενες κρίσεις, ενώ η παρουσία βραδέων κυμάτων, ειδικά δ ρυθμού, χωρίς απαραίτητα ταυτόχρονη ύπαρξη αιχμών συνδέεται με κρίσεις που δύσκολα ελέγχονται.

Ένα επιπλέον στοιχείο που προσφέρει το ΗΕΓ, είναι η διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων που συμβαίνουν μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου και αποτελούν θετικό στοιχείο στη μείωση σε 3 μήνες της περιόδου ελεύθερης κρίσεων για τη λήψη άδειας οδήγησης. Επιπρόσθετα, με τη video-εγκεφαλογραφία, μπορούν

να εκτιμηθούν οι υποκλινικές κρίσεις σε διάφορα επιληπτικά σύνδρομα και το κατά πόσο αυτές οι επιληπτικές μορφές εκφορτίσεις επηρεάζουν την συνείδηση, την κινητική και την οπτική λειτουργία.

1.5. Αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα επηρεάζουν ποικιλοτρόπως την ικανότητα οδήγησης ατόμων με επιληψία. Η λήψη καθαυτή των φαρμάκων δεν αποτελεί στοιχείο για να απαγορευτεί απαραίτητα η οδήγηση. Αυτό που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι οι παρενέργειες των φαρμάκων, η δοσολογία τους και οι αλληλαγές σε αυτή και η περίοδος διακοπής τους που είναι παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης.

Οι παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων είναι αρκετές και κυρίως αφορούν αιματολογικές δυσκρασίες, εξανθήματα, ηπατοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν και παρενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητα για οδήγηση και αυτές είναι η υπνηλία, η ναυτία, η ζάλη, ο ίλιγγος και η αστάθεια. Η ουσία που προκαλεί πιο συχνά αυτές τις παρενέργειες, οι οποίες είναι και δόσοεξαρτώμενες, είναι η φαινυτοΐνη. Όλα όμως τα αντιεπιληπτικά, ιδίως της πρώτης γενιάς (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη), αλλά και νεότερα (λεβετιρακετάμη, πρεγκαμπαλίνη) μπορεί να προκαλέσουν τέτοια συμπτώματα, που δυσκολεύουν την οδήγηση. Πρέπει, λοιπόν, κατά την έναρξη της αντιεπιληπτικής αγωγής, να υπάρχει ένα διάστημα προσαρμογής στη θεραπεία και ο ασθενής να μην οδηγεί στην περίπτωση που παρουσιάσει τις παραπάνω παρενέργειες.

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και αφορά την πιθανότητα εμφάνισης κρίσης είναι η περίοδος διακοπής των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες του consensus του 1994 συστήνεται η αποφυγή ή ο περιορισμός της οδήγησης σε ασθενείς κατά την περίοδο σταδιακής μείωσης και διακοπής της αντιεπιληπτικής αγωγής όταν παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων [5].

Σύμφωνα με μία έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2010 σχετικά με τη διακοπή της αντιεπιληπτικής θεραπείας, ακόμα και για ασθενείς με θετικά προγνωστικά στοιχεία, το ρίσκο επανεμφάνισης κρίσεων είναι αρκετά υψηλό και ανέρχεται στο 20-25%. Στοιχεία επιπέδου class IV δείχνουν ότι η πιθανότητα επανεμφάνισης κρίσης μετά την διακοπή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων τον πρώτο χρόνο ανέρχεται σε 25%, τα δύο πρώτα χρόνια ανέρχεται σε 29% και ότι οι μισές περίπου κρίσεις θα εμφανιστούν το πρώτο εξάμηνο από τη διακοπή. Συνολικά, το ρίσκο επανεμφάνισης κρίσεων λόγω διακοπής των φαρμάκων εκδηλώθηκε τα δύο πρώτα χρόνια. Μετά από συγκριτικές έρευνες μεταξύ ασθενών που διέκοψαν και ασθενών που συνέχισαν την αντιεπιληπτική θεραπεία, προκύπτουν στοιχεία επιπέδου class II, τα οποία δείχνουν πως ο λόγος επιπτώσεων (αναλογία επανεμφάνισης κρίσεων σε

ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία διά την αναλογία επανεμφάνισης κρίσεων σε ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία) κορυφώθηκε στους 9 μήνες από τη διακοπή και συνέχιζε να είναι αυξημένος στην κατηγορία των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία μέχρι τα δύο πρώτα χρόνια. Μετά παρατηρείται αντιστροφή του λόγου επιπτώσεων και οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία δεν εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επανεμφάνισης κρίσεων. Το μεγαλύτερο ποσοστό επανεμφάνισης κρίσεων εμφανίστηκε νωρίς στην περίοδο μετά τη διακοπή των φαρμάκων [13].

Από τα παραπάνω προκύπτει πως είναι πιο ασφαλιές να αποφεύγεται η οδήγηση την περίοδο διακοπής των αντιεπιληπτικών φαρμάκων καθώς και 6-9 μήνες μετά από την πλήρη διακοπή τους, διότι σε αυτό το διάστημα υπάρχει στατιστικά μεγαλύτερη πιθανότητα να επανεμφανιστούν οι κρίσεις. Επίσης, τα δύο πρώτα χρόνια από τη διακοπή των φαρμάκων είναι ένα διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να είναι προσεκτικός σε ό,τι αφορά την οδήγηση επειδή ακόμα εμφανίζει μεγαλύτερο κίνδυνο για επανεμφάνιση μίας κρίσης.

1.6. Γενικοί παράγοντες

Υπάρχουν αρκετοί άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση της επιληψίας, άρα και τη δυνατότητα ελέγχου της, κάτι που είναι άμεσα συνδεδεμένο με τη λήψη άδειας οδήγησης. Στους επιβαρυντικούς παράγοντες για τον κακό έλεγχο της επιληψίας εντάσσονται το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το ιστορικό πυρετικών σπασμών και διάφοροι εκληπτικοί παράγοντες, με κυριότερους τη λήψη αλκοόλ και το μειωμένο ύπνο. Άλλοι εκληπτικοί παράγοντες που πρέπει έτσι κι αλλιώς να αποφεύγονται από τους επιληπτικούς είναι το στρες, τα έντονα φώτα που μπορεί να αναβοσβήνουν και στις γυναίκες οι ορμονικές αλληλαγές κατά τον καταμήνιο κύκλο.

Η ύπαρξη σταθερής αύρας και οι κρίσεις που συμβαίνουν μόνο στον ύπνο είναι στοιχεία που επηρεάζουν θετικά την άδεια για οδήγηση των επιληπτικών όπως σχολιάζεται και στο consensus του 1994 [5].

1.7. Ειδικές κατηγορίες επιληψίας

Υπάρχουν κάποιες ειδικές κατηγορίες επιληπτικών συνδρόμων που καλό είναι να αναλυθούν ξεχωριστά, αφού έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στην πορεία και την πρόγνωσή τους σχετικά με τα υπόλοιπα είδη επιληψίας. Η σύνδεσή τους με την οδήγηση απαιτεί πιο εξειδικευμένη μελέτη και προσέγγιση. Αυτές οι κατηγορίες είναι το επιληπτικό σύνδρομο έσω κροταφικού λοβού, η νεανική μυοκλονική επιληψία και η πρώτη επιληπτική κρίση.

Το *επιληπτικό σύνδρομο έσω κροταφικού λοβού* είναι αποτελεί μία από τις λίγες αιτίες που προκαλούν επιληπτικές κρίσεις που μπορεί να θεραπευτεί χειρουργικά [14]. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να

αναγνωρίζεται ως αιτιολογικός παράγοντας επιληψίας όσο πιο νωρίς γίνεται. Σε γενικές γραμμές, πριν τη χειρουργική επέμβαση, οι επιληπτικές κρίσεις που παρουσιάζονται (συνήθως είναι σύνθετες εστιακές) πολύ δύσκολα ελέγχονται με φαρμακευτική αντιεπιληπτική αγωγή. Παρόλο που η αύρα είναι συχνή, κατά τη διάρκεια των κρίσεων επηρεάζεται η συνείδηση και οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν αυτοματισμούς, διαταραχές μνήμης, διαταραχή συμπεριφοράς και παρασφασία. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων αυτού του συνδρόμου καθιστούν σχεδόν απαγορευτική την οδήγηση στους ασθενείς που πάσχουν από αυτό. Χαρακτηριστικό του συνδρόμου αυτού αποτελεί η πολύ καλή ανταπόκριση στη χειρουργική θεραπεία καθώς οι κρίσεις ελέγχονται σε πολύ μεγάλο ποσοστό [14]. Οι γενικοί κανόνες που αφορούν την οδήγηση για επιληπτικούς ασθενείς καλύπτουν και αυτόν τον τύπο επιληψίας μετά το χειρουργείο, αλλά είναι πολύ σημαντικό πριν δοθεί άδεια οδήγησης να γίνει έλεγχος της οπτικής οξύτητας, καθώς πολλοί ασθενείς (περίπου το 50%) παρουσιάζουν οπτικά ελλείμματα [15].

Κρίνεται σκόπιμο να γίνει ειδική αναφορά στη *νεανική μυοκλονική επιληψία*, ιδίως για κοινωνικούς λόγους, διότι εμφανίζεται στην εφηβική ηλικία όπου οι νέοι έρχονται σε πρώτη επαφή με την οδήγηση. Το σύνδρομο αυτό έχει καλή ανταπόκριση στην αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή και στο 80% των ασθενών οι κρίσεις ελέγχονται ιδίως με το βαλπροϊκό νάτριο [14]. Η διάγνωση του συνδρόμου αυτού δε θα πρέπει να αποτελεί παράγοντα για να μην προσπαθήσουν οι νέοι να οδηγήσουν, εφόσον φυσικά θεωρείται ότι η νόσος ελέγχεται. Οι γενικοί κανόνες οδήγησης στην επιληψία ισχύουν και εδώ, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι τύποι επιληψίας που εμφανίζονται, καθώς αυτό αλλάζει την πρόγνωση της νόσου και πρέπει να λαμβάνεται ειδική μέριμνα ώστε ο νεαρός ασθενής να μην απομονώνεται κοινωνικά και να μην στερείται τίποτα όσον αφορά τη δυνατότητά του να μετακινηθεί.

Ο πιο έντονος προβληματισμός σχετικά με την οδήγηση βρίσκεται σε ανθρώπους που εκδήλωσαν για πρώτη φορά στη ζωή τους ένα μεμονωμένο επεισόδιο επιληπτικής κρίσης. Περίπου το 5-10% του γενικού πληθυσμού μπορεί να εμφανίσει μία επιληπτική κρίση για μία φορά στη ζωή του, χωρίς πάντα να εντοπίζεται τι την προκάλεσε [14]. Το ρίσκο επανεμφάνισης της επιληπτικής κρίσης είναι 40-50%, κάτι που πρέπει να ληφθεί υπόψη για την παραχώρηση άδειας οδήγησης [16]. Το πρώτο διάστημα μετά την κρίση αποτελεί και το πιο επικίνδυνο, με αυξημένη την πιθανότητα επανεμφάνισης της επιληπτικής κρίσης. Οι γενικοί κανόνες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την κατηγοριοποίηση του επεισοδίου, τη διερεύνηση της αιτιολογίας της κρίσης και το ρίσκο για την έκκριση της άδειας οδήγησης.

Σύμφωνα με μία εργασία του 2013, που δημοσι-

εύτηκε στο *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, το διάστημα που κάποιος θα πρέπει να απέχει από την οδήγηση μετά από μία επιληπτική κρίση ποικίλει αρκετά και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αντίληψης της κοινωνίας σχετικά με το αποδεκτό ποσοστό κινδύνου για ατύχημα σχετιζόμενο με την επιληπτική κρίση (αναλογία κινδύνου ατυχήματος). Σύμφωνα με την εργασία αυτή, για να πέσει το ρίσκο επανεμφάνισης της επιληπτικής κρίσης σε 2,5% το μήνα (κάτι που αντιστοιχεί σε μηνιαίο ρίσκο του να συμβεί επιληπτική κρίση κατά τη διάρκεια της οδήγησης σε 1.04/1000 και αναλογία κινδύνου ατυχήματος 2.6) απαιτείται αποχή από την οδήγηση για ένα διάστημα 8 μηνών σε μη προκλητή πρώτη επιληπτική κρίση και 5 μηνών για προκλητή πρώτη επιληπτική κρίση. Σε ασθενείς που επανεμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις, το 2% συνέβη κατά τη διάρκεια της οδήγησης, με το μηνιαίο ρίσκο να πέφτει κάτω από 1/1000 μετά από 6 μήνες [17]. Φυσικά το ρίσκο επανεμφάνισης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, με κυριότερους τον τύπο της επιληπτικής κρίσης, τα ευρήματα στο ΗΕΓ (μεγαλύτερη πιθανότητα επανεμφάνισης σε παθολογικό ΗΕΓ) και την παρουσία νευρολογικής διαταραχής. Σύμφωνα με μία εργασία του 2006 που χρησιμοποιεί αυτά τα τρία στοιχεία για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε μικρού, μεσαίου και μεγάλου ρίσκου επανεμφάνισης κρίσεων, όσοι εμφανίζουν μόνο μία επιληπτική κρίση είναι στην κατηγορία μικρού κινδύνου επανεμφάνισης. Από την άλλη, όσοι παρουσίασαν 2-3 επιληπτικές κρίσεις ή μία νευρολογική διαταραχή ή ένα παθολογικό ΗΕΓ κατατάσσονται στην κατηγορία μεσαίου κινδύνου, ενώ όσοι είχαν 2 από τα παραπάνω χαρακτηριστικά ή πάνω από 3 επιληπτικές κρίσεις τοποθετούνται στην κατηγορία μεγάλου κινδύνου επανεμφάνισης επιληπτικής κρίσης [16].

Μία άλλη ενδιαφέρουσα έρευνα δείχνει τις απόψεις των νευρολόγων του Rhode Island, οι οποίοι απάντησαν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με το χρόνο αποχής από την οδήγηση ανθρώπων που παρουσίασαν ένα πρώτο επεισόδιο επιληπτικής κρίσης και απώλειας συνείδησης [8]. Το άρθρο δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2014 και το ερωτηματολόγιο που παρουσίασε στους νευρολόγους είναι το παρακάτω:

How would you advise a patient who:
Presents with a first seizure (complex partial or with loss of consciousness) but has a normal EEG and MRI?
Presents with first seizure (complex partial or with loss of consciousness) and has an identified seizure focus?
Presents with first partial seizure that does not affect awareness or bodily control?
Presents with only nocturnal seizures?
Is suspected of having psychogenic or non-epileptic seizures with loss of consciousness or bodily control?
Presents with unexplained syncopal episode with normal EEG and cardiac monitor?

Με βάση αυτό το ερωτηματολόγιο, οι απαντήσεις συνολικά 30 νευρολόγων από τους 60 του Rhode Island φαίνονται στην παρακάτω εικόνα:

Table 2: Recommended duration of driving restrictions after syncope or seizure by neurologists in the state of Rhode Island.
LOC: loss of consciousness, EEG: Electroencephalography, MRI: Magnetic resonance imaging

Seizure/Syncope (% respondents)	Driving restrictions (Months)					
	0	3	6	12	18	Other
Seizure LOC/Normal EEG-MRI (n) %	(2) 6.7	5 (16.7)	(19) 63.3	(1) 3.3	(0) 0.0	(3) 10.0
Seizure LOC/ Identified Focus (n) %	(0) 0.0	(2) 6.7	(21) 70.0	(4) 13.3	(2) 6.7	(1) 3.3
Seizure/ Body Control (n) %	(5) 16.7	(4) 13.3	(15) 50	(2) 6.7	(0) 0.0	(4) 13.3
Nocturnal Seizures (n) %	(2) 6.7	(2) 6.7	(18) 60.0	(3) 10.0	0 (0.0)	(5) 16.7
Psychogenic/ Non-Epileptic (n) %	(3) 10.0	(6) 20.0	(13) 43.3	(2) 6.7	(1) 3.3	(5) 16.7
Unexplained Syncope (n) %	(8) 26.7	(5) 16.7	(8) 26.7	(0) 0.0	(0) 0.0	(9) 30

Φαίνεται και από τα παραπάνω στοιχεία ότι οι απόψεις συγκλίνουν στην αποχή από την οδήγηση για 3-12 μήνες, με μέσο όρο τους 6 μήνες μετά από το πρώτο επεισόδιο επιληπτικής κρίσης.

2. Νομοθεσία σχετικά με την οδήγηση

Η δυνατότητα οδήγησης ασθενών που πάσχουν από επιληψία αφορά τη δική τους ασφάλεια, όσο και την ασφάλεια του κοινού και έχει σκοπό να αποτρέψει τα τροχαία ατυχήματα που μπορεί να λάβουν χώρα εξαιτίας μίας επιληπτικής κρίσης ή κάποιων παρενέργειων των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που λαμβάνονται για αυτήν. Το πρώτο τροχαίο ατύχημα που σχετίζεται με επιληψία καταγράφεται το 19^ο αιώνα [18]. Από τότε υπάρχει ειδική νομοθεσία που αφορά την οδήγηση στους επιληπτικούς και διεξάγεται μία συνεχιζόμενη συζήτηση στα πλαίσια της βιοηθικής πάνω στο ποιος θα έχει την ευθύνη της απόφασης για το αν θα δοθεί άδεια οδήγησης στους ασθενείς με επιληψία.

Υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια στις διάφορες χώρες σχετικά με τη νομοθεσία που ρυθμίζει τη λήψη άδειας οδήγησης από ανθρώπους που εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις. Κάποιες χώρες απαγορεύουν πλήρως την οδήγηση στους επιληπτικούς, κάτι που αυξάνει τα περιστατικά όπου οι ασθενείς δε δηλώνουν στις αρχές ότι παρουσίασαν επιληπτικές κρίσεις [19] [20]. Άλλες, επιτρέπουν την οδήγηση μετά από ένα διάστημα ελεύθερο κρίσεων, το οποίο όμως ποικίλει πολύ ανάμεσα στις διάφορες χώρες [21]. Ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την άδεια είναι ο τύπος οχήματος και η κατηγορία του διπλώματος οδήγησης, δηλαδή αν προορίζεται για επαγγελματική οδήγηση, όπου οι κανόνες είναι πιο αυστηροί, σχεδόν απαγορευτικοί, ή αν προορίζεται για απλή οδήγηση. Στις Η.Π.Α. κάθε πολιτεία έχει ειδικές διατάξεις που συγκλίνουν κάπως με αυτές της Ε.Ε [22].

Οι πιο πολλές χώρες καθορίζουν ένα διάστημα το οποίο κυμαίνεται από λίγους μήνες έως χρόνια κατά το οποίο ο ασθενής θα πρέπει να είναι ελεύθερος κρίσεων για να λάβει την άδεια οδήγησης. Κάποιες χώρες, όπως η Αγγλία, η Σουηδία, το Ισραήλ, η Τσεχία, η Ιαπωνία, η Νέα Ζηλανδία και η Νορβηγία και

έξι πολιτείες των Η.Π.Α. υποχρεώνουν τους ιατρούς να ενημερώνουν τις αρχές σχετικά με τους ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις.

Στις Η.Π.Α. όπως αναφέρεται και παραπάνω έξι πολιτείες υποχρεώνουν τους ιατρούς να ενημερώσουν τις αρμόδιες αρχές για τους ανθρώπους που εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις. Γενικά στις περισσότερες πολιτείες επιτρέπεται η οδήγηση μετά από ένα διάστημα χωρίς κρίσεις που κυμαίνεται από 3 μήνες στην Arizona έως 18 μήνες στο Rhode Island. Η οδήγηση επιτρέπεται αρκεί οι κρίσεις να ελέγχονται με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή άλλα μέσα και οι ασθενείς να περάσουν τις εξετάσεις που θέτει η κάθε πολιτεία. Δεν ισχύει το ίδιο, όμως, για επαγγελματικό δίπλωμα οδήγησης, καθώς ανεξάρτητα από το αν ελέγχονται οι κρίσεις ή όχι απαγορεύεται να λάβουν δίπλωμα τέτοιας κατηγορίας όσοι εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις στο παρελθόν.

Στην Ε.Ε. στις 25 Αυγούστου το 2009 εκδόθηκαν νέες τροποποιήσεις και επικαιροποιήθηκε η Οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου του 2006 σχετικά με τα διπλώματα οδήγησης, με απώτερο στόχο την ενιαιοποίηση της νομοθεσίας σε όλα τα κράτη μέλη [23] [24]. Η αναθεωρημένη νομοθεσία της ΕΕ προβλέπει ότι άτομα με επιληψία, διαβήτη και άλλες νόσους που επηρεάζουν την οδήγηση, επιτρέπεται να οδηγούν εφόσον μπορεί να ελέγχεται η κατάσταση της υγείας τους. Η Ελλάδα εναρμονίστηκε με αυτή τη νομοθεσία το 2012 και προσάρμοσε την υπάρχουσα νομοθεσία στην Οδηγία 2006/126/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 20^{ης} Δεκεμβρίου 2006 με όλες τις προσθήκες που έγιναν μέχρι το 2011 [25]. Η απόφαση αυτή εκδόθηκε στο Προεδρικό Διάταγμα Υπ' Αριθμό 51 που δημοσιεύτηκε στο ΦΕΚ Α 101 στις 27 Απριλίου 2012. Στις νέες οδηγίες γίνεται η προσπάθεια να διακριθούν οι όροι επιληψία και επιληπτική κρίση και να δοθούν πιο σαφείς οδηγίες σχετικά με τη δυνατότητα οδήγησης ανάλογα με την κατηγορία του διπλώματος και του είδους της επιληπτικής κρίσης που παρουσιάστηκε. Οι οδηγοί χωρίζονται σε δύο ομάδες, όπου στην Ομάδα 1 ανήκουν οι κατηγορίες οχημάτων Α, Α1, Α2, ΑΜ, Β, Β1 και Β3, ενώ στην Ομάδα 2 ανήκουν οι κατηγορίες οχημάτων C, CE, C1,, C1E, D, DE, D1 και D1E. Ουσιαστικά στην πρώτη ομάδα ανήκουν μικρά ιδιωτικά οχήματα έως 3,5 τόνους, ενώ στη δεύτερη ομάδα ανήκουν μεγάλα βαριά φορτηγά οχήματα, οχήματα που μεταφέρουν επιβάτες άνω των 3,5 τόνων και οχήματα με πάνω από εννέα θέσεις.

Συγκεκριμένα αναφέρεται:

- Οι επιληπτικές κρίσεις ή άλλες αιφνίδιες διαταραχές της κατάστασης εγρήγορσης αποτελούν σοβαρό κίνδυνο για την οδική ασφάλεια, εφόσον εκδηλωθούν σε άτομο που οδηγεί μηχανοκίνητο όχημα.
- Ως επιληψία ορίζεται η εκδήλωση δύο ή περισσότερων επιληπτικών κρίσεων σε χρονικό διάστημα μικρότερο από πενταετία. Η προκαλούμενη επιλη-

πτική κρίση ορίζεται ως κρίση η οποία έχει κάποιο αναγνωρίσιμο γενεσιουργό αίτιο που μπορεί να αποφευχθεί.

- Σε άτομο που έχει παρουσιάσει κάποια αρχική ή μεμονωμένη κρίση απώλειας συνείδησης πρέπει να συνιστάται να μην οδηγεί. Απαιτείται έκθεση ειδικού, όπου αναφέρονται το χρονικό διάστημα απαγόρευσης της οδήγησης και η συνέχεια που ζητείται να δοθεί.
- Έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία η διάγνωση του συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου του ατόμου και του τύπου κρίσης, ώστε να είναι δυνατά η ενδεδειγμένη εκτίμηση της ασφάλειας οδήγησης του ατόμου αυτού (συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου άλλων κρίσεων) καθώς και ο καθορισμός της ενδεδειγμένης θεραπείας. Αυτά υπάγονται στην αρμοδιότητα νευρολόγου.

Ομάδα 1

1. Οδηγοί με επιληψία που κατατάσσονται στην Ομάδα 1 πρέπει να υπόκεινται σε αναθεώρηση της άδειας, μέχρις ότου απαλλαγούν από κρίσεις τουλάχιστον επί πενταετία. Εάν κάποιο άτομο έχει επιληψία, δεν πληρούνται τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας χωρίς όρους. Πρέπει να ειδοποιείται σχετικά η αδειοδοτούσα αρχή.

2. *Προκαλούμενη επιληπτική κρίση:* ο υποψήφιος που παρουσίασε προκαλούμενη επιληπτική κρίση οφειλόμενη σε αναγνωρίσιμο παράγοντα ο οποίος δεν εμφανίζει μεγάλες πιθανότητες να εκδηλωθεί κατά την οδήγηση, μπορεί να χαρακτηριστεί ικανός να οδηγήσει σε ατομική βάση, μετά από σχετική νευρολογική γνωμάτευση (εφόσον υπάρχει λόγος, η εκτίμηση πρέπει να συμφωνεί και με άλλα σχετικά μέρη του παραρτήματος ΙΙΙ, παραδείγματος χάριν που αφορούν το οινόπνευμα ή τη συνδρομή νοσηρών παραγόντων).

3. *Πρώτη ή μοναδική, μη προκαλούμενη κρίση:* ο υποψήφιος που παρουσίασε μία πρώτη μη προκαλούμενη επιληπτική κρίση μπορεί να χαρακτηριστεί ικανός να οδηγήσει μετά από χρονικό διάστημα έξι μηνών χωρίς κρίσεις, αφού προηγηθεί η ενδεδειγμένη ιατρική εκτίμηση. Σε οδηγούς με αναγνωρισμένους ικανοποιητικούς δείκτες πρόγνωσης, οι εθνικές αρχές μπορούν να επιτρέψουν να οδηγήσουν νωρίτερα.

4. *Άλλου είδους απώλεια συνείδησης:* η απώλεια συνείδησης πρέπει να εκτιμάται ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής κατά την οδήγηση.

5. *Επιληψία:* οδηγοί ή υποψήφιοι είναι δυνατό να κριθούν από φυσική άποψη κατάλληλοι να οδηγούν μετά από χρονικό διάστημα ενός έτους χωρίς περαιτέρω κρίσεις.

6. *Κρίσεις αποκλειστικά κατά τον ύπνο:* ο υποψήφιος ή ο οδηγός που έχει παρουσιάσει κρίσεις μόνο κατά τον ύπνο μπορεί να χαρακτηριστεί από φυσική άποψη κατάλληλος να οδηγεί, εφόσον διαπιστωθεί ότι η κατάσταση αυτή διατηρείται επί χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να είναι μικρότερο από το χρονικό

διάστημα χωρίς κρίση που απαιτείται για την επιληψία. Εφόσον παρατηρηθεί επεισόδιο/κρίση κατά την εγρήγορση, πριν χορηγηθεί άδεια απαιτείται χρονικό διάστημα διάρκειας ενός έτους χωρίς άλλο περιστατικό (βλ. «Επιληψία»).

7. *Κρίσεις λόγω τροποποίησης ή μείωσης αντιεπιληπτικής θεραπείας από ιατρό:* είναι δυνατό να συστηθεί στον ασθενή να μην οδηγεί από την αρχή του χρόνου έναρξης της μείωσης και στη συνέχεια επί εξάμηνο μετά την παύση της θεραπείας. Για κρίσεις που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια τροποποίησης ή παύσης θεραπευτικής αγωγής από ιατρό, απαιτείται τρίμηνη αποχή από οδήγηση σε περίπτωση επαναφοράς της προηγούμενης αποτελεσματικής θεραπείας.

8. *Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες το άτομο εξακολουθεί να υποβάλλεται σε θεραπεία,* αλλά αφενός τα φάρμακα που χρησιμοποιεί υπάγονται στην κατηγορία των σύγχρονων φαρμάκων που δεν επηρεάζουν την οδήγηση και αφετέρου οι κρίσεις του, αποδεδειγμένα, έχουν ρυθμιστεί (τα 2 τελευταία χρόνια δεν πρέπει να έχει εκδηλωθεί καμία απολύτως κρίση), τα δε ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα της περιόδου αυτής είναι φυσιολογικά, επιτρέπεται κατ' εξαίρεση η χορήγηση ή ανανέωση άδειας οδήγησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια οδήγησης απαιτούνται νευρολογική εξέταση, ψυχιατρική εξέταση, σχετική γνωμάτευση από Νευρολογική κλινική Πανεπιστημιακού ή Κρατικού Νοσοκομείου, σχετική γνωμάτευση από τον θεράποντα ιατρό εάν υπάρχει, έλεγχος βιβλιαρίου υγείας και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα (απαραίτητα 2 πρόσφατα με δίμηνη μεταξύ τους διαφορά και συσχέτιση με παλαιότερα εφόσον υπάρχουν). Επίσης κατά την κρίση της Δευτεροβάθμιας Ιατρικής Επιτροπής εάν χρειάζονται μπορούν να ζητηθούν επιπλέον ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα 24ωρης διάρκειας, χαρτογράφηση εγκεφάλου και αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Για τα άτομα αυτής της κατηγορίας που τελούν υπό θεραπεία επιπρόσθετα απαιτείται ο ανά 3μηνο έλεγχος των επιπέδων των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο αίμα και των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων. Ο έλεγχος αυτός θα τίθεται υπόψη της Δ.Ι.Ε., η οποία και θα έχει τη δυνατότητα ανάκλησης της άδειας, εάν απαιτηθεί.

9. Εφόσον όλα τα στοιχεία (και για τις τρεις, υπό εξαίρεση, περιπτώσεις, δηλαδή της περίπτωσης τροποποίησης, μείωσης ή συνέχισης αντιεπιληπτικής αγωγής) συνηγορούν υπέρ της χορήγησης άδειας, τότε η άδεια θα δίδεται στην αρχή για διάστημα μέχρι δύο (2) χρόνια για τρεις (3) ή τέσσερις (4) φορές. Στη συνέχεια θα δίδεται χωρίς χρονικό περιορισμό, με την προϋπόθεση ότι όλα είχαν εξελιχθεί μέχρι τότε ομαλά.

10. *Κρίσεις που δεν επηρεάζουν τη συνείδηση ή την ικανότητα ενέργειας:* ο υποψήφιος ή ο οδηγός ο οποίος είχε μόνο κρίσεις που αποδείχθηκε ότι δεν επηρεάζουν τη συνείδηση ούτε προκαλούν λειτουργική διαταραχή, μπορεί να χαρακτηρίζεται κατάλληλος να οδηγεί, εφόσον η κατάσταση αυτή έχει διαπιστωθεί

ότι διατηρήθηκε επί χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να είναι μικρότερο από το χρονικό διάστημα χωρίς κρίση που απαιτείται για την επιληψία. Εφόσον δεν εκδηλωθεί άλλο είδος επεισοδίου/κρίσης, πριν από τη χορήγηση άδειας απαιτείται χρονικό διάστημα ενός έτους χωρίς άλλο επεισόδιο (βλέπε «Επιληψία»).

11. *Μετά από χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία επιληψίας:* οδηγοί ή υποψήφιοι είναι δυνατό να κριθούν από φυσική άποψη κατάλληλοι να οδηγούν μετά από χρονικό διάστημα ενός έτους χωρίς περαιτέρω κρίσεις.

Ομάδα 2

1. Για το απαιτούμενο χρονικό διάστημα χωρίς κρίση, ο υποψήφιος πρέπει να μην τελεί υπό αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή. Υπήρξε η ενδεδειγμένη ιατρική παρακολούθηση. Σύμφωνα με εκτεταμένη νευρολογική έρευνα, δεν διαπιστώθηκε συναφής εγκεφαλική πάθηση και στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν παρουσιάζεται δραστηριότητα επιληπτικής μορφής. Μετά το οξύ επεισόδιο πρέπει να εκτελούνται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και η ενδεδειγμένη νευρολογική εκτίμηση.

2. *Προκαλούμενη επιληπτική κρίση:* ο υποψήφιος ο οποίος παρουσίασε προκαλούμενη επιληπτική κρίση οφειλόμενη σε αναγνωρίσιμο παράγοντα ο οποίος δεν εμφανίζει μεγάλες πιθανότητες να εκδηλωθεί κατά την οδήγηση, είναι δυνατό να χαρακτηριστεί ικανός να οδηγεί σε ατομική βάση, αφού προηγηθεί σχετική νευρολογική γνωμάτευση. Μετά από το οξύ επεισόδιο, πρέπει να εκτελείται εγκεφαλογράφημα και η ενδεδειγμένη νευρολογική εκτίμηση. Άτομο με δομική ενδοεγκεφαλική βλάβη, το οποίο παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο κρίσεων, δεν πρέπει να μπορεί να οδηγεί οχήματα Ομάδας 2, μέχρις ότου ο επιληπτικός κίνδυνος κατέλθει τουλάχιστον σε 2 % ετησίως. Ανάλογα με την περίπτωση, η εκτίμηση πρέπει να συμφωνεί με άλλα σχετικά μέρη του παραρτήματος III (π.χ. για την περίπτωση του οινοπνεύματος).

3. *Πρώτη ή μοναδική μη προκαλούμενη κρίση:* ο υποψήφιος που είχε μια αρχική όχι προκληθείσα επιληπτική κρίση μπορεί να χαρακτηριστεί ικανός να οδηγεί μετά από χρονικό διάστημα πέντε ετών χωρίς κρίσεις, και χωρίς χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων, μετά από την ενδεδειγμένη ιατρική εκτίμηση. Οι εθνικές αρχές μπορούν να επιτρέπουν σε οδηγούς με αναγνωρισμένους ικανοποιητικούς δείκτες πρόγνωσης να οδηγήσουν νωρίτερα.

4. *Άλλου είδους απώλεια συνείδησης:* η απώλεια συνείδησης πρέπει να εκτιμάται ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής κατά την οδήγηση. Ο κίνδυνος υποτροπής πρέπει να είναι 2 % ετησίως ή μικρότερος.

5. *Επιληψία:* πρέπει να έχει παρέλθει χρονικό διάστημα δέκα (10) ετών χωρίς άλλες κρίσεις και χωρίς τη βοήθεια αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Σε οδηγούς με αναγνωρισμένους ικανοποιητικούς δείκτες πρόγνωσης, οι εθνικές αρχές μπορούν να επιτρέψουν να

οδηγήσουν νωρίτερα. Αυτό ισχύει και για την περίπτωση της «νεανικής επιληψίας». Ορισμένες διαταραχές (π.χ. αρτηριοφλεβική δυσμορφία ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο κρίσεων, έστω και αν δεν έχουν ακόμη εκδηλωθεί κρίσεις. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να πραγματοποιείται εκτίμηση από αρμόδια ιατρική αρχή. Για να επιτραπεί η οδήγηση, πρέπει ο κίνδυνος εμφάνισης κρίσης να είναι 2% ετησίως ή μικρότερος.

Στις νέες οδηγίες γίνεται μία προσπάθεια να διευκρινιστούν ζητήματα όπως είναι η οδήγηση κατά τη διάρκεια απόσυρσης αντιεπιληπτικών φαρμάκων, η οδήγηση μετά από εγχείρηση για τη θεραπεία της επιληψίας και η οδήγηση σε ασθενείς με δομικές εγκεφαλικές βλάβες. Στην κατηγορία των ασθενών με δομική εγκεφαλική βλάβη υπάρχουν κάποιες αξιοπρόσεκτες αλλαγές που συνοψίζονται στην εισαγωγή της έννοιας του μελλοντικού ρίσκου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, το οποίο καθορίζεται στο 2% ανά έτος για την ασφαλή επιστροφή στην οδήγηση και της χορήγησης της αντίστοιχης άδειας. Επιπρόσθετα, παρατηρούνται αλλαγές στην κατεύθυνση υπέρ της χορήγησης άδειας οδήγησης σε περίπτωση που πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις (ενώ παλαιότερα ήταν απαγορευτικό) για την κατηγορία των βαρέων φορτηγών οχημάτων σε άτομα που παρουσίασαν τόσο μία επιληπτική κρίση όσο και σε άτομα που έχουν διαγνωσθεί με επιληψία.

3. Συμπεράσματα

Η κατοχή άδειας οδήγησης είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για την ποιότητα ζωής των ατόμων με επιληψία. Η δυνατότητα οδήγησης υποδηλώνει την ανεξαρτησία των ατόμων αυτών και συχνά αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για να διατηρήσουν σταθερά την εργασία τους. Παρόλο αυτά, από έρευνες έχει φανεί στατιστικά σημαντική αύξηση των ατυχημάτων ή των θανατηφόρων τροχαίων σε ασθενείς που πάσχουν από επιληψία σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Είναι, βέβαια, δύσκολο να διευκρινιστεί απόλυτα το κατά πόσο οφείλεται η επιληπτική κρίση για το ατύχημα ή μία απλή παράβαση του ΚΟΚ. Παρόλο που δε συμβάλουν σε μεγάλο ποσοστό στην ασφάλεια κατά την οδήγηση, οι περισσότερες χώρες παγκοσμίως έχουν θεσπίσει κάποια νομοθεσία σχετικά με τη δυνατότητα λήψης άδειας οδήγησης για τους πάσχοντες από επιληψία. Υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια σε αυτή τη νομοθεσία, με τις χώρες της Ε.Ε. και των Η.Π.Α. να συγκλίνουν στις βασικότερες κατευθύνσεις. Στην Ε.Ε. υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια με βάση τα οποία οι ασθενείς μπορούν να λάβουν άδεια οδήγησης και τα διπλώματα οδήγησης χωρίζονται σε δύο ομάδες που καθορίζονται από το μέγεθος και την κατηγορία του οχήματος.

Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες και την υπάρχουσα νομο-

θεσία είναι τα κριτήρια με τα οποία θα κριθεί ικανός για οδήγηση ο επιληπτικός ασθενής. Εδώ γίνεται και η μεγαλύτερη συζήτηση παγκοσμίως και εκφράζονται οι περισσότεροι προβληματισμοί, δεδομένου ότι από τη φύση της νόσου δε μπορεί να προβλεφθεί ακριβώς το πότε θα παρουσιαστεί η επιληπτική κρίση.

Βασικό κριτήριο αποτελεί η περίοδος που οι ασθενείς παραμένουν ελεύθεροι κρίσεων. Αυτή η περίοδος όμως δεν είναι συγκεκριμένη και αποτελεί μεγάλο πεδίο έρευνας και συζήτησης. Οι περισσότερες έρευνες συγκλίνουν στο διάστημα 6-12 μηνών. Υπάρχουν διάφοροι ευνοϊκοί και επιβαρυντικοί παράγοντες που καθορίζονται από το consensus που εξέδωσε η AAN το 1994 σχετικά με τη μείωση αυτής της περιόδου στους 3 μήνες, χωρίς όμως να έχει ενσωματωθεί αυτό το πόρισμα στην επίσημη νομοθεσία.

Σημαντικός παράγοντας για τη λήψη άδειας οδήγησης αποτελεί και ο τύπος της επιληπτικής κρίσης που παρουσιάζει ο ασθενής με τις αποκλειστικά νυκτερινές κρίσεις και τις απλές εστιακές που δεν επηρεάζουν την κινητική λειτουργία να αποτελούν στοιχείο πιο ασφαλούς οδνηγικής συμπεριφοράς, σε σχέση με άλλους τύπους κρίσεων. Καθοριστικό ρόλο παίζει και η αναγνώριση της αιτίας που προκάλεσε τις επιληπτικές κρίσεις με καλύτερη πρόγνωση να παρουσιάζουν οι δευτεροπαθείς κρίσεις μετά από ΑΕΕ, χρήση ουσιών ή ΚΕΚ και οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη φαρμακευτική αγωγή, ιδίως αν προκαλούνται δευτεροπαθώς από μεταβολικές διαταραχές που διορθώθηκαν. Αντίθετα, τη χειρότερη πρόγνωση παρουσιάζουν οι εστιακές κρίσεις που προκαλούνται λόγω εγκεφαλικής δυσπλασίας ή έσω κροταφικής σκλήρυνσης, καθώς ελέγχονται πολύ δύσκολα. Σχεδόν ανύπαρκτα είναι τα στοιχεία σχετικά με τα πιο συχνά επιληπτικά σύνδρομα και την ικανότητα οδήγησης των ασθενών που πάσχουν από αυτά. Το πιο ιδιαίτερο σύνδρομο αυτής της κατηγορίας είναι η νεανική μυοκλονική επιληψία, κυρίως για κοινωνικούς λόγους καθώς αφορά εφήβους και νέους ενήλικες που έρχονται για πρώτη φορά σε επαφή με την οδήγηση. Οι κρίσεις σε αυτό το σύνδρομο ελέγχονται σε σχετικά μεγάλο ποσοστό και ο τύπος των κρίσεων που παρουσιάζονται σε συνδυασμό με τις μυοκλονίες είναι μεγάλος. Για το λόγο αυτό η νεανική μυοκλονική επιληψία δε θα πρέπει να αποτελεί αποθαρρυντικό παράγοντα για την προσπάθεια λήψης άδειας οδήγησης εάν πληρούνται τα κριτήρια ασφαλείας που θέτει η υπάρχουσα νομοθεσία.

Το ΗΕΓ αποτελεί συμπληρωματικό στοιχείο στη χορήγηση άδειας οδήγησης. Το φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συνγορεύει στη μείωση του διαστήματος κατά το οποίο ο ασθενής θα πρέπει να είναι ελεύθερος κρίσεων για να λάβει άδεια οδήγησης, ενώ το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στο οποίο εντοπίζεται επιληπτογόνος εστία αποτελεί κακό προγνωστικό στοιχείο και αυξάνει σίγουρα το διάστημα ελεύθερο κρίσεων σε πάνω από 6 μήνες.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα αποτελούν και αυτά με τη σειρά τους στοιχείο που λαμβάνεται υπόψη πριν δοθεί η άδεια οδήγησης. Είναι απαραίτητο να καθοριστούν οι παρενέργειες του εκάστοτε φαρμάκου και το κατά πόσο αυτές επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης του ασθενούς που τα λαμβάνει. Εξίσου σημαντικό είναι να καθοριστεί και το κατά πόσο ο ασθενής ρυθμίζει τις κρίσεις του κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης αγωγής, με βοηθητικό στοιχείο το επίπεδο των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο αίμα. Οι αλληλαγές στη δοσολογία αποτελούν παράγοντα που επηρεάζει τη λήψη άδειας οδήγησης, καθώς συνίσταται η αποφυγή της οδήγησης κατά τις περιόδους μείωσης, διακοπής ή και αύξησης της δοσολογίας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων έως και 6 μηνών μετά από αυτές τις αλληλαγές, αφού στο διάστημα αυτό ο ασθενής παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικής κρίσης.

Μία καινούρια έννοια που εισάγεται στις αλληλαγές που γίνονται στην υπάρχουσα νομοθεσία είναι το μελλοντικό ρίσκο εκδήλωσης επιληπτικής κρίσης. Στην Ελλάδα, αυτό το ποσοστό ορίζεται στο 2% ανά έτος σε συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών ως αποδεκτό για τη λήψη άδειας οδήγησης. Πάνω σε αυτό το κομμάτι πραγματοποιούνται πολλές έρευνες παγκοσμίως, οι οποίες προσπαθούν να καθορίσουν μοντέλα πρόβλεψης της πιθανότητας εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς, ώστε να υπάρχει πολύ πιο ρεαλιστικό προφίλ ασφαλείας για την εξατομίκευση της οδνηγικής ικανότητας.

Διάφοροι άλλοι προβληματισμοί αφορούν την υποχρέωση ή όχι του ιατρού να ειδοποιεί τις αρχές για την εκδήλωση επιληπτικής κρίσης των ασθενών τους, η τήρηση της υπάρχουσας νομοθεσίας από τους ασθενείς, καθώς όσο πιο αυστηρή είναι η νομοθεσία, τόσο περισσότεροι ασθενείς δε την τηρούν και δεν ενημερώνουν τις αρμόδιες αρχές για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και η πρόβλεψη του κράτους σχετικά με τη διευκόλυνση της μετακίνησης ασθενών με επιληψία που δε μπορούν να λάβουν άδεια οδήγησης.

Το κατά πόσο ο ιατρός πρέπει να υποχρεούται από τη νομοθεσία να ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές για την εκδήλωση επιληπτικής κρίσης από ασθενή του είναι ένα μεγάλο και ανοιχτό ζήτημα που παίρνει πολλές διαστάσεις όπως νομικές, ηθικές, σχετίζεται με την προστασία δικαιωμάτων του ασθενούς, αλληλά και του κοινού και το ιατρικό απόρρητο. Αν μέναμε μόνο σε αυτό το επίπεδο ανάλυσης θα χάναμε το πραγματικό πρόβλημα που προκαλεί όλες τις δυσκολίες που αναφέρθηκαν παραπάνω σχετικά με τη συμμόρφωση του ασθενούς στην θεραπεία του, στη νομοθεσία και στην εμπιστοσύνη στον ιατρό.

Η πραγματική δυσκολία που κάνει και τον ασθενή να θέλει να αποκρύψει την ύπαρξη της νόσου του, είναι το γεγονός ότι το κράτος δεν έχει εξασφαλίσει τέτοιες δομές στο σύστημα υγείας και τέτοια υποστήριξη, ώστε τα επιληπτικά άτομα να μην στερούνται τίποτα σχετικά με τις μετακινήσεις τους, άσχετα με το

εάν κατέχουν δίπλωμα οδήγησης ή όχι. Θα πρέπει το κράτος να εξασφαλίσει δωρεάν μετακινήσεις, με ιδιαίτερη ευαισθησία σε αυτή την κατηγορία των πολιτών και ειδικές δομές στις οποίες θα παρακολουθείται η πορεία της επιληψίας και η συμμόρφωση με τη θεραπεία. Σε αυτές τις δομές, θα παρέχεται δωρεάν υποστήριξη, ενημέρωση και ό,τι άλλο χρειάζεται στα άτομα με επιληψία και με αυτό τον τρόπο, όταν λυθεί αυτό το σημαντικό εμπόδιο στην καθημερινότητά τους και οι ίδιοι θα αποκτήσουν μεγαλύτερο αίσθημα κοινωνικής ευθύνης και θα συμμορφώνονται περισσότερο με τη νομοθεσία για την προστασία τόσο των ίδιων όσο και των υπόλοιπων πολιτών. Μέσα σε ένα τέτοιο πλαίσιο, σε ένα τέτοιο σύστημα υγείας και ο ιατρός θα έχει τη δυνατότητα να ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές σε συνεργασία με τον ασθενή του για την πορεία της επιληψίας, χωρίς ο ασθενής να αισθάνεται «προδομένος» από τον ιατρό του και «παρατημένος» από το κράτος, όπως συμβαίνει σήμερα. Με αυτό τον τρόπο θα διασφαλίζεται από το συγκεκριμένο κομμάτι μεγαλύτερη οδική ασφάλεια.

Εν κατακλείδι, τα σημερινά προβλήματα που αντιμετωπίζονται σχετικά με την επιληψία και την οδήγηση εγείρονται κυρίως από τα κενά στις γνώσεις που αφορούν τους κινδύνους οδήγησης για τα άτομα με επιληψία και από ελλείψεις στις καθιερωμένες μεθόδους ρύθμισης και νομοθεσίας. Φυσικά, και τα δύο αυτά στοιχεία αποτελούν ευκαιρίες για νέες επιστημονικές έρευνες και αλληλαγές στην υπάρχουσα νομοθεσία.

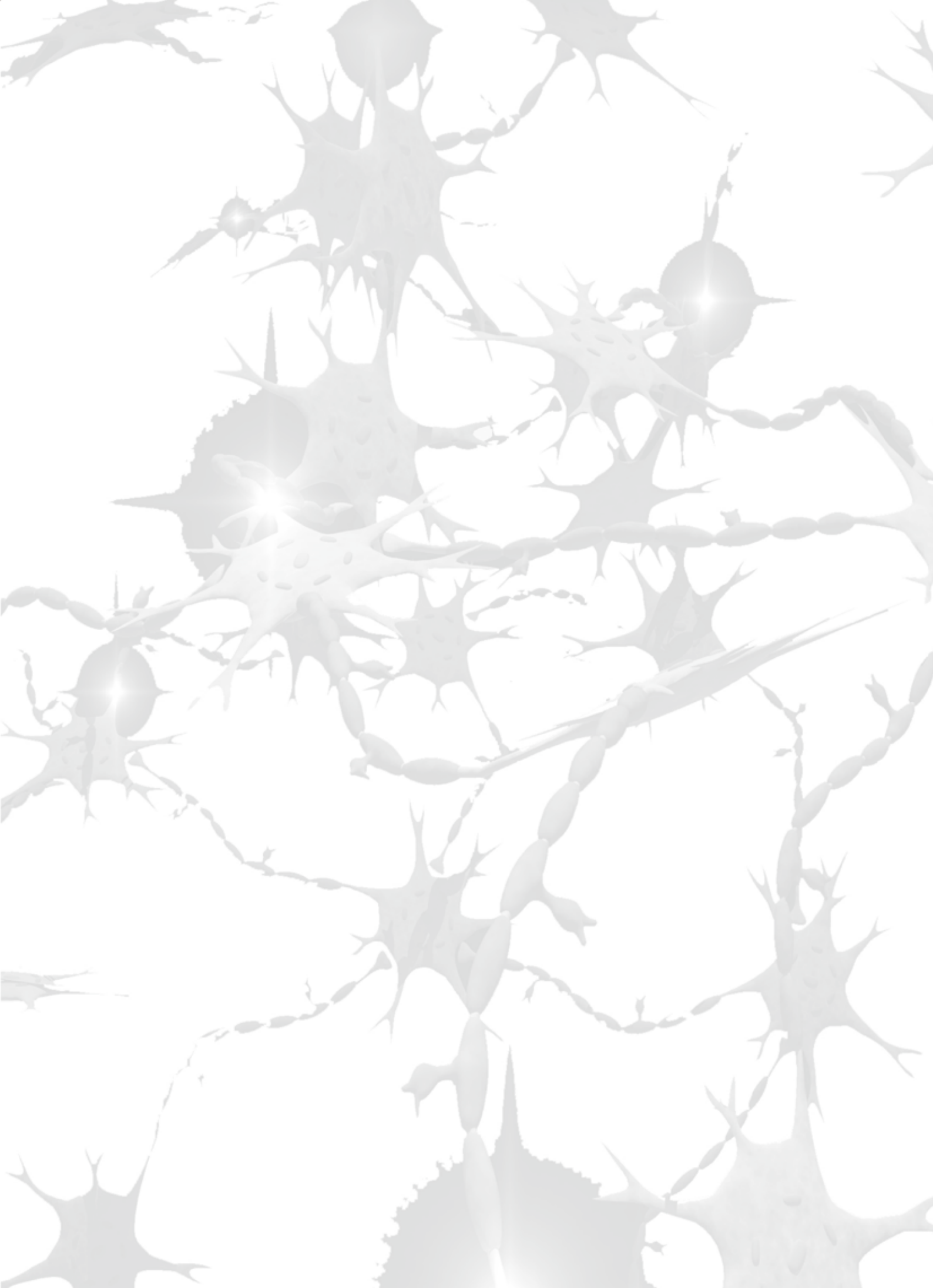
Το πιο σημαντικό κομμάτι για την προώθηση της δημόσιας ασφάλειας και της δυνατότητας μεταφοράς των ατόμων με επιληψία αποτελεί η ύπαρξη καλών και αξιόπιστων εναλλακτικών τρόπων μεταφοράς για όσους δεν έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν. Κάποιοι επιληπτικοί ασθενείς δεν θα πληρούν ποτέ τα κριτήρια που τίθενται για να οδηγήσουν και αντίστοιχα καμία κοινωνία δεν επιδιώκει να χορηγήσει άδεια οδήγησης σε ασθενείς που δε μπορούν να ελέγξουν τις επιληπτικές τους κρίσεις και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τροχαίου ατυχήματος κατά την οδήγηση. Ως εκ τούτου, ο στόχος της κάθε κοινότητας θα πρέπει να είναι να βελτιώσει τις δημόσιες συγκοινωνίες και άλλες εναλλακτικές μορφές μετακίνησης, όπως για παράδειγμα ταξί που επιδοτούνται από το κράτος για να μεταφέρουν άτομα με επιληψία. Είναι επιτακτικό να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα και η πρόληψη για τις δημόσιες συγκοινωνίες, ώστε οι επιληπτικοί να μη στερούνται τίποτα σε αυτό το κομμάτι της μετακίνησής τους. Με αυτό τον τρόπο να προλαμβάνεται τόσο η καταπάτηση των νόμων από τη συγκεκριμένη μερίδα ασθενών που δε θα μπορούν να λάβουν άδεια οδήγησης όσο και η αποφυγή της περιθωριοποίησης μερίδας μελών της κοινωνίας λόγω μίας ασθένειας. Επιπλέον, οι πρόοδοι στην τεχνολογία, μπορεί μελλοντικά να βοηθήσουν στην ανάπτυξη των λεγόμενων «έξυπνων αυτοκινήτων», τα οποία δεν απαιτούν οδηγό για τον έλεγχο και την πλοήγησή τους.

Οι επιστήμονες θα χρειαστεί να συνεχίσουν να δουλεύουν τόσο ατομικά όσο και συλλογικά μέσω επαγγελματικών οργανισμών πάνω στη βελτίωση των κανονισμών για τους οδηγούς που πάσχουν από επιληψία. Για να είναι περισσότερο αποτελεσματικοί και βοηθητικοί προς τους ασθενείς, οι επιστήμονες θα πρέπει να παραμείνουν γνώστες των δεδομένων και να δραστηριοποιούνται σε όλα τα επίπεδα. Το σημαντικότερο όλων, όμως, είναι να δομηθεί ένα δημόσιο και δωρεάν σύστημα υγείας που θα υποστηρίζει σε όλα τα επίπεδά του τον ασθενή και θα φροντίζει ώστε να έχει σωστή διάγνωση, θεραπεία και άμεση και δωρεάν πρόσβαση στη φαρμακευτική αγωγή, με παράλληλη παρακολούθηση και υποστήριξη όπου ο ασθενής το χρειαστεί και ταυτόχρονα να υπάρχουν κοινωνικές δομές που θα φροντίζουν να μη στερείται καθόλου το σημαντικό κομμάτι της μετακίνησής του στις καθημερινές του δραστηριότητες.

4. Βιβλιογραφία

1. A. Krumholz, «Driving Issues in Epilepsy: Past, Present and Future,» *Epilepsy Currents*, Vol. 9, No. 2, pp. 31-35, 2009.
2. B. S. Hansotia P, «The effect of epilepsy or diabetes mellitus on the risk of automobile accidents,» *New England Journal of Medicine*, pp. 324:22-6, 1991.
3. S. Seth, A. Krumholz και G. Li, «Mortality in epilepsy: driving fatalities vs other causes of death in patients with epilepsy,» *Neurology*, pp. 63:1002-7, 2004.
4. L. Orriols, M. Avalos-Fernandez, N. Moore, P. Philip, B. Delorme, B. Laumon, B. Gadegbeku, L.-R. Salmi και E. Lagarde, «Long-term chronic disease and crash responsibility: A record linkage study,» *Elsevier: Accident Analysis and Prevention*, pp. 71:137-143, 2014.
5. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society και Epilepsy Foundation of America, «Consensus statements, sample statutory provisions and model regulations regarding driver licensing and epilepsy,» *Epilepsia*, pp. 35:696-705, 1994.
6. A. Krumholz, R. Fisher, R. Lesser και W. Hauser, «Driving and epilepsy: A review and reappraisal,» *JAMA*, pp. 265:622-626, 1991.
7. G. Krauss, L. Ampaw και A. Krumholz, «Individual state driving restrictions for people with epilepsy in the US,» *Neurology*, pp. 57:1780-1785, 2001.
8. M. E. Afari, A. S. Blum, S. T. Mernoff και B. R. Ott, «Driving Policy after Seizures and Unexplained Syncope: A Practice Guide for RI Physicians,» *Rhode Island Medical Journal*, pp. 40-43, 2014.
9. G. Krauss, A. Krumholz, R. Carter και P. Kaplan, «Risk factors for seizure-related motor vehicle crashes in patients with epilepsy,» *Neurology*, pp. 52:1324-1329, 1999.

10. W. C. Chen, E. Y. Chen, R. Z. Gebre, M. R. Johnson, N. Li, P. Vitkovskiy και H. Blumenfeld, «Epilepsy and driving: Potential impact of transient impaired consciousness,» *Elsevier*, 2013.
11. L. Yang, T. Morland, K. Schmits, E. Rawson, P. Narasimhan και J. M. e. al., «A prospective study of loss of consciousness in epilepsy using virtual reality driving simulation and other video games,» *Epilepsy and Behavior*, pp. 18:233-46, 2010.
12. M. F. Semah, M. M.-C. Picot, M. C. Adam, M. D. Broglin, M. A. Arzimanoglou και M. B. Bazin, «Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor of recurrence?,» *American Academy of Neurology*, p. 1256, 1998.
13. J. D. Hixson, «Stopping Antiepileptic Drugs: When and Why?,» *Current Treatment Options in Neurology*, pp. 12:434-442, 2010.
14. S. L. Hauser, *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, San Francisco: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2013.
15. V. Pathak-Ray, A. Ray, R. Walters και R. Hatfield, «Detection of visual field defects in patients after anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis-establishing eligibility to drive,» *Eye*, pp. 16:744-748, 2002.
16. L. Kim, T. Johnson, A. Marson και D. Chadwick, «Prediction of Risk of Seizure Recurrence after a Single Seizure and Early Epilepsy: Further Results from the MESS Trial,» *Lancet Neurology*, pp. 5:317-322, 2006.
17. J. Brown, N. Lawn, J. Lee και J. Dunne, «When is it safe to return to driving following first-ever seizure?,» *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, pp. 30:752-9, 2013.
18. E. Wyllie, A. Gupta και D. Lachhwani, *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 2010.
19. M. Matsuura, «Epilepsy and Driving,» *Japanese Journal of Clinical Medicine*, pp. 72(5):939-945, 2014.
20. I. C. Parera, L. B. d. Madariaga, A. Gimeno και E. Lehkuniec, «Epilepsy and Driving in Argentina. A new proposal,» *Medicina*, pp. 63(3):249-255, 2003.
21. «<http://www.epilepsyassociation.com.au/info/lifestyle/driving.html>,».
22. «<http://www.epilepsy.com/>,».
23. Second European Working Group of Epilepsy and Driving, «Epilepsy and Driving in Europe,» 2005.
24. ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την άδεια οδήγησης, *ΟΔΗΓΙΑ 2009/113*, 2009.
25. Π. τ. Δημοκρατίας, *ΠΔ 51/2012*, ΦΕΚ 101.
26. A. Krumholz, «Driving and Epilepsy: A historical perspective and review of current regulations,» *Epilepsia*, pp. 35:668-674, 1994.



δραστηριότητες
συνεδριακή
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση



Figure 1. Patient with dropped head

ΠΤΩΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ

Ιωαννίδης Π., Παρίσις Δ., Μποζίκη Μ. Νατσής Κ. *, Καρακόστας Δ.
 Β' Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Λέξεις ευρητηρίου: Πηλαγία αμυοτροφική σκλήρυνση, πεσμένη κεφαλή, βαρεία μυασθένεια, μυοπάθεια, μυοσίτιδα

DROPPED HEAD SYNDROME

Ioannidis P., Parisis D., Boziki M., Natsis K. *, Karacostas D.
 2nd Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece
 * Corresponding author

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis; dropped head; myasthenia gravis; myopathy; myositis

We present a case of an 83-y.o. male patient with dropped head syndrome (Figure 1). Since 18 months he complained of difficulty maintaining erect head and neck position, speech difficulty and dysphagia. Since two months the family reported difficulty in swallowing liquid and solid food.

Upon neurological examination he had palmomental reflexes, exaggerated deep tendon reflexes bilaterally with flexor plantar responses, first dorsal interosseous muscle atrophy bilaterally, severe neck extensor weakness and fasciculations of the tongue.

Brain and cervical spine MRI, hematology, blood chemistry and thyroid blood panel were unremarkable.

Electromyography of biceps brachii, trapezius, first dorsal interosseous, tibialis anterior and extensor digitorum muscles was indicative of multisegmental denervation compatible with diffuse anterior horn degeneration.

Dropped head syndrome has been reported in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and myasthenia gravis (MG), in small case series. Less frequent underlying diseases presenting with the syndrome include inflammatory myositis or inclusion body myositis, nemaline myopathy, isolated neck extensor myopathy and multiple system atrophy.(1)

Acknowledgments

We state that there is no conflict of interest. We state that the patient gave informed consent to publish the picture.

References

1. Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S.(2003) Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 74(5):683-686.

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

Μάιος - Σεπτέμβριος 2016

- ❖ **10-12 Μαΐου 2016: 2nd European Stroke Organization Conference,** Barcelona, <http://esoc2016.com/>
- ❖ **11-14 Μαΐου 2016: 42ο Ετήσιο Πα-
νελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,** Αθήνα, <http://www.mednet.gr>
- ❖ **20-21 Μαΐου 2016: 4ο Επιστημονικό
Forum «Από το Vancouver στη Σύρο:
Ανασκόπηση από το “American
Academy Neurology Meeting 2016”
για την πολήλαπη σκλήρυνση,** [http://
www.gk.gr](http://www.gk.gr)
- ❖ **28-31 Μαΐου 2016: 2nd Congress
of the EAN,** Copenhagen, [http://
www.eaneurology.org/Welcome-to-
Copenhagen-2016.2122.0.html](http://www.eaneurology.org/Welcome-to-Copenhagen-2016.2122.0.html)
- ❖ **06-10 Ιουνίου 2016: 27th Summer
Stroke School,** [http://mozdaniudar.hr/
ljetna-skola/](http://mozdaniudar.hr/ljetna-skola/)
- ❖ **09-12 Ιουνίου 2016: 10ο Θερινό Συ-
μπόσιο Νευρολογίας,** Ιωάννινα, [http://
www.conferre.gr](http://www.conferre.gr)
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2016: 20th
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: 12th
European Congress on Epileptology,**
Prague, [http://www.epilepsycongress.
org/12th-european-congress-on-
epileptology-prague-2016/](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/](http://www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses/)
- ❖ **23-25 Σεπτεμβρίου 2016: Θεματική
Συνάντηση Ελληνικής Νευρολογικής
Εταιρείας,** Αράχωβα, www.enee.gr