

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2016

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αηκμάνος 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. Κυθιντρεάς
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Ν. Αρτέμης (π. Πρόεδρος ΔΣ)
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. Συντροφιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ - ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αηκμάνος 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

ΑΡΘΡΑ

- ▲ **IN VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΩΡΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ
ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ**
*Χρηστίδη Φ., Καραβασίλης Ε., Ζαλώνης Ι., Ξηρού Σ., Φερεντίνος Π., Ρέντζος Μ.,
Ζούβεηλου Β., Ζαμπέλης Θ., Βελονάκης Γ., Αργυρόπουλος Γ., Τούλλας Π.,
Ευσταθόπουλος Ε., Καρανδρέας Ν., Κελέκας Ν., Ευδοκίμης Ι.* 6
- ▲ **ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΣΚΗΣΗΣ
ΣΤΑ ΧΩΡΟ-ΧΡΟΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΑΔΙΣΗΣ**
*Φωτιάδου Σ., Αγγελούσης Ν., Γούργουλης Β., Μάλληλιου Β., Γιαννακού Ε.,
Ηλιόπουλος Ι., Βαδικόλιας Κ., Τερζούδη Α., Πιπερίδου Χ.* 15
- ☆ **ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ**
*Παπαγεωργίου Ε., Καργιώτης Ο., Σαφούρης Α., Μαγκούφης Γ., Λατινιώτη Χ.,
Ανδρικοπούλου Α., Ζόμπολα Χ., Σταμπουλής Ε., Τσιβγούλης Γ.* 24
- ▲ **ΚΕΝΤΡΟΠΥΡΗΝΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ
– ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ**
Τσάμης Κ., Χονδρογιώργη Μ., Μαρκούλα Σ., Κυρίτσος Α., Σαρμάς Ι. 35
- ▲ **Η ΔΙΑΜΑΧΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΛΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ
ΤΗΣ ΑΦΑΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**
Κασερίμης Δ. 39

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ **“EXCALIBUR” LIKE LATERAL VENTRICLE HISTOLOGY**
Λαμπροπούλου Μ. 49

ΕΙΔΙΚΟ ΘΕΜΑ

- ▲ **Ο ...«ΕΠΙΜΟΝΟΣ» ΔΑΣΚΑΛΟΣ!**
Τσίγκας Ε. 53

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

☆ = ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ – ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 25:6 November - December 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 (ex President)
K. Voumvourakis
N. Triantafyllou

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

HNS secretariat

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

ARTICLES

- ▲ IN VIVO STUDY OF SPATIAL DISTRIBUTION OF WHITE MATTER CHANGES IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS
Christidi F., Karavasilis E., Zalonis I., Xirou S., Ferentinos P., Rentzos M., Zouvelou V., Zambelis T., Velonakis G., Argiropoulos G., Athanasakos A., Toulas P., Efstathopoulos E., Karandreas N., Kelekis N., Evdokimidis I. 6
- ▲ REHABILITATION OF STROKE PATIENTS: EFFECTS OF AN EXERCISE PROGRAM ON SPATIOTEMPORAL GAIT PARAMETERS
Fotiadou S., Aggeloussis N., Gourgoulis V., Malliou P., Giannakou E., Heliopoulos I., Vadikolias K., Terzoudi A., Piperidou C. 15
- ★ MANAGEMENT OF THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE
Papageorgiou E., Kargiotis O., Safouris A., Magoufis G., Liantinioti C., Andrikopoulou A., Zompola C., Stampoulis E., Tsivgoulis G 24
- ▲ LATE ONSET ADULT CENTRONUCLEAR MYOPATHY – A CASE REPORT
Tsamis K., Chondrogiorgi M., Markoula S., Kyritsis A., Sarmas I. 35
- ▲ THE RIVALRY BETWEEN LOCALIZATIONISTS AND HOLISTS THROUGHOUT THE HISTORY OF APHASIOLOGY
Kasselimis D. 39

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ "EXCALIBUR" LIKE LATERAL VENTRICLE HISTOLOGY
Lambropoulou M. 49

SPECIAL REPORT

NEWS

★ = GUIDELINES

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 25, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 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 συνεδριακά βιβλία

Άρθρα

ημερίδες νευρολογικά νεοα 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"

IN VIVO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΩΡΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Χρηστίδη Φ.¹, Καραβασίλης Ε.², Ζαλιώνης Ι.¹, Ξηρού Σ.¹, Φερεντίνος Π.³, Ρέντζος Μ.¹, Ζούβελλου Β.¹, Ζαμπέλης Θ.¹, Βελονάκης Γ.², Αργυρόπουλος Γ.², Τούλλας Π.², Ευσταθόπουλος Ε.², Καρανδρέας Ν.¹, Κελέκης Ν.², Ευδοκίμίδης Ι.¹

¹ Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

³ Β' Ψυχιατρική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του προτύπου της χωρικής κατανομής των μεταβολών της λευκής ουσίας σε ασθενείς με σποραδική μορφή της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης [amyotrophic lateral sclerosis (ALS)] συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό μέσω απεικόνισης τανυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)]. Συμμετείχαν 50 ασθενείς με ALS και 25 υγείς εθελοντές με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η νευροαπεικονιστική διερεύνηση σε μαγνητικό τομογράφο 3T περιλάμβανε, μεταξύ των άλλων, ακουθία DTI 30 διευθύνσεων, τα δεδομένα της οποίας αναλύθηκαν εν συνεχεία μέσω της τεχνικής tract-based spatial statistics (TBSS) και αξιολογήθηκαν οι μεταξύ των ομάδων διαφορές και η χωρική κατανομή αυτών κατά μήκος επιλεγμένων προβλητικών, συνδεσμικών και συνδετικών δεμάτων. Βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, στο μεσολόβιο (ιδιαίτερως στο σώμα) και στα μείζονα μετωπο-κροταφο-νιακά δεμάτια, ιδιαίτερως στο επίπεδο των μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών. Συμπερασματικά, αναδεικνύονται αλληλαγές σε ένα δίκτυο τόσο κινητικών όσο και μη κινητικών περιοχών, ευρήματα συμβατά με τις βιβλιογραφικές αναφορές της φαινομενολογίας των κινητικών και μη-κινητικών/νοητικών συμπτωμάτων των ασθενών με ALS.

Λέξεις ευρητηρίου: Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, λευκή ουσία, απεικόνιση τανυστή διάχυσης

IN VIVO STUDY OF SPATIAL DISTRIBUTION OF WHITE MATTER CHANGES IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Christidi F.¹, Karavasilis E.², Zalonis I.¹, Xirou S.¹, Ferentinos P.³, Rentzos M.¹, Zouvelou V.¹, Zambelis T.¹, Velonakis G.², Argiropoulos G.², Athanasakos A.², Toulas P.², Efstathopoulos E.², Karandreas N.¹, Kelekis N.², Evdokimidis I.¹

¹ First Department of Neurology, Aeginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

² Second Department of Radiology, Attikon Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

³ Second Department of Psychiatry, Attikon Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

The aim of the present study was to identify the spatial distribution of white matter changes in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as compared to healthy controls (HC) using diffusion tensor imaging (DTI). We included 50 patients with ALS and 25 HC with similar demographic characteristics. Neuroimaging scanning was conducted in a 3T magnetic resonance scanner and for the purpose of the study the protocol was also included a 30-direction DTI sequence. DTI data were analyzed using the technical tract-based spatial statistics (TBSS) method and between-group differences along major projective, commissural and associative tracts were examined. We found significant differences in corticospinal tract, in corpus callosum (specifically in the body) and major associative fronto-temporo-occipital tracts (specifically in frontal and temporal areas). In conclusion, white matter changes were detected in a network comprising of both motor and extra-motor tracts, which is consistent with motor and extra-motor/cognitive symptoms of patients with ALS.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, white matter, diffusion tensor imaging

Εισαγωγή

Μια τροποποίηση στη συμβατική τομογραφία μαγνητικού συντονισμού [magnetic resonance imaging (MRI)] επέτρεψε την *in vivo* ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών διάχυσης των μορίων νερού στον εγκεφαλικό ιστό στα μέσα της δεκαετίας του '80.¹ Σε αντίθεση με τις κλασσικές μεθόδους MRI που εκμεταλλεύονται κατά βάση τους διαφορετικούς χρόνους χαλάρωσης των ιστών (χρόνος χαλάρωσης T1 και T2), η απεικόνιση τανυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)] αξιοποιεί τη διάχυση των μορίων του νερού μέσα στους ιστούς. Η ιχνηλάτηση των ινών (δεσμιδογραφία) και οι εξαγόμενοι ποσοτικοί δείκτες κλασματικής ανισοτροπίας [fractional anisotropy (FA)] και διάχυσης [mean diffusivity (MD), axial diffusivity (Daxial), radial diffusivity (Dradial)] επιτρέπουν την *in vivo* μελέτη της μικροδομικής ακεραιότητας της λευκής ουσίας.^{2,3} Παρόλο που α) οι δεσμίδες που δημιουργούνται είναι «εικονικές», β) οι συνδέσεις μεταξύ των περιοχών είναι αποτέλεσμα μαθηματικών αλγορίθμων, χωρίς να αντιστοιχούν κατ'ανάγκη στα πραγματικά δεμάτια λευκής ουσίας, και γ) τα δεμάτια και οι δείκτες που προκύπτουν δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την απαγωγή ή/και προσαγωγή σημάτων, η δεσμιδογραφία έχει επιδείξει αξιοσημείωτα ευρήματα μέσω της χρήσης σε μεγάλο εύρος κλινικών οντοτήτων τα τελευταία χρόνια επιβεβαιώνονται σε μεγάλο βαθμό τα ευρήματα ιστοπαθολογικών μελετών της λευκής ουσίας.

Παρά την παραδοσιακή θεώρηση της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης [amyotrophic lateral sclerosis (ALS)] ως μιας αμιγώς κινητικής νευροεκφυλιστικής διαταραχής που προσβάλλει το φλοιονωτιαίο δεμάτιο, είναι πλέον δεδομένο ότι η μη κινητική προσβολή αποτελεί εξίσου χαρακτηριστικό γνώρισμα της σποραδικής μορφής της ALS. Το φάσμα της κινητικής και μη κινητικής προσβολής είναι ευρύ, αντανακλά την ετερογένεια της νόσου τόσο σε επίπεδο αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών όσο και φαινομενολογίας και είναι συμβατό με παλαιότερες αλληλά και σύγχρονες νευροπαθολογικές έρευνες. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα επιβεβαιώνονται τις τελευταίες δύο δεκαετίες μέσω του ολοένα αυξανόμενου όγκου νευροαπεικονιστικών μελετών με προηγμένες τεχνικές λήψης και επεξεργασίας των δεδομένων.

Χωρίς αμφιβολία η χρήση των σύγχρονων νευροαπεικονιστικών τεχνικών έχει επιτρέψει *in vivo* την αναγνώριση του προτύπου των μεταβολών στο επίπεδο της δομής της λευκής ουσίας, παρέχοντας τη δυνατότητα διαχρονικής παρακολούθησης των ασθενών, ακόμα και των ασθενών σε προσυμπτωματικά στάδια (όπως στην περίπτωση οικογενών μορφών της νόσου με γνωστές γονιδιακές μεταλλάξεις), και επιτρέποντας -από κοινού με την κλινική εξέταση και την εφαρμογή άλλων μεθοδολογικών προσεγγίσεων (όπως από τα πεδία της κλινικής νευροφυσιολογίας

και νευροψυχολογίας, γενετικής, νευροβιολογίας, νευροπαθολογίας)- το σχεδιασμό μελετών για την ανάδειξη βιοδεικτών.⁴

Αναφορικά με την ανάδειξη της κινητικής προσβολής στην ALS μέσω του DTI, οι επιμέρους τεχνικές βρίσκουν ελάττωση του δείκτη FA κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου,⁵⁻¹⁴ και ειδικότερα στο επίπεδο των οπισθίων σκελών της έσω κάψας όπου παρατηρούνται οι εντονότερες μεταβολές, στην υποκείμενη της πρόσθιας κεντρικής έλικας λευκή ουσία, στον ακτινωτό στέφανο, στα εγκεφαλικά σκέλη και στη γέφυρα. Αύξηση του δείκτη διάχυσης MD, Daxial και Dradial είναι συχνή κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου^{6,15,16} και σε επιμέρους τμήματα αυτού.

Πέραν του φλοιονωτιαίου δεματίου, έχουν βρεθεί μεταβολές στο δείκτη FA (ελάττωση) σε δεμάτια λευκής ουσίας που διέρχονται από τους μετωπιαίους λοβούς,^{8,14,17-25} τους κροταφικούς λοβούς, τους βρεγματικούς λοβούς,^{17,19,26} στο προσαγωγίο,²⁷ στο μεσολόβιο (ιδιαίτερως στο σώμα και στο πρόσθιο τμήμα/λόβου),^{15,17,18,21,23,24,28,29,30,31} στον ιππόκαμπο,^{14,32} και στη λευκή ουσία της παραϊπποκάμπειας έλικας²¹ και της νήσου του Reil,^{14,24} στην παρεγκεφαλίδα²¹ και σε θάλαμο/θαλαμικές ακτινοβολίες.^{16,23,33} Στις περισσότερες από τις προαναφερθείσες περιοχές παρατηρούνται, επίσης, μεταβολές στους δείκτες διάχυσης. Έχει προταθεί, μάλιστα, ότι εκ των δεικτών διάχυσης οι δείκτες Daxial και Dradial μπορεί να έχουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην ανίχνευση μικροδομικών μεταβολών στην ALS τόσο στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο όσο και σε μη κινητικά δεμάτια, όπως η αγκιστροειδής δεσμίδα.¹⁵

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του προτύπου της χωρικής κατανομής των μεταβολών της λευκής ουσίας σε ασθενείς με σποραδική μορφή της ALS συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό.

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς με σποραδική μορφή της νόσου ALS που προσήλθαν διαδοχικά στην Α' Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε στα αναθεωρημένα διεθνή κριτήρια El Escorial³⁴ για ταξινόμηση και διάγνωση ασθενών με κλινικά βέβαιη, κλινικά πιθανή, κλινικά πιθανή-εργαστηριακά υποστηριζόμενη και ενδεχόμενη ALS, κατόπιν εκτενούς κλινικού και παρακλινικού ελέγχου για τον αποκλεισμό άλλων παθήσεων που μιμούνται την ALS και την επιβεβαίωση της σχετικής διάγνωσης. Συμμετείχαν, επίσης, 25 υγιείς εθελοντές (στο εξής καλούμενοι μάρτυρες) με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς. Επιλέχθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη: α) ηλικία < 80 έτη, β) εκπαίδευση ≥ 3 έτη σπουδών και γ) ελληνική ως μητρική γλώσσα, δ) διάγνωση βέβαιη, πιθανής, κλινικά πιθανής εργαστηριακά

υποστηριζόμενης ή ενδεχόμενης ALS σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial,³⁴ ε) φυσιολογικός αδρός νοτικός έλεγχος [Mini Mental State Examination (MMSE)≥23.³⁵ Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού: α) ιστορικό νευρολογικής νόσου (πλην της νόσου ALS για τους ασθενείς), β) εκπτωτική διεργασία σχετική με μετωποκροταφική άνοια ή συμπεριφορικού μόνο τύπου μεταβολή ή άλλου είδους άνοια σύμφωνα μετά τα πρόσφατα αναγνωρισμένα κριτήρια³⁶, γ) ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής πάθησης (μείζων κατάθλιψη, σχιζοφρένεια), δ) οικογενειακό ιστορικό νόσου ALS, ε) ιστορικό άλλων καρδιαγγειακών ή μεταβολικών νόσων που έχουν επίπτωση στις νευροανατομικές δομές και νοτικές λειτουργίες, στ) κατάχρηση οινόπνευματος ή ψυχοτρόπων ουσιών, ζ) δείκτης αναπνευστικής λειτουργίας (forced vital capacity) < 80%, η) γνωστή ή τυχαία ευρεθείσα παθολογία κατά την νευροαπεικονιστική διερεύνηση, θ) αντενδείξεις για τη νευροαπεικονιστική διερεύνηση (π.χ. ύπαρξη βηματοδότη). Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Νευροαπεικονιστική διερεύνηση

Λήψη δεδομένων

Για τη νευροαπεικονιστική διερεύνηση, τα δεδομένα των ασθενών και των μαρτύρων συλλέχθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο 3T Philips Achieva-TX (Philips, Best, The Netherlands) στη Μονάδα Έρευνας Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του ΕΚΠΑ. Χρησιμοποιήθηκε πηνίο εγκεφάλου 8 καναλιών και εφαρμόστηκε απεικονιστικό πρωτόκολλο σάρωσης εγκεφάλου με υψηλής ανάλυσης τρισδιάστατη T1 ακολουθία [high resolution 3D-T1-weighted (HR_3DT1w)] και 3D-διευθύνσεων ακολουθία απεικόνισης ταυστή διάχυσης [diffusion tensor imaging (DTI)]. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε T2 ακολουθία καταστολής σήματος υγρών με παλμό αναστροφής [T2 Fluid Attenuation Inversion Recovery (T2-FLAIR)] για τον αποκλεισμό σοβαρής εγκεφαλικής παθολογίας αγγειακού τύπου σύμφωνα με καθιερωμένα κλινικά απεικονιστικά κριτήρια κατόπιν αξιολόγησης από τρεις έμπειρους ακτινοδιαγνώστες.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με ALS και μαρτύρων και κλινικά στοιχεία των ασθενών

	Μάρτυρες (N = 25)	Ασθενείς ALS (N = 50)	Στατιστικές παράμετροι
Δημογραφικά στοιχεία			
Ηλικία (έτη)	57.16± 8.23	61.70 ± 10.22	F = 3.048; p = 0.055
Φύλο (Α / Θ)	13 / 12	28 / 22	χ ² = 0.248; p = 0.883
Κλινικά στοιχεία			
Διάρκεια νόσου (μήνες) ^a	-	17.72 ± 18.34	Z = -0.391; p = 0.696
Βαρύτητα νόσου (ALSFERS-R, μέγιστη τιμή: 48)	-	39.80 ± 6.10	Z = -0.805; p = 0.421
Ρυθμός εξέλιξης νόσου	-	0.95 ± 1.18	Z = -0.610; p = 0.542
El Escorial-revised κατηγορία (KB / ΚΠ / ΕΥΚΠ / Ε)	-	18 / 17 / 12 / 3	χ ² = 3.609; p = 0.307
Έναρξη νόσου (N / Π)	-	38 / 12	χ ² = 0.965; p = 0.326
Πηγάγωση κατά τη νωτιαία έναρξη νόσου (ΑΡ / ΔΕ / ΑΜΦΩ / Π)	-	12 / 16 / 10 / 12	χ ² = 1.118; p = 0.773
Κατανομή κατά τη νωτιαία έναρξη νόσου (ά.ά. / κ.ά. / Π)	-	14 / 24 / 12	χ ² = 4.700; p = 0.095
Εξέλιξη συμπτωμάτων (Ο / Ν)	-	13 / 37	χ ² = 0.390; p = 0.532
Οικογενειακό ιστορικό νευροεκφυλιστικού συνδρόμου (Ο / Ν)	-	47 / 3	χ ² = 0.030; p = 0.864
Φ.α. με ριλουζόλη (Ο / Ν)	-	36 / 14	χ ² = 0.734; p = 0.392
Αντικαταθλιπτική φ.α. (Ο / Ν)	-	43 / 7	χ ² = 1.943; p = 0.163

Σημείωση: Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως *mean ± standard deviation (SD)* ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές αναφέρονται ως απόλυτες συχνότητες. Η «μέγιστη τιμή» αφορά στη μέγιστη τιμή της μέτρησης ή δοκιμασίας βάσει κατασκευαστή. Από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την νοσηλεία στην κλινική/ένταξη στη μελέτη. Α / Θ = άρρεν / θήλυ, ALSFRS-R = ALS Functional Rating Scale-Revisited, KB / ΚΠ / ΕΥΚΠ / Ε = Κλινική Βέβαιη / Κλινικά Πιθανή / Εργαστηριακώς Υποστηριζόμενη Κλινικά Πιθανή / Ενδεχόμενη σύμφωνα με τα αναθεωρημένα El Escorial διαγνωστικά κριτήρια (El Escorial-revised), Ν / Π = νωτιαία / προμηνική, ΑΡ / ΔΕ = αριστερά / δεξιά, Ο / Ν = όχι / ναι, φ.α. = φαρμακευτική αγωγή, ά.ά. = άνω άκρα, κ.ά. = κάτω άκρα

Ανάλυση δεδομένων

Λευκή ουσία (φλοιονωτιαίο δερμάτιο): Για την ανάλυση των δεδομένων της λευκής ουσίας, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πακέτο FMRIB Software Library (FSL) έκδοσης 5.0.7 (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) και ειδικότερα η εργαλειοθήκη επεξεργασίας δεδομένων διάχυσης tract-based spatial statistics (TBSS)³⁷⁻³⁹ και εφαρμόστηκαν τα τυπικά στάδια TBSS ανάλυσης. Τα δεδομένα διάχυσης διορθώθηκαν από ψευδενδείξεις δινορευμάτων χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT). Αφαιρέθηκε το κρανίο από το σύνολο των εικόνων εγκεφάλου χρησιμοποιώντας την εργαλειοθήκη "bet" (Smith, 2002). Υπολογίστηκαν χάρτες FA χρησιμοποιώντας την διαδικασία "dtifit", η οποία προσάρμοσε το μοντέλο τανυστή διάχυσης σε κάθε ογκοστοιχείο. Οι χάρτες FA όλων των συμμετεχόντων ευθυγραμμίστηκαν μη γραμμικά στην κανονικοποιημένη εικόνα FMRIB58_FA (FMRIB Centre, University of Oxford, Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK; http://www.fmrib.ox.ac.uk/FMRIB58_FA.html) και μη γραμμικά μεταφέρθηκαν στον MNI χώρο. Δημιουργήθηκε η μέση εικόνα όλων των ευθυγραμμισμένων FA χαρτών, η οποία υπέστη λήπτυνση για την μετέπειτα δημιουργία ενός σκελετού του μέσου FA χάρτη. Ο σκελετός αυτός αναπαριστά το κέντρο όλων των δερμάτων που είναι κοινό στο σύνολο των υποκειμένων τα δεδομένα των οποίων υπέστησαν επεξεργασία στα προηγούμενα στάδια. Χρησιμοποιήθηκε κατώφλι 0.20 για τους FA χάρτες, με σκοπό να αφαιρεθούν ψευδείς ίνες που στην πραγματικότητα αντιστοιχούν σε φαιά ουσία ή ENY και να περιοριστεί κατά το δυνατόν η υψηλή διακύμανση μεταξύ των υπο-

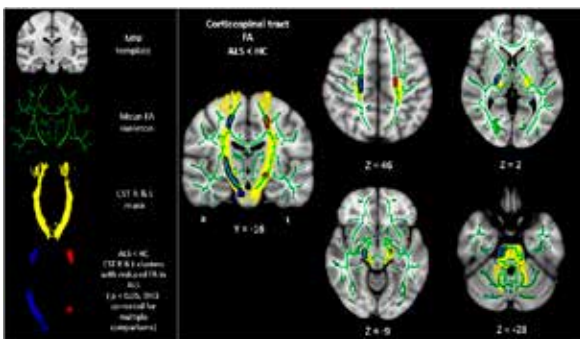
κειμένων. Κάθε ατομικός ευθυγραμμισμένος FA χάρτης επιπροβλήθηκε στον σκελετό FA. Παρόμοια διαδικασία πραγματοποιήθηκε για τους χάρτες διάχυσης Daxial και Dradial. Δεδομένης της υψηλής συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MD και των δεικτών Daxial και Dradial, και την ευαισθησία των δεικτών Daxial και Dradial στην ανίχνευση μικροδομικών μεταβολών στην ALS,¹⁵ επιλέχθηκε η χρήση μόνο των Daxial και Dradial χαρτών. Εν συνεχεία, δημιουργήθηκαν συγκεκριμένες περιοχές κάλυψης (masks) μέσω του πρότυπου ανατομικού χάρτη JHU-WM Tractography για αντιπροσωπευτικά προβλητικά, συνδεσμικά και συνδετικά δερμάτια αμφοτερόπλευρα και διερευνήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στους προαναφερθέντες δείκτες FA, Daxial και Dradial, χαρτογραφώντας παράλληλα την χωρική κατανομή των διαφορών κατά μήκος του εκάστοτε δερματίου. Η ηλικία και το φύλο συμπεριλήφθηκαν εκ νέου ως συμμεταβλητές μηδενικού ενδιαφέροντος σε όλες τις TBSS αναλύσεις. Οι στατιστικοί χάρτες εξήχθησαν με κατώφλι $p < 0.05$ και διόρθωση family-wise error (FWE) για πολλαπλές συγκρίσεις, χρησιμοποιώντας την TFCE μέθοδο και αριθμό μεταηλλαγών $N = 1000$.

Αποτελέσματα

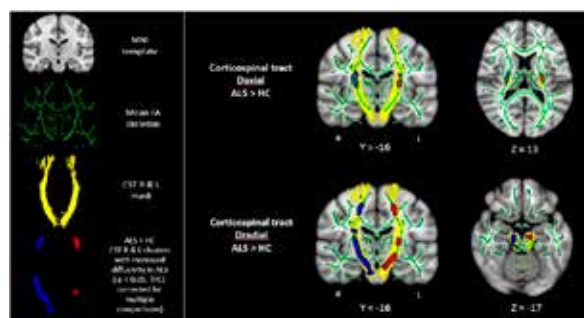
Χωρική κατανομή των μεταβολών στα προβλητικά δερμάτια

Παρατηρείται ελάττωση του δείκτη FA στο φλοιονωτιαίο δερμάτιο αμφοτερόπλευρα, με πιο εκτεταμένη μείωση στο δεξί ημισφαίριο (Εικόνα 1). Σημαντικές διαφορές προκύπτουν στους δείκτες διάχυσης Daxial και Dradial, όπου η αύξηση είναι πιο διάχυτη για τον δείκτη Dradial (Εικόνα 2).

Εικόνα 1. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στο δείκτη FA κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δερματίου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο φλοιονωτιαίο δερμάτιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 2. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες διάχυσης Daxial και Dradial κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δερματίου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο φλοιονωτιαίο δερμάτιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Χωρική κατανομή των μεταβολών στα συνδεσμικά δεμάτια

Αναφορικά με το μεσολόβιο, βρέθηκε σημαντική μείωση του δείκτη FA και παράλληλα αύξηση των δεικτών διάχυσης Daxial και Dradial (πιο διάχυτες μεταβολές στο δείκτη Dradial), με την κατανομή των διαφορών να εντοπίζεται κυρίως στο σώμα και στο πρόσθιο τμήμα (γόνυ) του μεσολοβίου (Εικόνα 3).

Χωρική κατανομή των μεταβολών στα συνδετικά δεμάτια

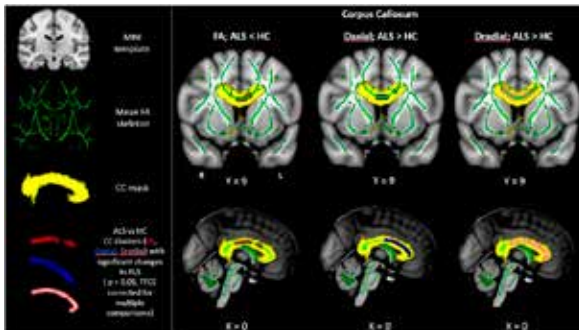
Παρατηρήθηκε σημαντικές διαφορές σε όλους τους

δείκτες αμφοτερόπλευρα, με μείωση του δείκτη FA και αύξηση των δεικτών Daxial και Dradial ($p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons) στους ασθενείς με ALS (Εικόνα 4).

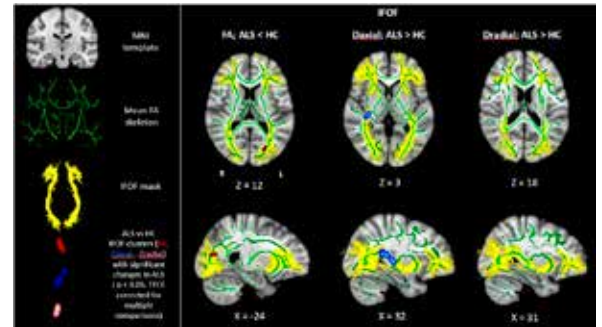
Αναδείχθηκε, επίσης, σημαντική ελάττωση του δείκτη FA και αύξηση του δείκτη Dradial αμφοτερόπλευρα στην άνω επιμήκη δεσμίδα, χωρίς σημαντική μεταβολή του δείκτη Daxial ($p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons) (Εικόνα 6).

Συγκριτικά με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με ALS παρουσίαζαν σημαντική αύξηση του δείκτη διάχυσης Dradial στην κάτω επιμήκη δεσμίδα στο δεξι ημισφαίριο (Εικόνα 7), χωρίς καμία άλλη μεταβολή

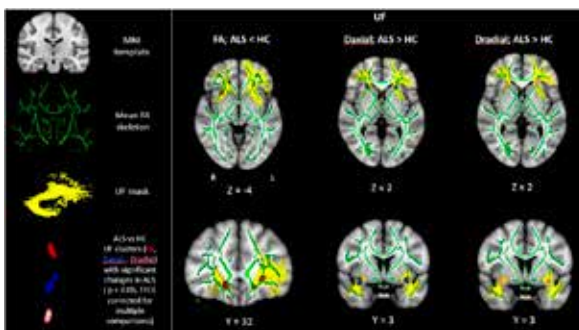
Εικόνα 3. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο μεσολόβιο στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο μεσολόβιο σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



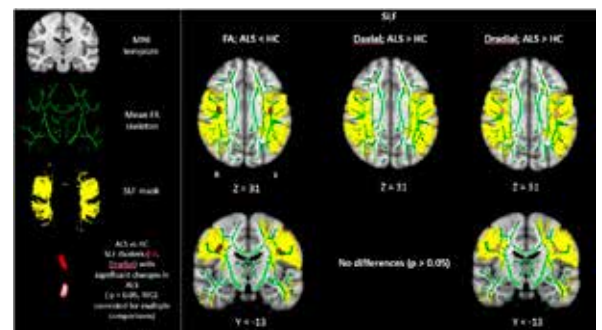
Εικόνα 5. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στην κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη κάτω μετωπο-ινιακή δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



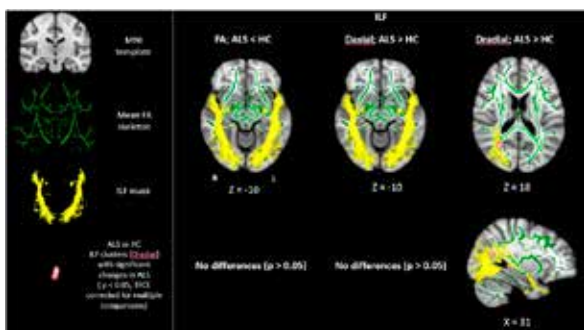
Εικόνα 4. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στην αγκιστροειδή δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη αγκιστροειδής δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



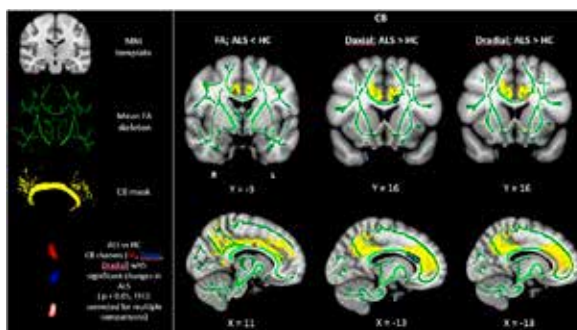
Εικόνα 6. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA και Dradial στην άνω επιμήκη δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη άνω επιμήκης δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



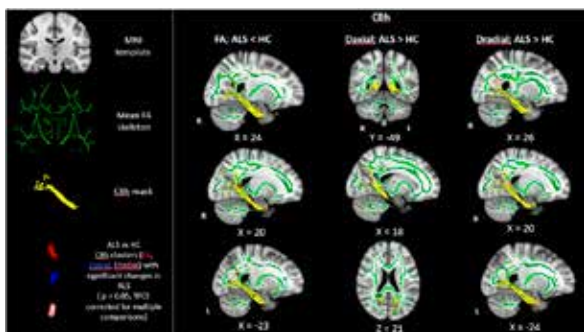
Εικόνα 7. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στο δείκτη Dradial στην κάτω επιμήκη δεσμίδα στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται η προτυποποιημένη κάτω επιμήκης δεσμίδα σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 8. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο προσαγωγίο στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο προσαγωγίο (επίμηκες τμήμα) σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



Εικόνα 9. Χωρική κατανομή των μικροδομικών μεταβολών στους δείκτες FA, Daxial και Dradial στο δεμάτιο προσαγωγίου-ιπποκάμπου στους ασθενείς με ALS συγκριτικά με τους μάρτυρες με επιπροβολή στον μέσο σκελετό FA της λευκής ουσίας (πράσινο) σε κανονικοποιημένη T1 εικόνα (TBSS, $p < 0.05$, TFCE corrected for multiple comparisons). Με κίτρινο χρώμα παρουσιάζεται το προτυποποιημένο κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου (προσαγωγιο-ιπποκάμπος) σύμφωνα με τον ανατομικό χάρτη JHU



στους υπόλοιπους δείκτες FA και Daxial για $p < 0.05$ (TFCE, corrected for multiple comparisons).

Αναφορικά με το προσαγωγίο διερευνήθηκε ξεχωριστά το επίμηκες τμήμα που διατρέχει την έλικα του προσαγωγίου (Εικόνα 8), καθώς και το κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου που αφορά τη σύνδεση μεταξύ του οπίσθιου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του ιπποκάμπου μέσω της παραϊπποκάμπειας έλικας (Εικόνα 9).

Σχετικά με το κροταφικό τμήμα του προσαγωγίου,

βρέθηκαν σημαντικές μεταβολές αμφοτερόπλευρα στους ασθενείς με ALS, τόσο με μείωση του δείκτη FA όσο και αύξηση των δεικτών Daxial και Dradial. Ως προς το αριστερό ημισφαίριο, οι μεταβολές (FA, Dradial) παρατηρήθηκαν τόσο στο οπίσθιο τμήμα του προσαγωγίου όσο και στο επίπεδο της παραϊπποκάμπειας έλικας (Εικόνα 9).

Συζήτηση

Με τη διάγνωση της νόσου να στηρίζεται σε ευρήματα της κλινικής εξέτασης και του ηλεκτρομυογραφικού ελέγχου και με τη συμβατική νευροαπεικονιστική διερεύνηση να χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό παθήσεων που μπορεί να μιμηθούν την ALS,³⁴ οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές τεχνικές φαίνεται να έχουν ακόμα μακρά πορεία για την ένταξη τους στην ομάδα των διαγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών για τη νόσο. Ωστόσο, η έως τώρα εφαρμογή τους έχει σαφώς συμβάλει στην ανάδειξη του φάσματος της κινητικής και μη κινητικής προσβολής στην ALS. Στην παρούσα μελέτη, το δομικό πρότυπο αυτής της προσβολής διερευνήθηκε σε επίπεδο λευκής ουσίας μέσω αυτοματοποιημένων τεχνικών επεξεργασίας DTI ακολουθιών. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η χωρική στατιστική βασιζόμενη στη δομή των τοπικών οδών λευκής ουσίας [tract-based spatial statistics (TBSS)] ακολουθούμενη από δεσμιδογραφία (tractography) σε συγκεκριμένες περιοχές κάλυψης βάσει πρότυπων ανατομικών χαρτών.

Βρήκαμε σημαντικές διαφορές κατά μήκος του φλοιονωτιαίου δεματίου. Από την πρώτη *in vivo* μελέτη της μικροδομικής ακεραιότητας του φλοιονωτιαίου δεματίου μέσω DTI⁶, πλήθος μελετών έχουν αναφέρει ελάττωση του FA στο φλοιονωτιαίο

δεμάτιο,^{5,7-14,20,23,37,38} επιβεβαιώνοντας τη συμμετοχή του κεντρικού κινητικού νευρώνα στην ALS. Η απώλεια των πυραμιδικών νευρώνων στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό και η αξονική βλάβη στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο, σε συνδυασμό με τον πολλαπλασιασμό των γλοιακών κυττάρων, την επέκταση του εξωκυττάρου χώρου και ενδο-νευρικές μεταβολές³⁹ σχετίζονται με τις μεταβολές στους δείκτες DTI. Η περιοχή του φλοιονωτιαίου δεματίου που αντιστοιχεί στα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας φαίνεται να ανευρίσκεται συστηματικά προσβεβλημένη στις DTI μελέτες, πιθανώς γιατί από την εν λόγω περιοχή διέρχονται οι κατιούσες προβλητικές ίνες από τον προκινητικό και κινητικό φλοιό.⁴⁰ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση,⁴¹ τα οπίσθια σκέλη της έσω κάψας ήταν η πιο ευαίσθητη περιοχή του φλοιονωτιαίου δεματίου ως προς την προσβολή στην ALS, ενώ έχει υποστηριχθεί και ο προγνωστικός ρόλος της περιοχής.⁴² Κάποιες μελέτες δεν έχουν βρει μεταβολές στο δείκτη Daxial του φλοιονωτιαίου δεματίου,⁴³⁻⁴⁵ που σε συνδυασμό με την παρουσία μεταβολών στους δείκτες FA (μείωση) και Dradial (αύξηση)⁴⁵ πιθανώς σχετίζεται με το φαινόμενο της ψευδο-ομαλοποίησης του δείκτη Daxial σε πρώιμο/οξύ στάδιο δομικών μεταβολών στους άξονες και στη μυελίνη⁴⁶ που συμβαίνουν όταν παρατηρείται βαλθιερική εκφύλιση.⁴⁷ Ως εκ τούτου, η αύξηση του δείκτη Dradial μπορεί ταυτοχρόνως να αντικατοπτρίζει βλάβη στο επίπεδο της μυελίνης μαζί με αξονική απώλεια.⁴⁸

Σε συνάφεια με τις ιστορικές νευροπαθολογικές παρατηρήσεις,^{49,50} αρκετές DTI μελέτες υποστηρίζουν ελάττωση του FA στο μεσολόβιο,^{12,14,17,18,20,23,24,51-53} με τη μεγαλύτερη μεταβολή να προκύπτει στις μεσολοβιακές ίνες στο μέσο και πρόσθιο τμήμα του μεσολοβίου (σώμα – γόνυ) που συνδέουν τις κινητικές και προκινητικές περιοχές,²⁰ όπως παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη. Η προσβολή του μεσολοβίου στην ALS φαίνεται να είναι πολύ πρώιμη, ακόμα και πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, στοιχείο που τεκμηριώνεται και από την απουσία σαφούς σχέσης μεταξύ των δεικτών DTI του μεσολοβίου και της διάρκειας της νόσου.²⁰ Η μεταβολή της μικροδομικής ακεραιότητας του μεσολοβίου πιθανώς συνδέεται με δευτερογενή βαλθιερική εκφύλιση συνέπεια της νευρικής απόπτωσης στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό, συμβατό και με την χαρακτηριστική μεταβολή στο δείκτη διάχυσης Dradial²⁰ ή αντικατοπτρίζει την οδό μετάδοσης της διημισφαρικής επέκτασης της παθολογίας της νόσου.⁵⁴

Βρήκαμε διάχυτες, επίσης, μεταβολές σε μείζονα συνδυαστικά δεμάτια. Τα ευρήματα της μελέτης είναι εν γένει συμβατά με προηγούμενες μελέτες για την ακεραιότητα της λευκής ουσίας στην ALS, χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές ανάλυσης των δεδομένων, όπως η ογκομετρική ανάλυση της λευκής ουσίας,⁵⁵ η ανάλυση των DTI δεδομένων μέσω μορφομετρίας βασισμένης σε ογκοστοιχείο (VBM),^{14,17} η δεσμιδογραφία⁵⁶ και η ανάλυση TBSS.^{18,57} Ειδικότερα, προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ελάττωση του FA σε περιοχές πέραν του

κλασσικού κινητικού δικτύου^{14,17,18,23,24,58} που μαζί με τις μεταβολές στο επίπεδο των δεικτών διάχυσης συνάδουν με νευροπαθολογικές παρατηρήσεις.^{50,59} Σε συνάφεια με την κλινικο-παθολογική επικάλυψη μεταξύ της ALS και της FTD,⁶⁰ οι μεταβολές που βρήκαμε στους DTI δείκτες τόσο στο σύνολο της λευκής ουσίας όσο και σε επιμέρους μείζονα δεμάτια, εντοπίζονται ιδιαίτερω στη μετωπιαία^{14,18,24,58} και κροταφική^{14,24} λευκή ουσία. Μέσω της δεσμιδογραφίας σε επιλεγμένα δεμάτια με την μέθοδο της επιλογής περιοχών ενδιαφέροντος από τον χρήστη, έχει βρεθεί μειωμένος δείκτης FA²⁶ και αυξημένος δείκτης Daxial^{19,37} στην αγκιστροειδή δεσμίδα, στοιχείο που επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη.

Η μεταβολή του FA μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε ελάττωσης του δείκτη Daxial, είτε αύξησης του δείκτη Dradial, είτε αλληλαγών και στους δύο δείκτες.⁶¹ Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες φαίνεται ότι ο δείκτης Daxial αντανάκλα περισσότερο την αξονική ακεραιότητα ενώ ο δείκτης Dradial σχετίζεται με την ακεραιότητα της μυελίνης.⁶¹ Ωστόσο, η ερμηνεία των εν λόγω δεικτών αποκλειστικά βάσει του προαναφερθέντος σχήματος θεωρείται μάλλον παρακινδυνευμένη στην περίπτωση της ALS, δεδομένης της παρουσίας όχι μόνο αξονικού και απομυελινωτικού τύπου εκφύλισης αλλή και γλοίωσης.^{6,62} Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι πέραν του δείκτη FA είναι απαραίτητη η διερεύνηση των επιμέρους δεικτών διάχυσης,¹⁵ καθώς μπορεί να ανιχνεύσουν νωρίτερα μεταβολές της ακεραιότητας της λευκής ουσίας και παράλληλα να αναδείξουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τοπογραφική καταγραφή αυτών των μεταβολών, όπως φαίνεται και στη μελέτη μας τόσο στο φλοιονωτιαίο δεμάτιο και στις μεσολοβιακές ίνες όσο και σε μείζονα συνδυαστικά δεμάτια.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών νευροαπεικόνισης και μετ-επεξεργασίας των δεδομένων λευκής ουσίας αναδεικνύει αλληλαγές σε ένα δίκτυο τόσο κινητικών όσο και μη κινητικών περιοχών, ευρήματα συμβατά με τη φαινομενολογία των συμπτωμάτων των ασθενών που παρουσιάζουν αλληλαγές σε επίπεδο νόσου και συμπεριφοράς,⁶³ πέραν της κινητικής συμπτωματολογίας.

Βιβλιογραφία

1. Le Bihan D, Breton E. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. C R Acad Sci Paris 1985; 301: 1109-1112.
2. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magn Reson Med. 2000; 44: 625-632.
3. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol. 1999; 45: 265-269.
4. Turner MR, Benatar M. Ensuring continued progress in biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2015; 51: 14-18.
5. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, et al. Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic

- lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. *Radiology*. 2005; 237: 258-264.
6. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology*. 1999; 53: 1051-1058.
 7. Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW, et al. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1250-1257.
 8. Abe O, Yamada H, Masutani Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion tensor tractography and voxel-based analysis. *NMR Biomed*. 2004; 17: 411-416.
 9. Iwata NK, Aoki S, Okabe S, et al. Evaluation of corticospinal tracts in ALS with diffusion tensor MRI and brainstem stimulation. *Neurology*. 2008; 70: 528-532.
 10. Graham JM, Papadakis N, Evans J et al. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* 2004; 63: 2111-2119.
 11. Schimrigk SK, Bellenberg B, Schlüter M, et al. Diffusion tensor imaging-based fractional anisotropy quantification in the corticospinal tract of patients with amyotrophic lateral sclerosis using a probabilistic mixture model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28: 724-730.
 12. Senda J, Ito M, Watanabe H, et al. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 288-294.
 13. Ciccarelli O, Behrens TE, Altmann DR, et al. Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2006; 129: 1859-1871.
 14. Sage CA, Peeters RR, Görner A, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage*. 2007; 34: 486-499.
 15. Metwalli NS, Benatar M, Nair G, et al. Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*. 2010; 1348: 156-164.
 16. Sarica A, Cerasa A, Vasta R, et al. Tractography in amyotrophic lateral sclerosis using a novel probabilistic tool: a study with tract-based reconstruction compared to voxel-based approach. *J Neurosci Methods*. 2014; 224: 79-87.
 17. Agosta F, Pagani E, Rocca MA, et al. Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 1430-1438.
 18. Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tractbased spatial statistics. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30: 615-624.
 19. Christidi F, Zalonis I, Kyriazi S, et al. Uncinate fasciculus microstructure and verbal episodic memory in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor imaging and neuropsychological study. *Brain Imaging Behav* 2014; 8: 497-505.
 20. Filippini N, Douaud G, MacKay CE, et al. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2010; 75: 1645-1652.
 21. Keil C, Prell T, Peschel T, et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci*. 2012; 13: 141.
 22. Roskopf J, Muller HP, Dreyhaupt J, et al. Ex post facto assessment of diffusion tensor imaging metrics from different MRI protocols: preparing for multicentre studies in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 92-101.
 23. Sach M, Winkler G, Glauche V, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004; 127: 340-350.
 24. Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3657-3675.
 25. Thivard L, Pradat P-F, Lehericy S, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 889-89226
 26. Sato K, Aoki S, Iwata NK, et al. Diffusion tensor imaging tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 2010; 52: 729-733.
 27. Prell T, Peschel T, Hartung V, et al. Diffusion tensor imaging patterns differ in bulbar and limb onset amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1281-1287.
 28. Chapman MC, Jelsone-Swain L, Johnson TD, et al. Diffusion tensor MRI of the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis: DTI of the Corpus Callosum in ALS. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 39: 641-647.
 29. Iwata NK, Kwan JY, Danielian LE, et al. White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2011; 134: 2642-2655.
 30. Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, et al. Quantitative brain MR imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Magma N Y N*. 2011; 24: 67-76.
 31. Tang M, Chen X, Zhou Q, et al. Quantitative assessment of amyotrophic lateral sclerosis with diffusion tensor imaging in 3.0 T magnetic resonance. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 8295-8303.
 32. Christidi F, Karavasilis E, Zalonis I, et al. Memory-related white matter tract integrity in amyotrophic lateral sclerosis: an advanced neuroimaging and neuropsychological study. *Neurobiology of Aging* 2016; in press.
 33. Schuster C, Kasper E, Machts J, et al. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study. *J Neurol* 2013; 260: 2856-2864.
 34. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-299.
 35. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2000; 15: 342-345
 36. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 131-146.
 37. Agosta F, Chiò A, Cosottini M, et al. The present and

- the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR* 2010; 31: 1769-1777.
38. Roccatagliata L, Bonzano L, Mancardi G, et al. Detection of motor cortex thinning and corticospinal tract involvement by quantitative MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009; 10: 47-52.
 39. Hughes JT. Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1982; 36: 61-74.
 40. Zarei M, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al. Two-dimensional population map of cortical connections in the human internal capsule. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 48-54.
 41. Li J, Pan P, Song W, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1833-1838.
 42. Menke RA, Abraham I, Thiel CS, et al. Fractional Anisotropy in the Posterior Limb of the Internal Capsule and Prognosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol.* 2012; 69: 1493.
 43. Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G, et al. Widespread microstructural white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A whole-brain DTI study. *Am J Neuroradiol* 2012; 33:1102-1108.
 44. Grapperon AM, Verschuere A, Duclos Y, et al. Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique. *Muscle Nerve* 2014; 49:551-557.
 45. Sarica A, Cerasa A, Valentino P, et al. The corticospinal tract profile in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Brain Mapping* 2016; DOI: 10.1002/hbm.23412.
 46. Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, et al. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2007; 205:116-131.
 47. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage* 2001; 13:1174-1185.
 48. Fischer LR, Culver DG, Tennant P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: Evidence in mice and man. *Exp Neurol* 2004; 185:232-240.
 49. Patrikios JS. Contribution a l' etude des formes cliniques et de l' anatomie pathologique de la sclerose laterale amyotrophique. Paris, 1918.
 50. Smith MC. Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 269-282.
 51. Rose S, Pannek K, Bell C, et al. Direct evidence of intra- and interhemispheric corticomotor network degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: an automated MRI structural connectivity study. *Neuroimage* 2012; 59: 2661-2669.
 52. Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, et al. Motor Network Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Structural and Functional Connectivity Study. Zhan W, editor. *PLoS ONE.* 2010 Oct 27;5: e13664.
 53. Zhang Y, Schuff N, Woolley SC, et al. Progression of white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12: 421-429.
 54. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 505-512.
 55. Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 321-331.
 56. Sarro L, Agosta F, Canu E, et al. Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *AJNR* 2011; 32: 1866-1872.
 57. Prudlo J, Bißbort C, Glass A, et al. White matter pathology in ALS and lower motor neuron ALS variants: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *J Neurol* 2012; 259: 1848-1859.
 58. Canu E, Agosta F, Riva N, et al. The topography of brain microstructural damage in amyotrophic lateral sclerosis assessed using diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1307-1314.
 59. Rafalowska J, Dziewulska D. White matter injury in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Folia Neuropathol* 1996; 34: 87-91.
 60. Mackenzie IR, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 730-739.
 61. Beaulieu C. The biological basis of diffusion anisotropy. In H. Johansen-Berg & TEJ. Behrens (Eds), *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy*, Elsevier, San Diego, Calif, USA, 2009.
 62. Takahata N, Yamanouchi T, Fukatsu R, et al. Brain stem gliosis in a case with clinical manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1976; 30: 41-48.
 63. Tsermentseli S, Leigh PN, Goldstein LH. The anatomy of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: more than frontal lobe dysfunction. *Cortex* 2012; 48: 166-182.

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΑ ΧΩΡΟ-ΧΡΟΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΑΔΙΣΗΣ

Φωτιάδου Σ.^{1,2}, Αγγελούσης Ν.¹, Γούργουλης Β.¹, Μάλλιου Β.¹, Γιαννακού Ε.¹, Ηλιόπουλος Ι.², Βαδικόλιας Κ.², Τερζούδη Α.², Πιπερίδου Χ.²

¹ Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Κομοτηνή.

² Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Περίληψη

Εισαγωγή: Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες συστάσεις του 2014 από το Συμβούλιο της ΑΗΑ/ΑΣΑ, οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) θα πρέπει να ακολουθούν πρόγραμμα αερόβιας άσκησης και ενδυνάμωσης 3-5 φορές την εβδομάδα. **Σκοπός:** Η μελέτη της επίδρασης ενός προγράμματος άσκησης σχεδιασμένο σύμφωνα με τις συστάσεις του Συμβουλίου της ΑΗΑ/ΑΣΑ, στα χωρο-χρονικά χαρακτηριστικά βάδισης ασθενών με εγκεφαλικό έμφρακτο, 12-18 μήνες μετά το επεισόδιο. **Μέθοδος:** Έξι ασθενείς με ήπια ημιπάρεση σε έδαφος ισχαιμικού ΑΕΕ, ακολούθησαν ένα πρόγραμμα άσκησης, διάρκειας περίπου μιας ώρας την ημέρα, τρεις φορές την εβδομάδα, για δύο μήνες. Το πρόγραμμα περιλάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης, αντοχής, νευρομυϊκής συναρμογής και ευλιγισίας. Μία δεύτερη ομάδα έξι ασθενών με ΑΕΕ παρόμοιας κλινικής εικόνας αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς αυτοί συνέχισαν αποκλειστικά τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητές τους. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν, πριν και μετά την παρέμβαση, ως προς την ταχύτητα και τη συχνότητα βάδισης, ως προς τη διάρκεια και το μήκος διασκελισμού και βήματος, καθώς και ως προς τη διάρκεια μονής και διπλής στήριξης, με τη χρήση ενός τρισδιάστατου συστήματος ανάλυσης της βάδισης που αποτελούνταν από έξι υπέρυθρες κάμερες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία T-test κατά ζεύγη. **Αποτελέσματα:** Ο χρόνος διπλής στήριξης και η διάρκεια διασκελισμού και βήματος του παρετικού ποδιού μειώθηκαν σημαντικά κατά τη δεύτερη μέτρηση στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, ενώ η συχνότητα βάδισης του παρετικού ποδιού αυξήθηκε σημαντικά στην ίδια ομάδα. **Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά της θετικής επίδρασης που είχε η άσκηση στην ισορροπία, στη δύναμη ή στην ευκίνησια των ασθενών ή στον συνδυασμό των παραπάνω ικανοτήτων.

Λέξεις ευρητηρίου: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκατάσταση, ανάλυση βάδισης, χωρο-χρονικές παράμετροι

REHABILITATION OF STROKE PATIENTS: EFFECTS OF AN EXERCISE PROGRAM ON SPATIOTEMPORAL GAIT PARAMETERS

Fotiadou S.^{1,2}, Aggeloussis N.¹, Gourgoulis V.¹, Malliou P.¹, Giannakou E.¹, Heliopoulos I.², Vadikolias K.², Terzoudi A.², Piperidou C.²

¹ Department of Physical Education and Sport Science, Democritus University of Thrace, Komotini

² Neurology Department, University General Hospital of Evros, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis

Abstract

Background: According to the updated recommendations published in 2014 by the Council of American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ASA), stroke survivors should follow aerobic workout and strength training 3-5 times a week. **Objective:** The purpose of this study was to assess the impact of an exercise program, based on the recommendations by the Council of AHA/ASA, on spatio-temporal gait parameters of chronic stroke survivors, 12-18 months after the incident. **Method:** Six stroke patients with mild hemiparesis, followed an exercise program lasting about 60 minutes three times a week, for two months, consisted by aerobic, strength, flexibility and neuromuscular exercises. Six other patients, with similar clinical characteristics, constituted the control group, continued their usual daily activities. Gait velocity and cadence, step and stride length and time, single and double support time were the spatio-

temporal gait parameters that assessed, before and after the intervention, using a three-dimensional gait analysis system, consisted by six infrared cameras. Statistical analysis was made with paired T-test. **Results:** Double support, step and stride times of paretic leg were significantly decreased in the second measurement in the intervention group, while gait cadence of paretic leg was significantly increased in the same group. **Conclusions:** Results are indicative of the positive effect that exercise had on strength, balance, flexibility or on combination of the above.

Key words: Stroke, Rehabilitation, Gait analysis, Spatiotemporal parameters

Εισαγωγή

Το ΑΕΕ είναι η συχνότερη αιτία σοβαρής μακροχρόνιας αναπηρίας¹. Εκτιμάται ότι μία στις πέντε γυναίκες και ένας στους έξι άνδρες θα υποστούν ένα ΑΕΕ ως την ηλικία των 75 ετών, με την επίπτωση να αυξάνει με την ηλικία². Με βάση την τελευταία απογραφή, στον ελληνικό πληθυσμό υπολογίζονται περίπου 30.0000 νέα περιστατικά το χρόνο³. Δεν υπάρχουν πολλαπλά δεδομένα για το οικονομικό κόστος στην Ελλάδα. Αναφέρεται κόστος περί τα 300 ευρώ την ημέρα ανά ασθενή⁴. Μετά τη νοσηλεία, η εκτίμηση για το κόστος είναι ακόμη δυσκολότερη. Σε σχετική δημοσίευση αναφέρεται κόστος 600 περίπου ευρώ το μήνα κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης⁵, με τα ασφαλιστικά ταμεία να δικαιολογούν έξοδα αποκατάστασης έως έξι μήνες μετά το επεισόδιο ή έως και ένα χρόνο, για τις πιο βαριές περιπτώσεις⁶. Αν και ο ρυθμός αποκατάστασης των νευρολογικών ελλειμμάτων είναι ταχύς τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες και επιβραδύνεται σημαντικά μεταξύ τριών και έξι μηνών μετά το ΑΕΕ⁷, η βελτίωση της λειτουργικότητας φαίνεται να επεκτείνεται και πέραν αυτού του διαστήματος, πιθανά μέσω ανάπτυξης αντισταθμιστικών στρατηγικών έναντι των νευρολογικών ελλειμμάτων⁸.

Κύριος στόχος της αποκατάστασης μετά το ΑΕΕ είναι να βοηθήσει τους ασθενείς να επιτύχουν τη μέγιστη δυνατή ατομική επίδοση, σωματική και ψυχολογική, ανακτώντας ένα επίπεδο λειτουργικής ανεξαρτησίας που θα τους επιτρέψει να επανενταχθούν κατά το μέγιστο δυνατό στην κοινωνική ζωή⁹. Ωστόσο, οι ασθενείς συχνά υιοθετούν έναν καθιστικό τρόπο ζωής^{10,11}, που οδηγεί σε εξάρτηση από άλλα άτομα, αλληλά και σε αυξημένο κίνδυνο για πτώσεις και για υποτροπή του εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το Συμβούλιο της Αμερικάνικης Εταιρεία Καρδιάς και Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (AHA/ASA)¹², το 2014, εξέδωσε αναθεωρημένες συστάσεις για την άσκηση των ασθενών με ΑΕΕ, σε όλα τα στάδια της ανάρρωσής τους. Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η μελέτη της επίδρασης ενός προγράμματος άσκησης, βασισμένο στις συστάσεις του Συμβουλίου της AHA/ASA, στα χωρο-χρονικά χαρακτηριστικά βάδισης ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ στη χρόνια φάση της ανάρρωσης, μετά την ολοκλήρωση της συνήθους αποκατάστασης.

Μέθοδος

Δείγμα

Δώδεκα ασθενείς, επτά άνδρες και πέντε γυναίκες, ηλικίας 67.33 ± 9.14 , που νοσηλεύτηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής λόγω ΑΕΕ, χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, μία ομάδα παρέμβασης και μία ομάδα ελέγχου. Οι εννιά είχαν ήπια δεξιά ημιπάρεση και οι τρεις αριστερή. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα I. Κριτήρια για την ένταξη στη μελέτη ήταν (1) η νοσηλεία για ισχαιμικό ΑΕΕ 12 έως 18 μήνες πριν την αρχική αξιολόγηση, (2) η ικανότητα βάδισης χωρίς τη χρήση βοηθητικών μέσων ή ορθωτικών συσκευών, (3) η ικανότητα κατόνωσης και εκτέλεσης απλών οδηγιών και (4) η καλή όραση. Ασθενείς με ιστορικό άλλων νευρομυϊκών, μυοσκελετικών ή σοβαρών καρδιαγγειακών παθήσεων αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς, αφού ενημερώθηκαν για τον σκοπό και το πρωτόκολλο της έρευνας, συμπλήρωσαν υπεύθυνα δήλωση εκούσιας συμμετοχής. Επιπλέον, αυτοί της ομάδας παρέμβασης, υποβλήθηκαν σε ιατρικές εξετάσεις (κλινική εξέταση από καρδιολόγο, ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα).

Παρέμβαση

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου συνέχισαν τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητές τους, ενώ οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης ακολούθησαν ένα πρόγραμμα διάρκειας οκτώ εβδομάδων που περιλάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης, ισορροπίας, ευλιγισίας και αντοχής, σύμφωνα με τις συστάσεις του Συμβουλίου της AHA/ASA για την άσκηση των ασθενών με ΑΕΕ¹². Συνοπτικά το περιεχόμενο των οδηγιών φαίνεται στον Πίνακα II. Τα στοιχεία της επιβάρυνσης και οι βασικές αρχές της άσκησης καθορίστηκαν από τις οδηγίες του Αμερικάνικου Κολλεγίου Αθλητικής Ιατρικής (ACSM)¹³.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των τριών ατόμων, ανάλογα με το επίπεδο ανάκτησης της βάδισης και ασκούνταν για μία περίπου ώρα την ημέρα, τρεις φορές την εβδομάδα. Ο σχεδιασμός της παρέμβασης σε μικρές ομάδες βασίστηκε στο γεγονός ότι η άσκηση σε ομάδες είναι ευχάριστη, αυξάνει τη συμμόρφωση και μειώνει την οικονομική επιβάρυνση του ασθενή συγκριτικά με τις ατομικές συνεδρίες,

Πίνακας I. Χαρακτηριστικά ασθενών (Ε: ομάδα ελέγχου, Π: ομάδα παρέμβασης, Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ, ΔΕ: Δεξιά, ΑΡ: Αριστερά, NIHSS: National Institutes of Health Scale, mRS: modified Rankin Scale)

A/a	Ομάδα	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Ύψος (cm)	Βάρος (Kg)	Παρετική πλευρά	Διάστημα από το ΑΕΕ (μήνες)	mRS	BARTHEL INDEX	NIHSS
1	Ε	Α	69	169.5	87	ΔΕ	17	2	95	3
2	Π	Θ	58	141	60	ΔΕ	12	3	80	4
3	Ε	Α	73	162	66	ΔΕ	13	3	80	4
4	Π	Α	67	160	69	ΔΕ	18	2	100	3
5	Ε	Α	76	174	99	ΑΡ	14	2	100	2
6	Ε	Θ	52	152	63	ΔΕ	12	2	90	4
7	Π	Θ	53	173	105	ΔΕ	15	1	100	2
8	Ε	Α	61	169	80	ΔΕ	14	1	100	2
9	Π	Α	63	162	71	ΑΡ	17	2	85	4
10	Π	Θ	73	152	63	ΑΡ	14	2	100	2
11	Ε	Α	73	158.5	77	ΔΕ	13	3	80	4
12	Π	Θ	74	143	68	ΔΕ	18	4	80	6

Πίνακας II. Οδηγίες ΑΗΑ για την άσκηση ασθενών με ΑΕΕ

Τύπος άσκησης	Ένταση / συχνότητα / διάρκεια
Αερόβια ικανότητα Δραστηριότητες μεγάλων μυϊκών ομάδων (π.χ. βόδιση, στατικό ποδήλατο, λειτουργικές δραστηριότητες από καθιστή θέση)	55-80% του μέγιστου καρδιακού ρυθμού (11-14RPE) 3-5 ημέρες / εβδομάδα 20-60 λεπτά / συνεδρία
Ενδυνάμωση Ασκήσεις αντιστάσεων με ελεύθερα βάρη, ελαστικούς ιμάντες κ.λπ. – κυκλική προπόνηση – λειτουργική κινητικότητα	1-3 σετ των 10-15 επαναλήψεων για 8-10 ασκήσεις μεγάλων μυϊκών ομάδων 2-3 ημέρες / εβδομάδα
Ευλυγισία Διατάσεις (κορμός, άνω και κάτω άκρα)	2-3 μέρες / εβδομάδα Διάρκεια κάθε διάτασης: 10-30''
Νευρομυϊκή συναρμογή Δραστηριότητες ισορροπίας και συντονισμού	2-3 ημέρες / εβδομάδα

ενώ παράλληλα ο μικρός αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα επιτρέπει τον επαρκή έλεγχο του κάθε ασθενή. Οι συνεδρίες ξεκινούσαν με προθέρμανση διάρκειας 5-10 λεπτών, με την εκτέλεση αερόβιων δραστηριοτήτων χαμηλής έντασης και διατακτικών ασκήσεων. Στη συνέχεια ακολουθούσε το κύριο μέρος της άσκησης και τέλος γινόταν αποθεραπεία, με αερόβιες ασκήσεις χαμηλής έντασης και ασκήσεις διατάσεων διάρκειας πέντε λεπτών. Αναλυτικότερα το κύριο μέρος της άσκησης ήταν δομημένο ως εξής:

(i) Ασκήσεις νευρομυϊκής συναρμογής δύο φορές την εβδομάδα, για 20 λεπτά, με μπάλες ισορροπίας, στεφάνια, μπάλες ενόργανης γυμναστικής ή με το βάρος του σώματος και τη χρήση διαφόρων αντικειμένων του χώρου, καθώς και μέσω μουσικο-χορευτικών προγραμμάτων. Κατά τις πρώτες συνεδρίες ιδιαίτε-

ρη σημασία δινόταν στην άρτια τεχνική εκτέλεση των ασκήσεων. Προοδευτικά αυξανόταν ο βαθμός δυσκολίας με μείωση του εύρους της βάσης στήριξης (αρχικά εκτέλεση από καθιστή θέση, στη συνέχεια από όρθια θέση με στήριξη σε καρέκλα, αργότερα χωρίς τη βοήθεια της καρέκλας, μετέπειτα από θέση Tandem και τέλος από μονοποδική στήριξη). Άλλες μέθοδοι προοδευτικής επιβάρυνσης ήταν η μείωση των αισθητικών ερεθισμάτων με εκτέλεση των ασκήσεων με κλειστά μάτια και η διατάραξη της ισορροπίας με ταυτόχρονες δυναμικές δραστηριότητες, όπως το πέταγμα και η υποδοχή μπάλας. Λειτουργικές ασκήσεις όπως η μετακίνηση ανάμεσα από αντικείμενα και οι αλλαγές κατεύθυνσης κίνησης, καθώς και η πλάγια και η όπισθεν μετακίνηση, κατείχαν εξέχουσα θέση στο πρόγραμμα. Στόχος αυτού του μέρους της άσκ-

ους ήταν η βελτίωση της ισορροπίας και επομένως η πρόληψη των πτώσεων και των τραυματισμών, που οδηγούν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και σε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας¹³.

(ii) Ασκήσεις ενδυνάμωσης δύο ημέρες ανά εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια των τεσσάρων πρώτων εβδομάδων δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην αντοχή στη δύναμη, ενώ στη συνέχεια στην ταχυδύναμη. Συγκεκριμένα, κατά τις πρώτες εβδομάδες, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης εκτελούνταν σε χαμηλή έως μέτρια ένταση, με μεγάλο αριθμό επαναλήψεων και μικρό διάλειμμα, ενώ στην συνέχεια στόχος ήταν η γρήγορη εκτέλεση ασκήσεων με λίγες επαναλήψεις. Η αντοχή στη δύναμη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε αρχάριους, καθώς τους προετοιμάζει να ασκούνται πιο οικονομικά, από άποψη δαπάνης ενέργειας – κόπου. Η ταχυδύναμη είναι σημαντική για την εκτέλεση δραστηριοτήτων της καθημερινότητας, όπως η έγερση από καρέκλα και η γρήγορη επαναφορά της ισορροπίας μετά από διατάραξη της, ικανότητα ιδιαίτερα χρήσιμη σε ηλικιωμένους¹³. Το πρόγραμμα, και στις δύο περιόδους, περιλάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης μεγάλων μυϊκών ομάδων (στήθος, πλάτη, κοιλιά, ώμοι, χέρια, πόδια) με αλτήρες, μηχανήματα ενδυνάμωσης, ιατρικές μπάλλες, ελαστικούς ιμάντες, ή απλά με το βάρος του σώματος. Ιδιαίτερη θέση κατείχαν κινήσεις χρήσιμες στην καθημερινότητα, όπως η έγερση από καρέκλα και την ανάβαση σκαλιών. Με το πέρας των ημερών η προοδευτική επιβάρυνση επιτυχανόταν αρχικά με την αύξηση του αριθμού των επαναλήψεων, μετά με την αύξηση των σετ κάθε άσκησης, στη συνέχεια με αύξηση του αριθμού των ασκήσεων και τέλος με αύξηση της έντασης.

(iii) Αερόβια άσκηση τρεις φορές την εβδομάδα, 30 περίπου λεπτά ανά συνεδρία, με αερόβια δραστηριότητα μέτριας έντασης, κυρίως βόδιση. Η ένταση της άσκησης καθοριζόταν από την κλίμακα Borg και από την καρδιακή συχνότητα. Η κλίμακα Borg (κλίμακα υποκειμενικής αντίληψης της κόπωσης – RPE), είναι μια οπτική 15βάθμια κλίμακα (6-20), με τη βοήθεια της οποίας οι ασκούμενοι αξιολογούν την κόπωση που νιώθουν, αγνοώντας τον μυοσκελετικό κάματο, με το έξι να αντιστοιχεί σε πάρα πολύ ήπια και το 20 σε πάρα πολύ έντονη κόπωση¹³. Στόχος ήταν η διατήρηση των παλμών στο 55-80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας, ενώ παράλληλα η κλίμακα Borg να βαθμολογείται μεταξύ 11 και 14.

(iv) Ασκήσεις ευλυγισίας δύο φορές την εβδομάδα, με στατικές ασκήσεις ή ασκήσεις με τη χρήση της τεχνικής της ιδιοδεκτικής νευρομυϊκής διευκόλυνσης, κατά την οποία εκτελείται εκούσια ισομετρική σύσπαση ενός μυός και ακολούθει η διάτασή του. Η διάρκεια των ασκήσεων ευλυγισίας ήταν περίπου δεκαπέντε λεπτά ανά συνεδρία, με τρεις επαναλήψεις των 20 δευτερολέπτων σε κάθε άσκηση και ενδιάμεσο διάλειμμα 20 επιπλέον δευτερολέπτων. Στόχος ήταν η αύξηση του εύρους κίνησης των αρθρώσεων με αποτέλεσμα τη

βελτίωση της στάσης του σώματος και της ποιότητας των κινήσεων και συνεπώς τη μείωση της πιθανότητας τραυματισμού¹³.

Κριτήρια για διακοπή της συνεδρίας ήταν: (i) η εμφάνιση στηθάγχης ή συμπτωμάτων που έμοιαζαν με στηθάγχη, (ii) η πτώση της αρτηριακής πίεσης >10mmHg σε σχέση με την αρχική μέτρηση, παρά την αύξηση του φορτίου, (iii) η εξεσιμασμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική >250mmHg ή διαστολική >115mmHg), (iv) η βράχυνση της αναπνοής, η δύσπνοια, οι κράμπες των ποδιών ή η χωλότητα, (v) τα σημεία κακής κυκλοφορίας (καρηβαρία, σύγχυση, αταξία, ωχρότητα, κυάνωση, ναυτία, ψυχρό και υγρό δέρμα), (vi) η αποτυχία αύξησης της καρδιακής συχνότητας με την αύξηση της έντασης της άσκησης, (vii) η αξιοσημείωτη αλλοίωση του καρδιακού ρυθμού, (viii) το αίτημα του ασθενούς για διακοπή και (ix) οι σωματικές ή ψυχικές εκδηλώσεις σοβαρής κόπωσης¹³.

Για τον καθορισμό της επιβάρυνσης της άσκησης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τεστ αξιολόγησης της αερόβιας ικανότητας, της δύναμης, της ευλυγισίας και της νευρομυϊκής συναρμογής, πριν από την έναρξη του προγράμματος παρέμβασης, αλλά και περιοδικά κατά τη διάρκεια του διαστήματος των οκτώ εβδομάδων. Τα τεστ αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν^{14,15}. (i) για την αερόβια ικανότητα, η εξάλεπτη δοκιμασία βόδισης (6MWT)^{16,17}, (ii) για τη δύναμη, η δοκιμασία ανόρθωσης από την καρέκλα, οι κάμπεις δικεφάλων και η δοκιμασία ανάβασης σκαλοπατιών¹⁸, (iii) για την ευλυγισία, η δίπλωση κορμού από καθιστή θέση (διάταση οσφυϊκής μοίρας και οπίσθιων μηριαίων μυών) και διάταση της ωμικής ζώνης¹⁹ και (iv) για τη νευρομυϊκή συναρμογή, το Time up and go test (TUG test) και η ισορροπία σε ένα πόδι^{17,20,21}. Ο βαθμός της επιβάρυνσης ήταν εξατομικευμένος για κάθε ασθενή, ανάλογα με τις επιδόσεις του στα σχετικά τεστ αξιολόγησης.

Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε στο εργαστήριο εμβιομηχανικής του Τμήματος Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, με ένα οπτο-ηλεκτρονικό σύστημα, που αποτελούνταν από έξι υπέρυθρες κάμερες, με συχνότητα δειγματοληψίας 100 Hz (MX3+, VICON). Οι κάμερες κατέγραφαν την κίνηση 16 σφαιρικών ανακλαστών που ήταν τοποθετημένοι σε ανατομικά σημεία των σώματος των ασθενών, καθώς αυτοί περπατούσαν σε ένα διάδρομο μήκους 20 μέτρων. Οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη του προγράμματος της άσκησης και μετά την περάτωσή του, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου αξιολογήθηκαν σε μία αρχική και μία τελική μέτρηση, δύο μήνες αργότερα.

Οι χωρο-χρονικές μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν: (i) η διάρκεια διασκελισμού: ο χρόνος ανάμεσα

στην αρχική επαφή της πτέρνας του εξεταζόμενου ποδιού και στην επόμενη επαφή της πτέρνας του ίδιου ποδιού, (ii) η διάρκεια βήματος: ο χρόνος ανάμεσα στην αρχική επαφή της πτέρνας του αντίθετου ποδιού και στην επόμενη επαφή της πτέρνας του εξεταζόμενου ποδιού, (iii) η διάρκεια μονής στήριξης: ο χρόνος ανάμεσα στην απογείωση των δακτύλων του αντίθετου ποδιού και στην προσγείωση της πτέρνας του αντίθετου ποδιού, (iv) η διάρκεια διπλής στήριξης: το άθροισμα του χρόνου ανάμεσα στην αρχική επαφή της πτέρνας του εξεταζόμενου ποδιού και στην απογείωση των δακτύλων του αντίθετου ποδιού και του χρόνου ανάμεσα στην προσγείωση της πτέρνας του αντίθετου ποδιού και στην απογείωση των δακτύλων του εξεταζόμενου ποδιού, (v) η συχνότητα βάδισης: ο αριθμός των βημάτων στη διάρκεια ενός λεπτού, (vi) το μήκος διασκελισμού: η απόσταση μεταξύ της πτέρνας του εξεταζόμενου ποδιού κατά την πρώτη πλήρη επαφή του πέλματος και της πτέρνας του ίδιου ποδιού στην επόμενη πλήρη επαφή του πέλματος, (vii) το μήκος βήματος: η απόσταση μεταξύ της πτέρνας του αντίθετου ποδιού κατά την πλήρη επαφή του πέλματος του αντίθετου ποδιού και της πτέρνας του εξεταζόμενου ποδιού κατά την επόμενη πλήρη επαφή του πέλματος του εξεταζόμενου ποδιού και (viii) η ταχύτητα βάδισης: το γινόμενο του μήκους του διασκελισμού επί τη διάρκεια του διασκελισμού του εξεταζόμενου κάτω άκρου.

Δεδομένου ότι η ταχύτητα βάδισης επιδρά σημαντικά στην τιμή των άλλων χωρο-χρονικών παραμέτρων της βάδισης²², κρίθηκε απαραίτητο να διατηρηθεί σταθερή η ταχύτητα βάδισης των ασθενών στην αρχική και στην τελική μέτρηση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε μια ηλεκτροκίνητη ράβδος, η οποία κινούνταν σταθερά και με ταχύτητα ίση με τη φυσική ταχύτητα βάδισης του κάθε ασθενούς, όπως αυτή υπολογίστηκε από έξι δοκιμαστικές προσπάθειες, πριν από την αρχική αξιολόγηση. Στη συνέχεια ζητήθηκε από τους ασθενείς να κινούνται πίσω από τη ράβδο και σε σταθερή απόσταση από αυτή.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία t-test κατά ζεύγη, με τη χρήση του προγράμματος SPSS 23. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < .05$.

Αποτελέσματα

Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Στους Πίνακες III έως VI παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη μέτρηση των χωρο-χρονικών παραμέτρων βάδισης του υγιούς και του παρετικού ποδιού των ασθενών τόσο της ομάδας παρέμβασης όσο και της ομάδας ελέγχου. Φαίνεται ότι ο χρόνος διπλής στήριξης μειώθηκε σημαντικά κατά την τελική μέτρηση στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης (12.2%, $p = .02$) και αυτό συνδυάστηκε με σημαντική μείωση του χρόνου διασκελισμού (5.6%,

$p = .045$) και βήματος (4.79%, $p = .049$) του παρετικού ποδιού, καθώς και με αύξηση της συχνότητας βήματος (5.44%, $p = .045$) του παρετικού ποδιού. Επομένως, μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος παρέμβασης οι ασθενείς μπορούσαν να κινούν γρηγορότερα το παρετικό τους πόδι.

Όσον αφορά στα άτομα της ομάδας ελέγχου (Πίνακες V και VI), η μοναδική παράμετρος που μεταβλήθηκε μεταξύ των δύο μετρήσεων ήταν το μήκος διασκελισμού του παρετικού κάτω άκρου, το οποίο κατά τη δεύτερη μέτρηση αυξήθηκε οριακά (6.38%, $p = .042$).

Συζήτηση - Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι, μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος της άσκησης, οι ασθενείς μπορούσαν να κινούν ταχύτερα το παρετικό κάτω άκρο, γεγονός που αποδείχθηκε από τη μείωση των χρόνων διπλής στήριξης στο παρετικό και στο υγιές κάτω άκρο, από τη μείωση των χρόνων διασκελισμού και βήματος στο παρετικό άκρο και από την αύξηση της συχνότητας βήματος του ίδιου ποδιού. Για την κατανόηση της κλινικής σημασίας των παραπάνω ευρημάτων, απαιτείται η ανάλυση των μηχανισμών που κρύβονται πίσω από αυτές τις μεταβολές.

Οι Onley και Richards²³ μελέτησαν τη βάδιση ημιπαρετικών ασθενών σε έδαφος ΑΕΕ. Συγκεκριμένα, παρατήρησαν ότι οι ασθενείς τους παρουσίαζαν αργή ταχύτητα βάδισης, παρατεταμένες διάρκειες και αναλογίες της φάσης στήριξης και μακρά περίοδο διπλής στήριξης. Το παραπάνω πρότυπο αποδόθηκε στη μυϊκή αδυναμία του παρετικού ποδιού, που δεν είχε επαρκή μυϊκή ισχύ για την έγκαιρη προώθηση του ποδιού. Επομένως, η ικανότητα για ταχύτερη προώθηση του παρετικού ποδιού, που παρουσίασαν οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος άσκησης, είναι ενδεικτική της αύξησης της μυϊκής ισχύος.

Ωστόσο, η παρατεταμένη διάρκεια της διπλής στήριξης μπορεί να αποτελεί αντισταθμιστικό μηχανισμό στη διαταραγμένη ισορροπία των ασθενών^{23,24}, οι οποίοι επιλέγουν να παρατείνουν τη φάση διπλής στήριξης, δεδομένου του ότι είναι φάση μεγαλύτερης ευστάθειας, συγκριτικά με τη μονή. Συνεπώς, τίθεται το ερώτημα κατά πόσο η μείωση της διάρκειας διπλής στήριξης, που επιτεύχθηκε συνεπεία της άσκησης, είναι στην πραγματικότητα επιζήμια και όχι επωφελής.

Η παρατεταμένη διπλή στήριξη, με την αργή προώθηση του ποδιού προς τα εμπρός, οδηγεί σε μεγαλύτερη δαπάνη ενέργειας ανά μονάδα απόστασης που καλύπτεται. Επομένως, αν και η παρατεταμένη περίοδος διπλής στήριξης είναι πιθανώς λειτουργική για την ισορροπία, είναι αναμφίβολα επιζήμια από ενεργειακής άποψης²³. Εξάλλου, νεότερα δεδομένα, φανερώνουν ότι η αργή βάδιση, όχι μόνο δεν αυξάνει την ευστάθεια, αλλά το αντίθετο. Συγκεκριμένα, οι Espy, Yang,

Πίνακας III. Αποτελέσματα των χωρο-χρονικών παραμέτρων βάρδισης του υγιούς ποδιού των ασθενών της ομάδας παρέμβασης (αρχική και τελική μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης, % διαφορά μεταξύ της αρχικής και της τελικής μέτρησης, και επίπεδο σημαντικότητας - P).

Υγιές κάτω άκρο - ομάδα παρέμβασης				
	Αρχικά	Τελικά	Διαφορά (%)	P
Συχνότητα (βήματα / λεπτό)	114.805 \pm 12.819	120.708 \pm 11.67	5.14	.06
Διάρκεια διασκελισμού (δευτερόλ.)	1.057 \pm 0.119	1.003 \pm 0.099	-5.11	.052
Διάρκεια βήματος (δευτερόλεπτα)	.521 \pm 0.063	.489 \pm 0.049	-6.14	.059
Μονή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.396 \pm 0.048	.393 \pm 0.036	-.67	.773
Διπλή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.268 \pm 0.058	.235 \pm 0.042	-12.2	.02*
Μήκος διασκελισμού (μέτρα)	1.058 \pm 0.198	1.111 \pm 0.206	5.04	.085
Μήκος βήματος (μέτρα)	.525 \pm 0.111	.553 \pm 0.102	5.38	.155
Ταχύτητα (μέτρα / δευτερόλεπτο)	1.020 \pm 0.255	1.123 \pm 0.264	10.08	.056

Πίνακας IV. Αποτελέσματα των χωρο-χρονικών παραμέτρων βάρδισης του παρειακού ποδιού των ασθενών της ομάδας παρέμβασης (αρχική και τελική μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης, % διαφορά μεταξύ της αρχικής και της τελικής μέτρησης, και επίπεδο σημαντικότητας - P).

Παρειακό κάτω άκρο - ομάδα παρέμβασης				
	Αρχικά	Τελικά	Διαφορά (%)	P
Συχνότητα (βήματα / λεπτό)	114.079 \pm 13.296	120.285 \pm 10.426	5.44	.045*
Διάρκεια διασκελισμού (δευτερόλ.)	1.065 \pm .126	1.005 \pm .09	-5.60	.045*
Διάρκεια βήματος (δευτερόλεπτα)	.536 \pm .062	.510 \pm .055	-4.79	.049*
Μονή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.391 \pm .036	.373 \pm .032	-4.52	.105
Διπλή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.276 \pm .074	.240 \pm .055	-12.82	.033*
Μήκος διασκελισμού (μέτρα)	1.055 \pm .201	1.112 .208	5.40	.118
Μήκος βήματος (μέτρα)	.534 \pm .102	.552 \pm .114	3.24	.348
Ταχύτητα (μέτρα / δευτερόλεπτο)	1.012 \pm .258	1.119 \pm .252	10.56	.071

Πίνακας V. Αποτελέσματα των χωρο-χρονικών παραμέτρων βάρδισης του υγιούς ποδιού των ασθενών της ομάδας ελέγχου (αρχική και τελική μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης, % διαφορά μεταξύ της αρχικής και της τελικής μέτρησης, και επίπεδο σημαντικότητας - P).

Υγιές κάτω άκρο - ομάδα ελέγχου				
	Αρχικά	Τελικά	Διαφορά (%)	P
Συχνότητα (βήματα / λεπτό)	110.99 \pm 10.484	115.873 \pm 10.82	4.4	.477
Διάρκεια διασκελισμού (δευτερόλ.)	1.091 \pm .099	1.044 \pm .093	-4.31	.458
Διάρκεια βήματος (δευτερόλεπτα)	.537 \pm .069	.514 \pm .054	-4.4	.47
Μονή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.406 \pm .048	.396 \pm .03	-2.46	.659
Διπλή στήριξη (δευτερόλεπτα)	.286 \pm .047	.264 \pm .066	-7.58	.282
Μήκος διασκελισμού (μέτρα)	1.083 \pm .323	1.143 \pm .302	5.59	.084
Μήκος βήματος (μέτρα)	.514 \pm .191	.548 \pm .168	6.7	.147
Ταχύτητα (μέτρα / δευτερόλεπτο)	.984 \pm .261	1.101 \pm .285	11.94	.059

Πίνακας VI. Αποτελέσματα των χωρο-χρονικών παραμέτρων βάρδισης του παρειτικού ποδιού των ασθενών της ομάδας ελέγχου (αρχική και τελική μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης, % διαφορά μεταξύ της αρχικής και της τελικής μέτρησης, και επίπεδο σημαντικότητας - P).

Παρειτικό κάτω άκρο - ομάδα ελέγχου				
	Αρχικά	Τελικά	Διαφορά (%)	P
Συχνότητα (βήματα / λεπτό)	109.674 \pm 9.907	115.977 \pm 10.485	5.75	.362
Διάρκεια διασκελισμού (δευτερόλ.)	1.104 \pm .099	1.042 \pm .089	-5.56	.351
Διάρκεια βήματος (δευτερόλεπτα)	0.554 \pm .034	0.529 \pm .041	-4.63	.401
Μονή στήριξη (δευτερόλεπτα)	0.402 \pm .076	0.383 \pm .05	-4.56	.445
Διπλή στήριξη (δευτερόλεπτα)	0.297 \pm .044	0.267 \pm .072	-10.11	.159
Μήκος διασκελισμού (μέτρα)	1.073 \pm .329	1.141 \pm .318	6.38	.042*
Μήκος βήματος (μέτρα)	0.563 \pm .133	0.594 \pm .136	5.39	.063
Ταχύτητα (μέτρα / δευτερόλεπτο)	0.964 \pm .265	1.097 \pm .303	13.75	.067

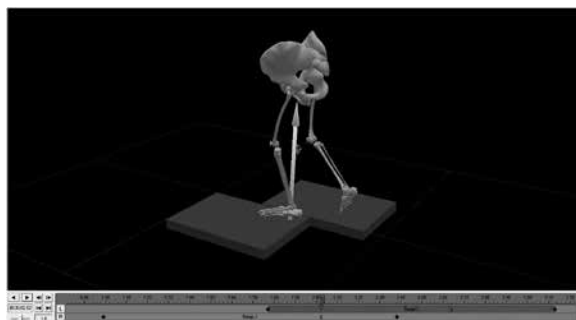
Εικόνα 1. Εργαστήριο Εμβιομηχανικής Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης



Bhatt και Pai²⁶ παρατήρησαν ότι παρόλο που οι ηλικιωμένοι υιοθετούν μια βάρδιση με χαμηλή ταχύτητα και μικρό μήκος βήματος, προκειμένου να εξασφαλίσουν καλύτερη ισορροπία, στην πραγματικότητα η μικρή ταχύτητα βάρδισης οδηγεί σε ευκολότερη διατάραξη της ισορροπίας, η οποία απλά αντισταθμίζεται με το μικρότερο μήκος βήματος. Επομένως, η ικανότητα για γρηγορότερη προώθηση του παρειτικού ποδιού, στην πραγματικότητα είναι ευνοϊκή για την ευστάθεια, καθώς εξασφαλίζει αποτελεσματικότερες αντισταθμιστικές ρυθμιστικές κινήσεις, όταν διαταράσσεται η ισορροπία.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, τίθεται υπό αμφισβήτηση η χρησιμότητα της στρατηγικής που επιστρατεύουν οι ημιπαρειτικοί ασθενείς για να υπερνικήσουν το κινητικό τους έλλειμμα. Πράγματι, οι Teixeira-Salmela, Nadeau, McBride και Olney παρατήρησαν ότι η μειωμένη ταχύτητα βάρδισης, το μειωμένο μήκος διασκελισμού και η αυξημένη διάρκεια διπλής στήριξης

Εικόνα 2. Αναπαράσταση των οστών των κάτω άκρων και της λεκάνης ασθενούς, όπως απεικονίζεται από το λογισμικό του οπτο-ηλεκτρονικού συστήματος αξιολόγησης



σχετίζεται βασικά με το φόβο για πτώση και όχι με την πιθανότητα πτώσης καθεαυτή²⁷.

Συνοψίζοντας, η επίδραση του προγράμματος της άσκησης στα χωρο-χρονικά χαρακτηριστικά της βάρδισης είναι ενδεικτική της βελτίωσης της ευκινησίας, της ισορροπίας και της δύναμης των ασθενών. Αυτό, αποτυπώθηκε επιπλέον και στις δοκιμασίες αξιολόγησης, στις οποίες υποβάλλονταν περιοδικά οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, προκειμένου να καθορισθεί ο βαθμός επιβάρυνσης της άσκησης. Αναδρομική επεξεργασία των επιδόσεων των ασθενών στο TUG test και στη δοκιμασία ανόρθωσης από την καρέκλα, αποκάλυψε σταδιακή βελτίωσή τους στις διαδοχικές μετρήσεις. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, μιας και κάτι τέτοιο δεν περιλαμβανόταν στο σκοπό και στο σχεδιασμό της μελέτης και επομένως δε θα γίνει περαιτέρω αναφορά.

Σε αντίθεση με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισαν διαφορές μεταξύ

των δύο μετρήσεων σε καμιά παράμετρο, πλην του μήκους διασκελισμού στο παρετικό πόδι, το οποίο ήταν αυξημένο στη δεύτερη μέτρηση. Ωστόσο, η διαφορά ήταν οριακά σημαντική και δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη διαφορά στο μήκος βήματος. Πιθανά η εξοικείωση των ασθενών με τη διαδικασία μέτρησης να ευθύνεται για το οριακό αυτό εύρημα.

Σε αντίστοιχη μελέτη, οι Teixeira-Salmela, Nadeau, McBride και Olney²⁷, αναζήτησαν την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης και ενδυνάμωσης στα μηχανικά χαρακτηριστικά βάδισης ασθενών με ΑΕΕ, εννιά τουλάχιστον μήνες μετά το επεισόδιο. Το πρόγραμμά τους, που είχε διάρκεια 10 εβδομάδες με τρεις συνεδρίες ανά εβδομάδα, οδήγησε σε αύξηση της ταχύτητας βάδισης κατά 37.2% και σε επακόλουθη αύξηση της συχνότητας βάδισης και του μήκους βήματος, χωρίς διαφοροποίηση στη διάρκεια διπλής στήριξης. Ωστόσο, στο σχεδιασμό της μελέτης τους δεν υπήρχε περιορισμός στην ταχύτητα βάδισης κατά την τελική μέτρηση, όπως έγινε στην παρούσα μελέτη. Ο αυστηρός σχεδιασμός της παρούσας μελέτης, με τη διατήρηση σταθερής της ταχύτητας βάδισης κατά την αρχική και τελική μέτρηση, ίσως απέτρεψε την ανάδειξη ισχυρότερης επίδρασης του προγράμματος της άσκησης στα υπόλοιπα χωροχρονικά χαρακτηριστικά βάδισης. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα στο σχεδιασμό της μελέτης, η διατήρηση σταθερής της ταχύτητας βάδισης κρίθηκε επιβεβλημένη, καθώς αυτή επηρεάζει το σύνολο των χωρο-χρονικών χαρακτηριστικών βάδισης.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης παρουσίασαν μείωση των χρόνων διπλής στήριξης στο παρετικό και στο υγιές κάτω άκρο, μείωση των χρόνων διασκελισμού και βήματος στο παρετικό άκρο και αύξηση της συχνότητας βήματος του ίδιου ποδιού κατά την τελική μέτρηση. Τα παραπάνω ευρήματα είναι ενδεικτικά της θετικής επίδρασης που είχε η άσκηση στους ασθενείς, οι οποίοι ένιωθαν μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στο να ισορροπούν στο ένα πόδι, ενώ παράλληλα μπορούσαν να αναπτύξουν μεγαλύτερη δύναμη στο παρετικό κάτω άκρο, που τους έδινε τη δυνατότητα να το κινούν ταχύτερα, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη ευστάθεια και μικρότερη δαπάνη ενέργειας κατά τη μετακίνηση.

Περιορισμοί της μελέτης – Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη αποτελεί περιορισμό στη γενίκευση των αποτελεσμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ, δεδομένης και της μεγάλης ετερογένειας στην κλινική εικόνα της νόσου. Ωστόσο, η θέσπιση αυστηρών κριτηρίων ένταξης, ως προς την κλινική εικόνα των ασθενών και ως προς τη διάρκεια από το επεισόδιο, σε συνδυασμό με το μικρό πλήθος της περιφέρειας που απευθύνεται στο Γ.Ν. Κομοτηνής, ευθύνονται

για τον μικρό αυτό αριθμό. Η μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, θα μπορούσε ενδεχομένως να ενισχύσει τη δύναμη της στατιστικής σημαντικότητας των αποτελεσμάτων. Εξάλλου, η εφαρμογή του σχεδιασμού σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική ή στελεχειαία συνδρομή ή σε ασθενείς με βαρύτερη ημισφαιρική σημειολογία, θα ήταν χρήσιμη για τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που κρύβονται πίσω από τις αλλαγές στα χωρο-χρονικά χαρακτηριστικά της βάδισης των ασθενών με ΑΕΕ, χρησιμη θα ήταν η ταυτόχρονη παράθεση των ευρημάτων από την κλινική εξέταση των ασθενών (σπαστικότητα, αδυναμία, κλινικά χαρακτηριστικά βάδισης, κ.λπ.). Σημαντική, τέλος, θα ήταν και η επαναξιολόγηση των ασθενών λίγους μήνες μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος, για την αναζήτηση του βαθμού που τα αποτελέσματα αυτά διαρκούν σε βάθος χρόνου.

Βιβλιογραφία

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. "Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: update: a report from the American Heart Association." *Circulation*; 131(4): e29-322, 2015.
2. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. "The Lifetime Risk of Stroke. Estimates From the Framingham Study." *Stroke*; 37(2): 345-5, 2006.
3. Vasiliadis AV, Zikić M. "Current status of stroke epidemiology in Greece: A panorama." *Neurol Neurochir Pol*; 48(6): 449-57, 2014.
4. Gioldasis G, Talelli P, Chroni E, Daouli J, Papapetropoulos T, Ellul J. "In-hospital direct cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Greece." *Acta Neurol Scand*; 118(4): 268-74, 2008.
5. Vasiliadis AV. "Stroke rehabilitation: demographic profile and rehabilitation therapy costs of outpatients with stroke in Greece." *Int J Public Health Epidemiol*; 2 (1): 42-9, 2013.
6. «Ενιαίος Κανονισμός Παροχών Υγείας (Ε.Κ.Π.Υ.) του Εθνικού Οργανισμού Παροχών Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ)». *Εφημερίς της κυβέρνησης της ελληνικής δημοκρατίας*, ΦΕΚ: 2133 - 11/4/2012, τεύχος 2, 2011.
7. Lee KB, Lim SH, Kim KH, Kim KJ, Kim YR, Chang WN, Yeom JW, Kim YD, Hwang BY. "Six-month functional recovery of stroke patients: a multi-time-point study." *Int J Rehabil Res*; 38(2): 173-80, 2015.
8. Kwakkel G, Kollen BJ, Wagenaar RC. "Long term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomised trial." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*; 72(4): 473-9, 2001.

9. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. "Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories." *Restor Neurol Neurosci.*; 22(3-5): 281-99, 2004.
10. Hornnes N, Larsen K, Boysen G. "Little change of modifiable risk factors 1 year after stroke: a pilot study." *Int J Stroke*; 5(3): 157-62, 2010.
11. Michael KM, Allen JK, Macko RF. "Reduced Ambulatory Activity After Stroke: The Role of Balance, Gait, and Cardiovascular Fitness." *Arch Phys Med Rehabil*; 86(8): 1552-6, 2005.
12. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, MacKay-Lyons M, Macko RF, Mead GE, Roth EJ. "Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors." *Stroke*; 45(8): 2532-53, 2014.
13. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. "ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription." 8th Ed, Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
14. Rikli RE, Jones CJ. "Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years." *Gerontologist*; 53(2): 255-67, 2013.
15. Collins K, Rooney BL, Smalley KJ, Havens S. "Functional fitness, disease and independence in community-dwelling older adults in western Wisconsin." *WMJ*; 103(1): 42-8, 2004.
16. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. "Six minute walking distance in healthy elderly subjects." *Eur Respir J.*; 14(2): 270-4, 1999.
17. Bennell K, Dobson F, Hinman R. "Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task." *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63 Suppl 11: S350-70, 2011.
18. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. "A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults." (abstract). *Res Q Exerc Sport.*; 70(2): 113-9, 1999.
19. Jones CJ, Rikli RE, Max J, Noffal G. "The reliability and validity of a chair sit-and-reach test as a measure of hamstring flexibility in older adults." (abstract). *Res Q Exerc Sport.*; 69(4): 338-43, 1998.
20. Shiu CH, Ng SS, Kwong PW, Liu TW, Tam EW, Fong SS. "The Timed 360° Turn Test for Assessing People with Chronic Stroke." *Arch Phys Med Rehabil.*; pii: S0003-9993(15) 01478-1, 2015.
21. Flansbjerg UB, Blom J, Brogaard C. "The reproducibility of Berg Balance Scale and the Single-leg Stance in chronic stroke and the relationship between the two tests." *PM R.*; 4(3): 165-70, 2011.
22. Roth EJ, Merbitz C, Mroczek K, Dugan SA, Suh WW. "Hemiplegic gait. Relationships Between Walking Speed and Other Temporal Parameters." *Am J Phys Med Rehabil.*; 76(2): 128-33, 1997.
23. Onley SJ, Richards C. "Hemiparetic gait following stroke. Part I: Characteristics." *Gait and Posture*; 4(2): 136-48, 1996.
24. Chamberlin ME, Fulwider BD, Sanders SL, Medeiros JM. "Does Fear of Falling Influence Spatial and Temporal Gait Parameters in Elderly Persons Beyond Changes Associated With Normal Aging?" *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*; 60(9): 1163-7, 2005.
25. Maki BE. "Gait Changes in Older Adults: Predictors of Falls or Indicators of Fear" *J Am Geriatr Soc*; 45 (3): 313-20, 1997.
26. Espy DD, Yang F, Bhatt T, Pai YC. "Independent influence of gait speed and step length on stability and fall risk." *Gait Posture*; 32(3): 378-82, 2010
27. Teixeira-Salmela LF, Nadeau S, McBride I, Olney SJ. "Effects of muscle strengthening and physical conditioning training on temporal, kinematic and kinetic variables during gait in chronic stroke survivors" *J Rehab Med.*; 3: 53-60, 2001.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Παπαγεωργίου Ε.¹, Καργιώτης Ο.¹, Σαφούρης Α.^{1,2}, Μαγκούφης Γ.¹, Λατινιώτη Χ.^{1,2}, Ανδρικοπούλου Α.¹, Ζόμπολα Χ.², Σταμπουλής Ε.¹, Τσιβγούλης Γ.²

¹ Μονάδα αυξημένης φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς, Ελλάδα

² Β' Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικών», Πειραιάς, Ελλάδα

Περίληψη

Οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (intracerebral hemorrhage, ICH) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολισμού (VTE). Η πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των κάτω άκρων (DVT) και της επακόλουθης πνευμονικής εμβολής (PE) μετά από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία είναι μεγάλης σημασίας, καθώς οι συγκεκριμένες επιπλοκές αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η διαλείπουσα πνευματική συμπίεση των κάτω άκρων και η έγκαιρη έναρξη αγωγής με μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη, μετά τη τεκμηρίωση της διακοπής της αιμορραγίας, αποτελούν καλά μελετημένες και αποτελεσματικές προληπτικές παρεμβάσεις. Η πρόληψη –ακόμα και αμέσως μετά του πρώτου 24ώρου– έναρξη χαμηλών δόσεων αντιπηκτικής αγωγή είναι ασφαλής και δε φαίνεται να σχετίζεται με επέκταση του ενδοεγκεφαλικού αιματώματος. Στο παρόν άρθρο επιχειρούμε την ανασκόπηση των σύγχρονων δεδομένων σχετικά με την πρόληψη των θρομβώσεων μετά από αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Λέξεις ευρετηρίου: Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, αντιπηκτική αγωγή

MANAGEMENT OF THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Papageorgiou E.¹, Kargiotis O.¹, Safouris A.^{1,2}, Magoufis G.¹, Liantinioti C.^{1,2}, Andrikopoulou A.¹, Zompola C.², Stampoulis E.¹, Tsigoulis G.²

¹ Acute Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

² Second Department of Neurology, National & Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece

Abstract

Patients with intracerebral hemorrhage (ICH) are at increased risk for venous thromboembolism. After spontaneous intracranial hemorrhage, lower limb deep vein thrombosis and subsequent pulmonary embolism increase the morbidity and mortality and their prevention is of substantial importance. Pneumatic intermittent lower limb compression and early introduction of unfractionated or low molecular weight heparin, after cessation of bleeding, are well studied and efficient preventive treatment options. Low dose anticoagulation is safe and is not linked to hematoma expansion, even when initiated immediately after the first 24 hours following symptom onset. In this narrative review, we will outline the currently available data regarding the management of thromboprophylaxis following spontaneous ICH.

Key words: Intracranial hemorrhage, venous thromboembolism, pulmonary embolism, anticoagulation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ICH) αποτελεί συχνό αίτιο θανάτου και αναπηρίας με ετήσια επίπτωση 24,6/100.000 άτομα. Η επίπτωσή της είναι σημαντικά υψηλότερη στους Ασιάτες (51,8/100.000 αν-

θρωπο-έτη) καθώς και στους Αμερικανούς αφρικανικής καταγωγής, και αυξάνει με την προχωρημένη ηλικία (1). Η θνητότητα της υπερβαίνει το 40% τον πρώτο μήνα, ενώ φτάνει το 60% το πρώτο έτος. Ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των θανάτων συμβαίνουν εντός του πρώτου 48ώρου (2). Τουλάχιστον 75% όσων επιβιώνουν

παραμένουν λειτουργικά εξαρτημένοι στους 6 μήνες, ενώ οι μισοί εξ αυτών έχουν βαριά υπολειμματική αναπηρία (3). Οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου, που αφορούν μέχρι και το 50% των ασθενών, είναι η προχωρημένη ηλικία και η αρτηριακή υπέρταση (4). Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιάσουμε τα δεδομένα που αφορούν στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE), που αποτελούν συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και παράγοντες κινδύνου

Οι ασθενείς με οξεία νευρολογικά συμβάματα καθώς και όσοι υποβάλλονται σε μείζονες νευροχειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και επακόλουθης πνευμονικής εμβολής. Τα αναφερόμενα ποσοστά των ανωτέρω επιπλοκών στις διάφορες μελέτες παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση. Η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) κυμαίνεται από 1% έως 10% (συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών ασθενών), ενώ η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής από 0,5%-1,6% (5,6,7,8,9). Εκτιμάται ότι, χωρίς προληπτικά μέτρα, οι ασθενείς με ΑΕΕ που παρουσιάζουν σοβαρό κινητικό έλλειμμα, θα εμφανίσουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή σε ποσοστό 53% και 16% αντιστοίχως (10). Στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις το ποσοστό φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών (VTE) είναι ακόμα μεγαλύτερο, περίπου 16%-25%, η δε εμφάνιση πνευμονικής εμβολής συσχετίζεται με 60% θνητότητα (11,12). Η παρατεταμένη ακινησία, που καθορίζεται από τη βαρύτητα του νευρολογικού ελλείμματος, αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές, και μάλιστα, σε ασθενείς με υπολειπόμενη πάρεση κάτω άκρων χωρίς μέτρα θρομβοπροφύλαξης, οι καθιερωμένες διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να αναδείξουν ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μέχρι και στο 75% των περιπτώσεων (5).

Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες ομάδων ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η επίπτωση της συμπτωματικής, κλινικά διαγνωσθείσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης υπολογίζεται στο 2%-15% των περιπτώσεων (5, 9, 13-15), ενώ η επίπτωση της ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι σημαντικά υψηλότερη φθάνοντας μέχρι το 40% (14, 16). Ειδικά σε προοπτικές μελέτες κοόρτης με μικρότερο αριθμό ασθενών που συμπεριέλαβαν αμιγώς Ασιατικούς πληθυσμούς τα ποσοστά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι εντυπωσιακά. Στη μελέτη του Kawase και συν, από τους 81 συνολικά Ιάπωνες ασθενείς το 21% διαγνώσθηκε με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση σε

χρονικό διάστημα 14 ημερών από την εισαγωγή τους. Ωστόσο κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή (17). Σε παρόμοια μελέτη από την Ιαπωνία η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ 52 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανήλθε στο 40,4% αυτών (14).

Η πνευμονική εμβολή εμφανίζει το 1%-5% των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά την αιμορραγία και συχνά χωρίς προηγηθείσα, κλινικά εμφανή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (9, 13-14, 17-20). Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το 5% των θανάτων μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ενώ τα έμβολα που την προκαλούν προέρχονται από τα κάτω άκρα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιπτώσεων (21, 22).

Είναι γνωστό ότι μεταξύ των ασθενών με ΑΕΕ, οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής έναντι αυτών με ισχαιμικό ΑΕΕ (23), πιθανότατα εξαιτίας της λιγότερο επιθετικής αντιθρομβωτικής αγωγής και των βαρύτερων κινητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (24). Η ανάληψη μιας μεγάλης εθνικής νοσοκομειακής βάσης δεδομένων με 1.606.000 περιπτώσεις ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ανέδειξε ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών 1,93%, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης 1,37% και πνευμονικής εμβολής 0,68% (9). Στη μελέτη FAST (Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke) η επίπτωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής ήταν αντιστοίχως 3% και 1% (25).

Το 80% των περιστατικών εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης παρουσιάζονται μεταξύ δεύτερης και δέκατης μέρας μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (7). Στους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο, η πλήρη πάρεση (πληγία) στο/α κάτω άκρο/α, η βαθμολογία στην κλίμακα NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) >12, ο μεγάλος όγκος αιματώματος και η λοβώδης εντόπισή του, η παχυσαρκία, ο καρκίνος, οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας, η ορμονοθεραπεία και η παρατεταμένη ακινητοποίηση (14-15, 17, 20, 23). Υπάρχουν διαθέσιμες 3 προγνωστικές κλινικές κλίμακες που έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ο προγνωστικός δείκτης Padua (Πίνακας 1) αξιολογήθηκε σε δείγμα 1180 ασθενών νοσηλευόμενων σε παθολογική κλινική, οι περισσότεροι εκ των οποίων νοσούσαν από καρκίνο, ενώ το ποσοστό των ασθενών με ΑΕΕ ήταν μικρότερο του 5%. Οι ασθενείς, οι οποίοι δε λάμβαναν ειδική προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για με βάση το διαχωριστικό όριο των 4 βαθμών στην ανώτερη κλίμακα. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι μόνο το 0,3% των ασθενών χαμηλού κινδύνου εμφάνισαν φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Πίνακας 1. Η προγνωστική κλίμακα Padua για την εκτίμηση κινδύνου εκδήλωσης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε νοσηλεύόμενους ασθενείς (υψηλός κίνδυνος ≥ 4).

Κλινικά δεδομένα	Βαθμοί
Ενεργός κακοήθεια	3
Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής	3
Περιορισμένη κινητικότητα (για ≥ 3 ημέρες)	3
Διαταραχή παραγόντων πήξης	3
Πρόσφατος τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση (< 1 μήνας)	2
Ηλικία (≥ 70 έτη)	1
Καρδιακή και/ή αναπνευστική ανεπάρκεια	1
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό ΑΕΕ	1
Οξεία ροίμωξη και/ή αυτοάνοσος ρευματοπάθεια	1
Παχυσαρκία (BMI ≥ 30)	1
Συνεχιζόμενη ορμονική αγωγή	1
Μέγιστη βαθμολογία	20

συγκριτικά με το 11% των ασθενών υψηλού κινδύνου. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η προφυλακτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών στο 2,2% (26). Είναι σημαντικό, ότι σύμφωνα με την προγνωστική αυτή κλίμακα, όλοι οι ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και περιορισμένη κινητικότητα κατηγοριοποιούνται ως αυξημένου θρομβοεμβολικού κινδύνου. Από τις άλλες δύο προγνωστικές κλίμακες, η κλίμακα Rogers εφαρμόζεται μόνο σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, ενώ το μοντέλο εκτίμησης του Caprini (Πίνακας 2), αν και έχει επίσης εκπονηθεί μετά από στατιστική επεξεργασία δείγματος μετεγχειρητικών ασθενών, φαίνεται απλό και δυναμικά εφαρμόσιμο και σε άλλες ομάδες ασθενών, με τους πάσχοντες από ΑΕΕ να κατατάσσονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου (27-29).

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που σχετίζεται με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση συμπυκνωμένων συμπλεγμάτων προθρομβίνης (PCCs), φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa) και βιταμίνης K, με στόχο την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης (30). Ωστόσο, οι θεραπευτικοί αυτοί χειρισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Μια μετα-ανάλυση 27 μελετών με 1032 ασθενείς που έλαβαν επείγοντως PCC ανέδειξε 1,8% (95% Όρια Εμπιστοσύνης 1.0-3.0) επίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους ασθενείς που έλαβαν PCCs με 4 παράγοντες, έναντι 0,7% στους ασθενείς που ήταν υπό αγωγή με PCCs 3 παραγόντων (31). Η αναδρομική ανάλυση 54 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που αντιμετωπίστηκαν με rFVIIa ανέφερε ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών της

τάξης του 5%, ωστόσο η πρωτοβουλία για διαγνωστική διερεύνηση βασιζόταν μόνο στην κλινική υποψία, μιας και οι ασθενείς δεν ελέγχονταν συστηματικά για φλεβικές θρομβώσεις (32). Αντιθέτως η μελέτη FAST που εξέταζε την επίδραση της χορήγησης rFVIIa σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αντιπηκτική αγωγή διαπίστωσε παρόμοια ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής (3% και 1% αντιστοίχως) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και rFVIIa (25). Προφανώς τα προαναφερθέντα στοιχεία δε στοχεύουν στην αποτροπή της εφαρμογής θεραπείας αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία οφειλόμενη στα αντιπηκτικά, η οποία μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια για τη ζωή των ασθενών (32).

Οι γιατροί που διαχειρίζονται ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία συνήθως υιοθετούν μια λιγότερο επιθετική προσέγγιση αναφορικά με την προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή, φοβούμενοι την πιθανή επέκταση του ενδοεγκεφαλικού αιματώματος. Πράγματι, η μετα-ανάλυση 218 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανέδειξε κάποιου βαθμού επέκταση του αιματώματος στο 72,9% των περιπτώσεων και συσχέτιση του βαθμού επέκτασης με τη θνητότητα και το τελικό κλινικό αποτέλεσμα (33). Συνεπώς πριν την έναρξη της φαρμακευτικής προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της σταθεροποίησης του όγκου του αιματώματος και της διακοπής της ενεργούς αιμορραγίας.

Κατευθυντήριες οδηγίες προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Από το 2007 οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμε-

Πίνακας 2. Κλίμακα εκτίμησης κινδύνου πνευμονικής εμβολής κατά CAPRINI:Πολύ χαμηλός κίνδυνος ≤ 1 , Χαμηλός κίνδυνος = 2, Μέτριος κίνδυνος = 3-4, Υψηλός κίνδυνος ≥ 5

Κλινικά δεδομένα	Βαθμοί
Ηλικία 41-60	1
Ηλικία 61-74	2
Ηλικία ≥ 75	3
Ελάσσων χειρουργική επέμβαση	1
Αρθροσκοπική επέμβαση	2
Μείζων ανοιχτή χειρ/κή επέμβαση (>45min)	2
Λαπαροσκοπική χειρ/κή επέμβαση (>45min)	2
Εκλεκτική αρθροπλαστική	5
BMI > 25kg/m ²	1
Οίδημα κάτω άκρων	1
Κιρσοί κάτω άκρων	1
Κύηση ή λοχεία	1
Ιστορικό αυτόματης αποβολής	1
Χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών	1
Πρόσφατη σήψη (< 1μήνας)	1
Αποφρακτική πνευμονοπάθεια	1
Πρόσφατη πνευμονία (< 1μήνας)	1
Διαταραχή αναπνευστικών λειτουργικών δοκιμασιών	1
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	1
Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια	1
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	1
Κλινήρης	1
Κλινήρης (>72ώρες)	2
Καρκίνος	2
Ακιντοποίηση άκρου σε γύψο/νάρθηκα	2
Κεντρικός Φλεβικός καθετήρας	2
Πρόσφατη φλεβική θρομβοεμβολή	3
Μετάλλαξη παράγοντα V (Leiden)	3
Αντιπηκτικό του ήλικου	3
Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης	3
Ομοκυστεϊναιμία	3
Θρομβοπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη (HIT)	3
Άλλη συγγενής ή επίκτητη θρομβοφιλική διαταραχή	3
Πρόσφατο ΑΕΕ (<1 μήνας)	5
Κάταγμα κάτω άκρου	5
Πρόσφατη τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού (<1 μήνα)	5
Μέγιστη βαθμολογία	60-65

ρικών Εταιρίας Καρδιολογίας/Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων (AHA/ASA, American Heart/Stroke Association) συνιστούν χαμηλής δοσολογίας μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία για την πρόληψη των θρομβωτικών επιπλοκών (34). Η αρχική ασθενής αυτή σύσταση (οδηγία τάξης IIb, επιπέδου βεβαιότητας B) πρότεινε τη χρήση αντιπηκτικής σε ασθενείς με ημιπληγία μετά την επιβεβαίωση της διακοπής της αιμορραγίας, αλλά όχι πριν την 3^η-4^η μέρα από την έναρξή της. Για τους λοιπούς ασθενείς με ημιπάρεση ή ημιπληγία συστήνεται η χρήση διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης των κάτω άκρων (IPC) (οδηγία τάξης I, επιπέδου βεβαιότητας B). Το 2015, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες διατήρησαν την ισχυρή σύσταση της IPC (οδηγία τάξης I, επιπέδου βεβαιότητας A) και συνέστησαν την αποφυγή χρήσης καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης (οδηγία τάξης III, επιπέδου βεβαιότητας A). Επιπλέον, η νέα σύσταση για αντιπηκτική αγωγή σε χαμηλή δόση επιτρέπει πλέον την πρωιμότερη έναρξη προφυλακτικής αγωγής, ακόμα και τη δεύτερη ημέρα μετά την έναρξη της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, εφόσον όμως έχει επιβεβαιωθεί η μη επέκταση του αιματώματος (οδηγία τάξης IIb, επιπέδου βεβαιότητας B) (30). Παρά τις ανωτέρω κατευθυντήριες οδηγίες, μια πρόσφατη μελέτη καταδεικνύει τη χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής σε <20% των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (5395 από τους 32690) μετά το πρώτο 24ωρο των συμπτωμάτων, ενώ σχεδόν οι μισοί εξ αυτών λαμβάνουν θεραπεία εντός των πρώτων 48 ωρών (35).

Εξάλλου, και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της European Stroke Organization (ESO) για την αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας περιλαμβάνουν ισχυρή σύσταση για τη χρήση IPC σε ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα και απορρίπτουν τη χρήση καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης. Όσον αφορά τη χρήση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UH), τονίζουν ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα. Έτσι, η σύσταση για την προφυλακτική χρήση της UH είναι ασθενής (36). Αντιθέτως, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ιαπωνία υποστηρίζουν σαφώς την προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή σε χαμηλή δοσολογία (37). Το American College of Physicians και το American College of Chest Physicians συστήνουν επίσης τη χρήση φαρμακευτικής προφύλαξης κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και απορρίπτουν την εφαρμογή καλτσών διαβαθμιζόμενης συμπίεσης (38, 39). Αντιθέτως, οι αρχές του Ηνωμένου Βασιλείου και της Αυστραλίας δεν υποστηρίζουν την προφυλακτική δόση UFH ή LMWH σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (40,41). Η περιορισμένη συμφωνία μεταξύ των διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών προκύπτει σε μεγάλο βαθμό από την απουσία μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένων μελετών για τη φαρμακευτική προληπτική αντιθρομβωτική αγωγή στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Μελέτες για μη φαρμακευτικά μέτρα πρόληψης θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, η χρήση των IPC στη γαστροκνημία μελετήθηκε με επιτυχία ως μη φαρμακευτική αντιθρομβωτική προσέγγιση σε μετεγχειρητικούς και σε νοσηλευόμενους καρκινοπαθείς ή μη ασθενείς (42-44), ενώ μερικά χρόνια αργότερα, η ίδια προσέγγιση ακολούθηθηκε σε νευροχειρουργικούς ασθενείς, με εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (45,46). Σε μεταγενέστερη μελέτη ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ, οι συσκευές διαβαθμιζόμενης πνευματικής συμπίεσης (ICP) σε συνδυασμό με ηπαρίνη και ελαστικές κάλτσες οδήγησαν σε σημαντική μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (47).

Η πρώτη ισχυρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της IPC στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προήλθε από την τυχαιοποιημένη μελέτη του Lacut με δείγμα 151 ασθενών, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR, relative risk reduction) κατά 29% στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν ελαστικές κάλτσες (ES) σε συνδυασμό με IPC έναντι της ομάδας ασθενών που χρησιμοποίησαν μόνο ελαστικές κάλτσες. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ασυμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση είχε σημαντικά αυξημένη επίπτωση της τάξης του 15,9% στις 10 ημέρες στην ομάδα με μόνο ελαστικές κάλτσες (48). Εξάλλου, στη διπλά-τυπλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III CLOTS 3, η ανάλυση της υποομάδας που περιλάμβανε 376 ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ανέδειξε απόλυτη μείωση του κινδύνου της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης κατά 10% με την χρήση IPC (49).

Αντιθέτως, οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης δε φαίνεται να προσφέρουν σημαντική προστασία κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης στους ασθενείς με ΑΕΕ. Στη διπλά-τυπλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III CLOTS 1 η απόλυτη μείωση του κινδύνου για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ήταν μη στατιστικώς σημαντική (0,5%) στους ασθενείς με ελαστικές κάλτσες και συνοδεύονταν από σημαντικές τοπικές επιπλοκές, όπως έλκη, φυσαλίδες, λύση της συνέχειας του δέρματος και δερματική νέκρωση στο 5% των ασθενών (7). Ωστόσο, στη μελέτη CLOTS 2 με παρόμοιο σχεδιασμό που περιλάμβανε 3114 ασθενείς με ΑΕΕ, οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης μέχρι το μηρό ήταν πιο αποτελεσματικές από αυτές κάτωθεν του γόνατος, με απόλυτη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 2,5% (51). Έτσι η IPC θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα μετά την ICH, ενώ οι κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης πρέπει να αποφεύγονται. Επί μη διαθέσιμης IPC, οι μεγάλης μήκους κάλτσες διαβαθμιζόμενης συμπίεσης θα μπορούσαν να είναι μια εναλλακτική επιλογή, τουλάχιστον μέχρι την ασφαλή έναρξη αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Μελέτες για την αντιθρομβωτική προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Η χαμηλή δόση UH αρχικά και αργότερα και οι LMWHs μελετήθηκαν ως μέσα πρόληψης θρομβώσεων των κάτω άκρων μετά από ΑΕΕ από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 (52). Στις πρώτες αυτές μελέτες η διάκριση μεταξύ ισχαιμικού-αιμορραγικού ΑΕΕ μπορούσε να γίνει μόνο μετά από νεκροτομή. Σε μία τέτοια μελέτη με 305 ασθενείς, η απόλυτη μείωση του κινδύνου για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ήταν της τάξης του 50%, ενώ η θνητότητα στην ομάδα της ηπαρίνης ήταν σημαντικά μειωμένη. Παρόμοια, μειωμένο ήταν και το ποσοστό νεκροτομικής ανεύρεσης πνευμονικής εμβολής στους θανάτους από ΑΕΕ που είχαν λάβει αγωγή με ηπαρίνη. Αιμορραγικό ΑΕΕ διαπιστώθηκε στο 9,9% αυτών που απεβίωσαν, με ίση κατανομή μεταξύ των δύο ομάδων (53). Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν μία απόλυτη μείωση της τάξης του 26%-30% της επίπτωσης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ υπό αγωγή με διάφορες LMWHs έναντι του placebo (54,55). Επιπλέον, πάλι σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ, οι LMWHs συγκρίθηκαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες με την UH και αποδείχθηκαν ανώτερες ή τουλάχιστον ισοδύναμης αποτελεσματικότητας για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (56,57). Η μεγαλύτερη από τις μελέτες αυτές, η μελέτη PREVAIL (διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III), συμπεριέλαβε 1462 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν υποδόρια αγωγή είτε με 40mg ενοξαπαρίνης εφάπαξ ημερησίως είτε με 5000 μονάδες UH δις ημερησίως και ανέδειξε μείωση του κινδύνου για φλεβικές θρομβώσεις κατά 43% με την ενοξαπαρίνη ($p=0.0001$), χωρίς αύξηση στην επίπτωση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (58). Προφανώς, η φαρμακευτική προφυλακτική αντιθρομβωτική αγωγή έχει απόλυτη ένδειξη μετά από ισχαιμικό ΑΕΕ εφόσον δεν υπάρχει άλλη αντένδειξη για τη χρήση της, ενώ στις περιπτώσεις με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις με βάση αυτή τη μελέτη.

Αποκλειστικά σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα με λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτών συμφωνούν ως προς την ασφάλεια της πρώιμης φαρμακευτικής αντιθρομβωτικής αγωγής, ενώ τα δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα ποικίλουν. Η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η ηπαρίνη δεν προσέφερε σημαντική προστασία κατά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αλλά δεν αύξανε ούτε τον κίνδυνο αιμορραγίας (59). Τα αποτελέσματά της ενσωματώθηκαν σε αυτά μίας μεταγενέστερης τυχαιοποιημένης μελέτης, στην οποία μία επιπλέον ομάδα 22 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έλαβε πολύ πρώιμη προφύλαξη με ηπαρίνη. Έτσι δημιουργήθηκαν 3 ομάδες ασθενών με υποδόρια λήψη πολύ πρώιμης, πρώιμης και όψιμης αγωγής με ηπαρίνη (3x5000IU ημερησίως) κατά

τις ημέρες 2, 4 και 10 αντιστοίχως. Στην ομάδα της πολύ πρώιμης αγωγής υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού της πνευμονικής εμβολής χωρίς αιμορραγικές επιπλοκές και μη στατιστικά σημαντική μείωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (60).

Η πρώτη περιγραφή της χρήσης LMWH στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία έγινε από τον Kleindienst και συν, ο οποίος έθεσε σε προφυλακτική σεροπαρίνη εντός 24ώρου μετεγχειρητικά όλους τους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και διαπίστωσε ασφάλεια (0% επέκταση αιματώματος) και αποτελεσματικότητα (ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής 0,2% και 0,1% αντιστοίχως) (61). Αργότερα, μια αναδρομική μελέτη 232 ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που έλαβαν χαμηλή δόση (20mg) υποδόριας ενοξαπαρίνης εντός 48ώρου ανέδειξε παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και επέκτασης της αιμορραγίας με την ομάδα ελέγχου, αλλά και πολύ χαμηλά ποσοστά φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και στις δύο ομάδες (62). Ακολούθησαν μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη 200 ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική προφύλαξη και ελαστικές κάλτσες και συγκρίθηκαν με 258 ασθενείς με ελαστικές κάλτσες μόνο (63), μία τυχαιοποιημένη μελέτη 75 ασθενών υπό 40mg ενοξαπαρίνης εντός 48ώρου ή υπό ελαστικές κάλτσες (18), δύο ακόμα προοπτικές μελέτες κοόρτης (15, 64) και μία αναδρομική μελέτη (65) που κατέδειξαν την ασφάλεια της πρώιμης φαρμακευτικής προφύλαξης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Η μόνη διαθέσιμη μετα-ανάλυση στο θέμα αυτό περιέλαβε 4 μελέτες (δύο τυχαιοποιημένες και δύο μη τυχαιοποιημένες) (18, 60, 62, 63) με συνολικό αριθμό 1000 ασθενών και ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση της πνευμονικής εμβολής με χαμηλής δοσολογίας αντιπηκτική αγωγή (1,7% έναντι 2,9%, σχετική ελάττωση κινδύνου 67%; $p=0,01$), με παρόμοια ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (4,2% έναντι 3,3%, $p=0,36$) και επέκτασης του αιματώματος (8% έναντι 4%, $p=0,45$), καθώς και μία μη στατιστικά σημαντική μείωση στη θνητότητα (16,1% έναντι 20,9%, σχετική ελάττωση κινδύνου; $p=0,07$). Σε όλες τις ανωτέρω μελέτες η έναρξη της αγωγής με UH ή LMWH έγινε εντός 1-6 ημερών από την εγκατάσταση της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (66).

Ο ρόλος της πρώιμης κινητοποίησης και ενυδάτωσης

Η πρώιμη κινητοποίηση και η ενυδάτωση αποτελούν συντηρητικές μεθόδους πρόληψης των φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η αφυδάτωση πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές στους ασθενείς με ΑΕΕ ανάλογα με τις τιμές ωσμωτικότητας του ορού (67). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA για την αντιμετώπιση της αυτόματης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ταυτίζονται με αυτές για

το ισχαιμικό ΑΕΕ, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα διόρθωσης της υποβολημίας με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού (Οδηγία Τάξης Ι, Επιπέδου Βεβαιότητας C) (28, 68).

Η πρώιμη κινητοποίηση θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με ΑΕΕ καθώς προλαμβάνει επιπλοκές όπως οι λοιμώξεις και οι θρομβώσεις, ενώ επιταχύνει την φυσική αποκατάσταση ενισχύοντας την πλαστικότητα του εγκεφάλου (69-71). Ωστόσο, ασαφής παραμένει η ακριβής χρονική στιγμή της έναρξής της. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 3 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με 159 ασθενείς έδειξε ότι η έναρξη της κινητοποίησης εντός 24ώρου έναντι 48ώρου συσχετίζεται με οριακή αύξηση στη θνησιμότητα ($p=0,06$), χωρίς διαφορά για τις άλλες επιπλοκές ή την τελική έκβαση. Ωστόσο, η πρωιμότερη μεταφορά των ασθενών σε κέντρα αποκατάστασης επιτάχυνε την αποκατάστασή τους και ευόδωσε την επίτευξη λειτουργικής αυτονομίας (72). Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (AVERT) με 2104 ασθενείς (258 με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία) ανέδειξε πτωχό λειτουργικό αποτέλεσμα στην ομάδα της πρώιμης (εντός 24ώρου) κινητοποίησης, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στη θνητότητα και στις σοβαρές επιπλοκές, ενώ από την ανάλυση υποομάδων προέκυψε ότι ειδικά η ομάδα των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που κινητοποιήθηκαν πρώιμα είχε πτωχότερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες και αυξημένη θνησιμότητα (73). Ως εκ τούτου η πολύ πρώιμη (εντός 24ώρου) κινητοποίηση των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία θα πρέπει να αποφεύγεται, ενώ η εφαρμογή των συνεδριών της φυσικής αποκατάστασης θα πρέπει να γίνεται με προοδευτικά αυξανόμενη ένταση.

Διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής

Πριν την εφαρμογή της υπερηχογραφίας η διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης βασίζεται στη φλεβογραφία, η οποία δύναται να απεικονίσει λεπτομερώς ακόμα και τις περιφερικότερες φλέβες. Φαίνεται ότι η υπερηχογραφία, που έχει πλέον αντικαταστήσει τη φλεβογραφία, παρουσιάζει μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία στη διάγνωση της εγγύς σε σχέση με την περιφερική φλεβική θρόμβωση, ευαισθησία που εξαρτάται από το χρησιμοποιηθέν πρωτόκολλο (74). Ωστόσο, στα χέρια ενός έμπειρου εξεταστή, το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών υπερηχογραφημάτων για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης υπολογίζεται στο 0,5% (75). Τα δ-διμερή (D-dimers) είναι πολύ χρήσιμα για τον αποκλεισμό της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ιδίως όταν ορίζεται ως κατώτερο το όριο των 0,5mg/L, οδηγώντας σε ευαισθησία της τάξης του 100% αλλά με ειδικότητα μόνο 46,2 % σε ασθενείς με ΑΕΕ (76).

Η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής συχνά απαιτεί

ισχυρή κλινική υποψία. Η διαγνωστική εξέταση εκλογής είναι η αξονική αγγειογραφία θώρακος (CTPA), ενώ, σε περιπτώσεις που αυτή αντενδείκνυται, μπορεί να χρησιμοποιηθούν το σπινθηρογράφημα αερισμού πνευμόνων και έμμεσοι δείκτες από την υπερηχογραφία καρδίας, που θα αναδείξει υπερφόρτωση δεξιάς κοιλίας, και από το υπερηχογραφικό Doppler των κάτω άκρων, μιας και το 70% των ασθενών με πνευμονική εμβολή έχουν και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (77). Από τις διάφορες προγνωστικές κλίμακες που έχουν χρησιμοποιηθεί, η τροποποιημένη κλίμακα του Wells δύναται να διαχωρίσει με αξιοπιστία την πιθανή από την μη πιθανή πνευμονική εμβολή και, σε συνδυασμό με τις τιμές των D-Dimers <0,5μg/ml, θεωρείται ότι έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value) της τάξης του 99.5% (78). Η κλίμακα αυτή λαμβάνει υπόψη παραμέτρους όπως τα κλινικά συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, την καρδιακή συχνότητα, τη διάρκεια της ακινητοποίησης και το ιστορικό προηγούμενης φλεβοθρόμβωσης (79). Όσον αφορά τα D-Dimers, σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής υποψίας για πνευμονική εμβολή, η ανεύρεση φυσιολογικών τιμών αποκλείει τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, ενώ οι αυξημένες τιμές καθιστούν αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση με CTPA (77).

Αντιμετώπιση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Παρά την ενδεδειγμένη προφυλακτική αγωγή, ένα ποσοστό των ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μπορεί να εμφανίσει φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές με συνέπεια να προκύψουν δύσκολα θεραπευτικά διλήμματα για το θεράποντα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA συνιστούν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή ή τοποθέτηση φίλτρου στην Κάτω Κοίλη Φλέβα (IVC) (οδηγία τάξης IIa, επιπέδου βεβαιότητας C), ενώ η επιλογή μεταξύ των δύο πρέπει να γίνεται με βάση το χρονικό διάστημα που μεσολήβησε από την έναρξη της αιμορραγίας και από τον αν έχει διακοπή ή όχι η επέκταση του αιματώματος, από την εντόπισή του, καθώς και τη συνοσπρότητα του ασθενούς (30). Για παράδειγμα, η λοβώδης αιμορραγία έχει διπλάσια πιθανότητα επαναιμορραγίας με τη θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή. Στοιχεία από παλαιότερες σειρές ασθενών με φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές χωρίς αντιπηκτική θεραπεία προσδιορίζουν τη θνητότητα μεταξύ 16,2% και 26,6%, ενώ η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο στο 0,7% με 2,6% (80). Εξάλλου σε ασθενείς με ΑΕΕ, η μη θεραπευθείσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση επιπλέκεται από θανατηφόρα πνευμονική εμβολή στο 10%-20% των ασθενών, η δε μη θανατηφόρος πνευμονική εμβολή υποτροπιάζει στο 12%-15% των περιπτώσεων (30,80). Συνεπώς οι φλεβικές θρομβο-

εμβολικές επιπλοκές στους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία πρέπει να θεραπεύονται. Ωστόσο δεν υπάρχουν μελέτες αναφορικά με τη χρονική στιγμή μετά την αιμορραγία που θεωρείται ασφαλής για την έναρξη θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, τις ενδείξεις τοποθέτησης του φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή καθώς και τη χρονική στιγμή αφαίρεσης του φίλτρου.

Οι κύριες ενδείξεις τοποθέτησης του IVC φίλτρου είναι η αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και η υποτροπή της πνευμονικής εμβολής υπό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή (81). Παρότι η χρήση του έχει αποτελέσει κοινή πρακτική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη (PREPIC2) με βμνη παρακολούθηση των ασθενών με σοβαρή πνευμονική εμβολή στα πλαίσια εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης απέτυχε να αναδείξει όφελος από την προσθήκη του φίλτρου στην ήδη υπάρχουσα αντιπηκτική αγωγή (82). Επιπλέον δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα επί απουσίας συνοδού θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής.

Οι Nieto και συν. μελέτησαν ομάδα 94 ασθενών με φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές μετά από αιμορραγικό ΑΕΕ. Ο μέσος χρόνος από την αιμορραγία ήταν 20 ημέρες και οι ασθενείς έλαβαν κατά σειρά LMWH (88%), φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα (30%) και UH (6,4%). Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπήρξε καμία νέα αιμορραγία, ενώ οι φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές υποτροπίασαν σε ποσοστό 5,3%. Αν και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές συνέβησαν αρκετές ημέρες μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, η μελέτη υπογραμμίζει την αναγκαιότητα άμεσης χρήσης θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής, καταδεικνύοντας ταυτόχρονα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της (83).

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, στην περίπτωση φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών μετά από ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, συνιστούμε έναρξη LMWH σε θεραπευτική δόση, μετά το πρώτο 24ωρο από την έναρξη της ICH και εφόσον έχει σταθεροποιηθεί ο όγκος του αιματώματος. Η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα χωρίς συνοδό θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή περιορίζεται στις περιπτώσεις συνέχισης της αιμορραγίας, σε πολύ πρώιμες (<24ώρου) φλεβικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές και ίσως σε πρόσφατες (<1 εβδομάδα) ροβώδεις αιμορραγίες. Στην περίπτωση υποτροπής της πνευμονικής εμβολής παρά την λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε θεραπευτική δόση και κατόπιν αξιολόγησης της επάρκειας του αντιπηκτικού αποτελέσματος με τη μέτρηση της αντι-Χα δραστηριότητας, θα μπορούσε να τοποθετηθεί φίλτρο στην κάτω κοίλη φλέβα επιπρόσθετα από την θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.

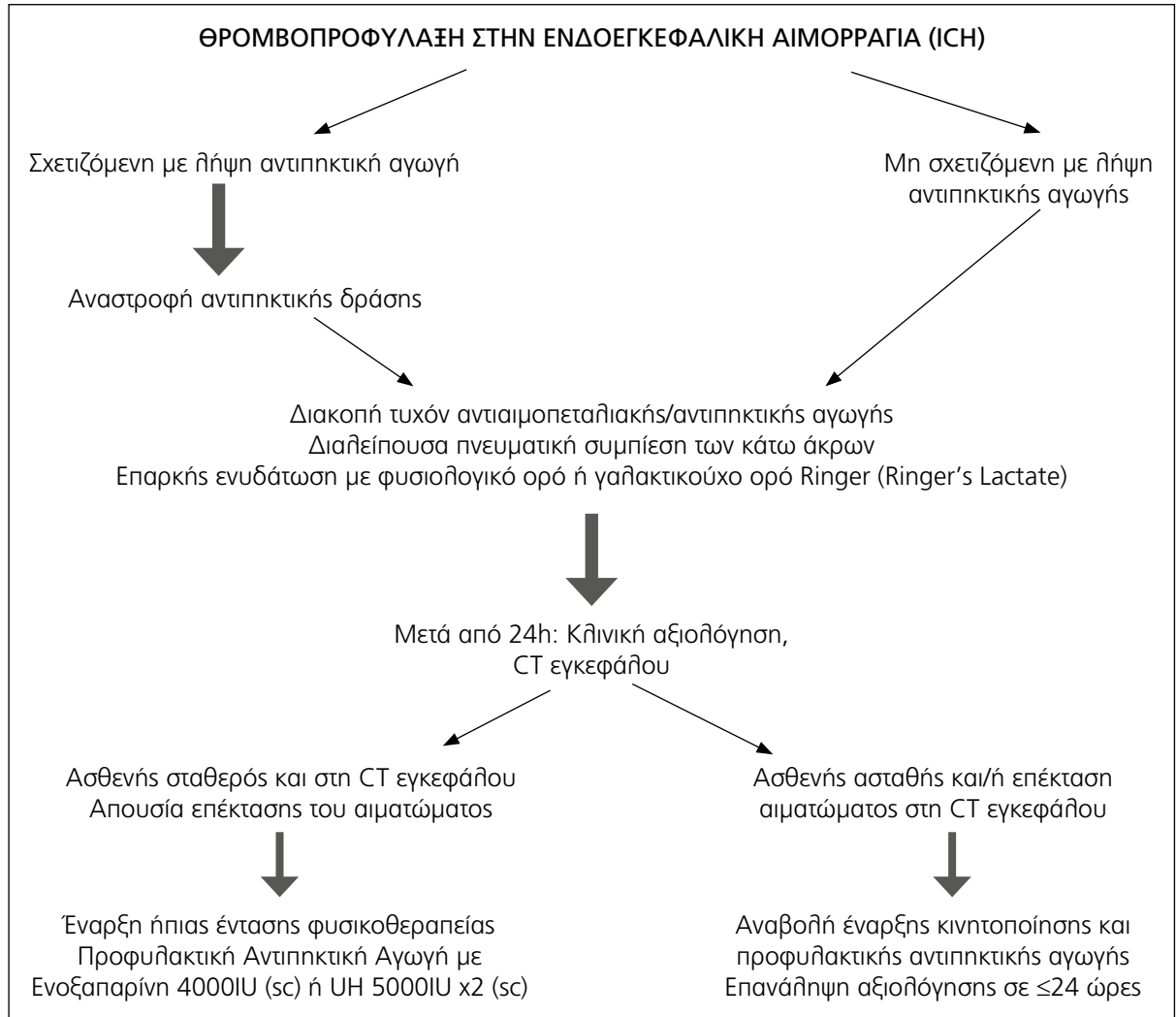
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έγκαιρη έναρξη προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, εφόσον τηρούνται οι βασικές παράμετροι ασφάλειας και κυρίως εφόσον έχει τεκμηριωθεί η διακοπή της αιμορραγίας, είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών είναι επιβεβλημένη και γίνεται με θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή με LMWH ή, επί αντένδειξης της τελευταίας με τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζουμε έναν απλό αλγόριθμο σχετικά με την θρομβοπροφύλαξη και κινητοποίηση ασθενών με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η καθυστέρηση της πρόληψης ή της αντιμετώπισης των θρομβοεμβολικών επιπλοκών στους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία συνδέεται με σημαντική περαιτέρω αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Van Asch C, Luitse MA, Rinkel GE, van der Tweel I, Klijn CM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167-176.
2. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41:2108-2129.
3. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(Suppl 1):9-13.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.
5. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:364-369.
6. Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Rate of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism during the care continuum in patients with acute ischemic stroke in the United States. *BMC Neurol.* 2013;13:17.
7. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1958-1965.
8. Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, Swartz RH, Zhou L, Saposnik G. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000372.
9. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol.* 2005;96:1731-1733.
10. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of legs after strokes: Part I – Incidence and predisposing factors. Part II – Natural history. *Br Med J.* 1976;1178-1183.
11. Browd SR, Ragel BT, Davis GE, Scott AM, Skalabrinn

Εικόνα 1. Σχηματικός αλγόριθμος θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς με αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. ICH: ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, UH: μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, sc: υποδορίως, CT: Αξονική Τομογραφία



- EJ, Couldwell WT. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2004;17:E1.
12. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011;114:40-46.
 13. Christensen MC, Dawson J, Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther*. 2008 Sep;25(9):831-41.
 14. Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, Inoue T, Ibayashi S, Okada Y. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2008;272:83-88.
 15. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11:28-33.
 16. Andre C, De Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur J Neurol*. 2007;14:21-32.
 17. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:313-319.
 18. Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist*. 2009;15: 329-331.
 19. Maramattom BV, Weigand S, Reinalda M, Wijdicks EF, Manno EM. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):115-9
 20. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, et al. Risk of thromboembolism following intracerebral hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2009;10:28-34.
 21. Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:297-300
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:630S-669S.

22. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363:266-274
23. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133:630S-669S
24. Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:629-635.
25. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-2137.
26. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-2457.
27. Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of post-operative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg.* 2007;204 :1211-1221.
28. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51:70-78.
29. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26:153-159.
30. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:2032-2060.
31. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011;106:429-438.
32. Robinson MT, Rabinstein AA, Meschia JF, Freeman WD. Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke.* 2010;41:1459-1463.
33. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:1175-1181.
34. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults 2007 Update: A Guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2007; 38:2001-2023.
35. Prabhakaran S, Herbers P, Khoury J, et al. Is prophylactic anticoagulation for deep venous thrombosis common practice after intracerebral hemorrhage? *Stroke.* 2015;46:369-375.
36. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9:840-855.
37. Shinohara Y, Yanagihara T, Abe K, et al. III. Intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20:S74-99.
38. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;155:625-632.
39. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e601S-e636S.
40. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. <http://strokefoundation.com.au/health-professionals/tools-andresources/clinical-guidelines-for-stroke-prevention-and-management/>.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Reducing the risk of VTE (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>.
42. Sabri S, Roberts VC, Cotton LT. Prevention of early post-operative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery. *Br Med J.* 1971;4: 394-396.
43. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, Boardman L, Calnan JS. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Br Med J.* 1972;1:131-135.
44. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J.* 1974; 1:358-360.
45. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology.* 1977;27:435-438.
46. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery.* 1978;83:354-358.
47. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology.* 1998;50:1683-1688.
48. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005;65:865-869.
49. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G; CLOTS (Clots in Legs Or Stockings after Stroke) Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:516-524.
50. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM.* 2000;93:359-364.
51. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:553-562.
52. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet.* 1977;2:800-801.
53. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing.* 1986;15:84-88.

54. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;1:523-526.
55. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Otlander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19:245-250.
56. Turpie AG, Gent M, Côte R, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1992;117:353-357.
57. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke*. 2006;37:139-144.
58. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venousthromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:1347-1355.
59. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*. 1988;66:1182-1183.
60. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:466-467.
61. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145:1085-1090.
62. Tetri S, Hakala J, Juvela S, et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res*. 2008;123:206-212.
63. Wasay M, Khan S, Zaki KS, Khealani BA, Kamal A, Azam I, Khatri IA. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:362-364.
64. Kiphuth IC, Staykov D, Köhrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:146-150.
65. Wu TC, Kasam M, Harun N, et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke*. 2011;42:705-759.
66. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. 2011;9:893-898.
67. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. *QJM*. 2004;97:293-296.
68. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
69. Govan L, Langhorne P, Weir CJ. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care?: further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2536-2540.
70. Allen C, Glasziou P, del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet*. 1999; 354:1229-1233.
71. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:861-872.
72. Lynch E, Hillier S, Cadilhac D. When should physical rehabilitation commence after stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2014;9:468-478.
73. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:46-55.
74. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost*. 2012;10:11-19.
75. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:438-45.
76. Kong XL, Zhang X, Zhang SJ, Zhang L. Plasma Level of D-dimer is an Independent Diagnostic Biomarker for Deep Venous Thrombosis in Patients with Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13:100-106.
77. Limbrey R, Howard L. Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev*. 2015;24:484-497.
78. Wells P S, Hirsh J, Anderson D R, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:1326-1330.
79. Wells P S, Anderson D R, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107.
80. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke*. 2003;34:2999-3005.
81. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 1998;114(suppl):561S-578S.
82. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1627-1635.
83. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al; RIETE Investigators. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost*. 2006;4: 2367-2372.

ΚΕΝΤΡΟΠΥΡΗΝΙΚΗ ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΟΨΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ – ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Τσάμης Κ., Χονδρογιώργη Μ., Μαρκούλα Σ., Κυρίτσος Α., Σαρμάς Ι.
Εργαστήριο Νευρομυϊκών Παθήσεων, Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΙ
Νευροχειρουργικό Ινστιτούτο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη

Οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα κληρονομούμενων νευρομυϊκών παθήσεων. Περιγράφονται ως συγγενείς μυοπάθειες και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση άφθονων πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών στις μυϊκές βιοψίες. Με βάση κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες διακρίνονται σε τρεις μορφές: φυλοσύνδετη, με περιγεννητική εμφάνιση και βαριάς μορφής μυοπάθεια, αυτοσωματική υπολειπόμενη, με εμφάνιση στην παιδική ηλικία και βαριά προς μέτρια μυοπάθεια, και αυτοσωματική επικρατής, με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή και μέτριας βαρύτητας προς ήπια μυοπάθεια. Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό με εμφάνιση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας στην όψιμη ενήλικη ζωή, δίνοντας έμφαση στη νευροφυσιολογική και κυρίως ιστολογική διαγνωστική προσέγγιση.

Λέξεις ευρετηρίου: Κεντροπυρηνική μυοπάθεια, συγγενείς μυοπάθειες, μυϊκή βιοψία

LATE ONSET ADULT CENTRONUCLEAR MYOPATHY – A CASE REPORT

Tsamis K., Chondrogiorgi M., Markoula S., Kyritsis A., Sarmas I.
Laboratory of Neuromuscular Disorders, Department of Neurology, University Hospital of Ioannina
Neurosurgical Institute, School of Medicine, University of Ioannina

Abstract

Centronuclear myopathies are a heterogeneous group of inherited neuromuscular disorders. They are described as congenital myopathies, characterized by abundant central nuclei in muscle biopsy. The main forms of centronuclear myopathies recognized based on clinical presentation and genetic characteristics are the x-linked form, with severe perinatal myopathy, the recessive autosomal form, presenting with severe to moderate infantile myopathy, and the dominant autosomal form, with moderate to mild adult myopathy. We present here a case of late onset adult centronuclear myopathy, emphasizing in the neurophysiological and mainly histological diagnostic approaches used.

Key words: Centronuclear myopathy, congenital myopathies, muscle biopsy

Εισαγωγή

Οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα κληρονομούμενων νευρομυϊκών παθήσεων. Περιγράφονται ως συγγενείς μυοπάθειες και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση άφθονων πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών στις μυϊκές βιοψίες. Με βάση τα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά τους οι κεντροπυρηνικές μυοπάθειες διακρίνονται σε τρεις τύπους:

- Φυλοσύνδετος υπολειπόμενος τύπος, με περιγεννητική εμφάνιση και βαριάς μορφής μυοπάθεια. Χαρακτηρίζεται ως μυοϊνιδιακή μυοπάθεια [“X-linked

myotubular myopathy (XLMTM)] καθώς σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου MTM1 που κωδικοποιεί την μυοτουμπουλαρίνη (myotubularin) (1).

- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τύπος, με εμφάνιση στην παιδική ηλικία και βαριά προς μέτρια μυοπάθεια. Υπολειπόμενες μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στα γονίδια BIN1 και RYR1 που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της ρυανοδίνης-2 στους σκελετικούς μύες (2, 3) καθώς και στο γονίδιο TTN που κωδικοποιεί την τιτίνη (4).
- Αυτοσωματικός επικρατής τύπος καθώς και σποραδικές μορφές, με εμφάνιση στην ενήλικη ζωή και

μέτριας βαρύτητας προς ήπια μυοπάθεια. Για τον τύπο αυτό έχουν περιγραφεί επικρατείς μεταλλάξεις στο γονίδιο DNM2 που κωδικοποιεί την δυναμίνη και στο γονίδιο BIN1 που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ρυανοδίνης-2, όπως προαναφέρθηκε (5, 6).

Σε σειρές ασθενών με αυτοσωματική επικρατή και σποραδική μορφή περιγράφεται κλινικά ήπια μυοπάθεια που προσβάλλει κυρίως τους μύες των κάτω άκρων αλλά και των άνω άκρων ενώ είναι δυνατόν να προσβάλλονται τόσο οι κεντρομελικοί όσο και οι περιφερικοί μύες. Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται τυπικά μεταξύ 20 και 50 ετών με δυσχέρεια στη βάδιση και η νόσος ακολουθεί ήπια προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία και σε μικρό ποσοστό ασθενών μετά από δεκαετίες είναι αδύνατη η орθοστάτηση. Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών έχει ακόμα αναφερθεί οφθαλμοπληγία, βλεφαρόπτωση, πάρεση μυών του προσώπου, αναπνευστική δυσχέρεια καθώς και πολυνευροπάθεια ή έκπτωση νωτικών λειτουργιών (5, 7, 8). Τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης από τις βιοψίες των ασθενών με επικρατή αυτοσωματική ή σποραδική κεντροπυρηνική μυοπάθεια, εκτός από τους πυρήνες στο κέντρο των μυϊκών ινών που δημιουργούν συσσωματώματα ή αλυσίδες, περιλαμβάνουν διαταραχή στο μέγεθος των μυϊκών ινών με εκλεκτική ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών, εμφάνιση κενωτοπίων και διαταραχές του σαρκειλήμματος (9, 10).

Παρουσίαση περιστατικού

Ανδρας 80 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο μας για διερεύνηση δυσχέρειας βάδισης με έναρξη από 10ετίας περίπου, με προϊούσα επιδείνωση. Εκτός από την έκπτωση μυϊκής ισχύος στα κάτω άκρα, με συχνές πτώσεις κατά το τελευταίο χρονικό διάστημα, ο ασθενής ανέφερε αίσθημα ήπιας αδυναμίας στα άνω άκρα τους τελευταίους μήνες, καθώς επίσης απώλεια βάρους και οπτικές ψευδαισθήσεις. Από το ατομικό ιστορικό του αναφέρθηκε αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία, κεντρική υπερτροφία προστάτη και γλαύκωμα και από το οικογενειακό ιστορικό μητέρα με σημαντική δυσχέρεια βάδισης από ηλικίας 60 ετών, χωρίς σαφή διάγνωση. Η κλινική εξέταση ανέδειξε ήπια έκπτωση των νωτικών λειτουργιών με κυρίαρχη την απραξία (MMSE 24/30), έκπτωση της μυϊκής ισχύος της τάξης των 2/5 στα κάτω άκρα περιφερικά, 3/5 κεντρομελικά και 4/5 στα άνω άκρα, με διατήρηση της αισθητικότητας και νωθρές τενόντιες αντανακλάσεις. Στην αξονική τομογραφία απεικονίστηκαν διάχυτες μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεις και ατροφία εγκεφάλου, ενώ ο έλεγχος της CPK και ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Με την παραπάνω κλινική εικόνα στη διαφορική διάγνωση συμπεριλήφθηκαν παθήσεις των περιφερικών νεύρων και των μυών με υποξεία πορεία, οπότε η διερεύνηση συνεχίστηκε με νευροφυσιολογικό έλεγχο.

Ο νευρογραφικός έλεγχος ανέδειξε φυσιολογικές τιμές για την αισθητική και κινητική αγωγιμότητα άνω και κάτω άκρων. Στο ηλεκτρομυογράφημα παρατηρήθηκε στο σύνολο των ελεγχθέντων μυών αυτόματη μυϊκή δραστηριότητα, με σπάνια έως αρκετά θετικά και ινδικά δυναμικά, καθώς και διαγράμματα εκούσιας μυϊκής σύσπασης με πολυφασικές κινητικές μονάδες μικρού εύρους. Έτσι, η διαφορική διάγνωση περιορίστηκε στις παθήσεις των μυών και προχωρήσαμε σε μυϊκή βιοψία.

Για την μυϊκή βιοψία ελήφθη ιστοτεμάχιο από τον τετρακέφαλο μυ (έξω πηλατύ) του αριστερού κάτω άκρου (στον οποίο δεν είχε γίνει ηλεκτρομυογράφημα). Το ιστοτεμάχιο καταψύχθηκε σε υγρό άζωτο, πραγματοποιήθηκαν τομές πάχους 8μm σε ψυκτικό μικροτόμο και ακολούθησαν ιστολογικές χρώσεις (Αιματοξυλίνη/Εοσίνη και Τρίχρωμη Gomori), ιστοχημικές χρώσεις (NADH, SDH, modified-SDH, Esterase, Acid Phosphatase, Alkaline Phosphatase) και ανοσοϊστοχημεία (Myosin fast/slow/neonatal, Titin, Desmin). Η προετοιμασία του ιστοτεμαχίου και οι χρώσεις που πραγματοποιούνται στο εργαστήριό μας περιγράφονται με λεπτομέρεια στο βιβλίο των Dubowitz και Swery (11).

Από τις ιστολογικές χρώσεις διαπιστώθηκε διαταραχή στο μέγεθος των μυϊκών ινών με διακύμανση της διαμέτρου αυτών στις εγκάρσιες τομές από 10μm μέχρι 80μm καθώς και κεντροπυρηνώση στην πλειονότητα των μυϊκών ινών, ανεξάρτητα από το μέγεθός τους (Εικ. 1α, 1β). Οι πυρήνες παρουσιάζονται ευμεγέθεις και δημιουργούν συσσωματώματα ή αλυσίδες στο κέντρο των μυϊκών ινών (Εικ. 1γ, 1στ). Ο ιστοχημικός έλεγχος ανέδειξε σημαντικό αριθμό μυϊκών ινών με διαταραχή στην κυτταροαρχιτεκτονική, επίταση της NADH χρώσης στο κέντρο τους (Εικ. 1δ), συσώρευση υλικού θετικού στην εστεράση στην περιφέρεια (Εικ. 1ε) και πυρήνες με έντονα θετική αντίδραση για την όξινη φωσφατάση (Εικ. 1στ). Επίσης, στην NADH χρώση η ατροφία των μυϊκών ινών φαίνεται να περιορίζεται στις τύπου I μυϊκές ίνες με έντονη χρώση (Εικ. 1δ).

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με αντισώματα έναντι myosin fast και slow επιβεβαίωσε την ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών (Εικ. 2α) χωρίς αντίστοιχα ευρήματα στις τύπου II μυϊκές ίνες (Εικ. 2β). Με την χρώση για myosin neonatal δεν βρέθηκε σημαντικός αριθμός μυϊκών ινών που να την εκφράζουν, εύρημα ενδεικτικό του ότι το μικρό μέγεθος των μυϊκών ινών αντιστοιχεί περισσότερο σε ατροφικές ίνες παρά σε αναγεννώμενες. Επίσης, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για τίτνη και δεσμίνη ανέδειξε ομοιόμορφη χρώση των μυϊκών ινών χωρίς ποιοτικά ή ποσοτικά παθολογικά ευρήματα στην εντόπιση των πρωτεϊνών, ανέδειξε ωστόσο διαταραχές του σαρκειλήμματος όπως κατακερματισμό των κυτταρικών μεμβρανών ή διάσχιση των μυϊκών ινών (Εικ. 2γ, 2δ).

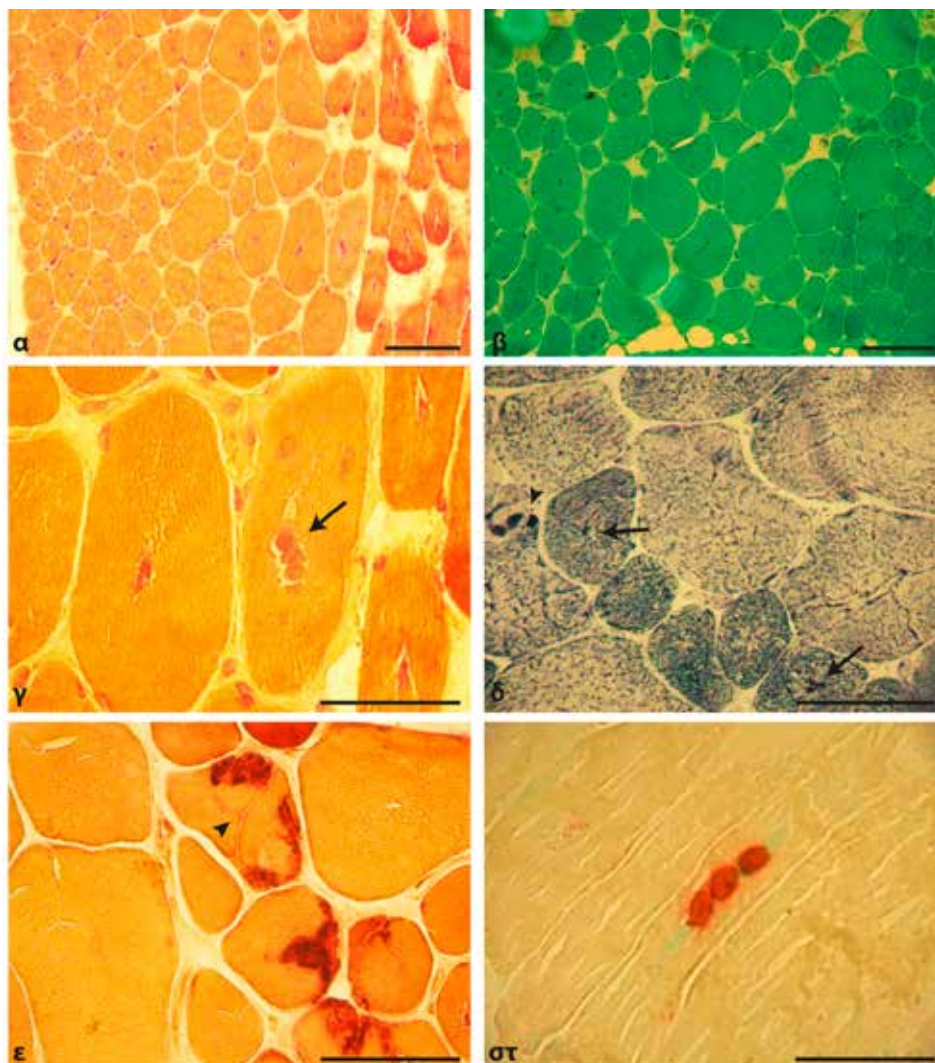
Με την ιστολογική εξέταση μπήκε η διάγνωση της συγγενούς κεντροπυρηνικής μυοπάθειας και σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα καθορίστηκε η μορφή

της νόσου ως σποραδική μυοπάθεια ενηλίκων όψιμης έναρξης με αργή εξέλιξη (ή αυτοσωματική επικρατής λόγω της μητέρας με αδυναμία χωρίς διάγνωση). Έτσι, ενημερώθηκαν ο ασθενής και οι συγγενείς για τη φύση της νόσου και αποφασίστηκε η περαιτέρω συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση, χωρίς να είναι αναγκαία η γενετική επιβεβαίωση.

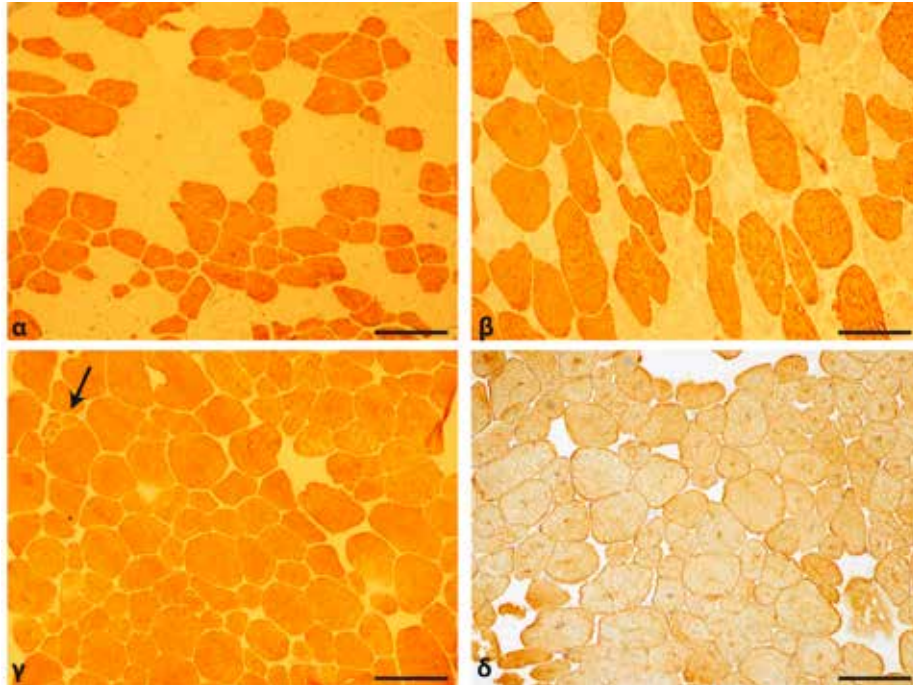
Συμπεράσματα

Στο περιστατικό που παρουσιάζουμε παραπάνω δίνεται έμφαση στη διαγνωστική προσέγγιση και την ολοκλήρωση αυτής με τη μυϊκή βιοψία που έθεσε την τελική διάγνωση της κεντροπυρηνικής μυοπάθειας. Έτσι, αποκλείστηκαν φλεγμονώδεις παθήσεις

Εικόνα 1. Αποτελέσματα ιστολογικής και ιστοχημικής εξέτασης στην κεντροπυρηνική μυοπάθεια. α) Χρώση Αιματοξυλίνη/Εοσίνη. Διακύμανση της μέσης διαμέτρου των μυϊκών ινών στις εγκάρσιες τομές (αριστερά) από 10 μ m μέχρι 80 μ m και ευμεγέθεις πυρήνες στο κέντρο στην πλειονότητα των μυϊκών ινών. Αιθυσίδες πυρήνων στο κέντρο των μυϊκών ινών παρατηρούνται σε ίνες σε λοξή-επιμήκη διατομή στο δεξί τμήμα της εικόνας. β) Χρώση τρίχρωμη Gomori. Επισημαίνεται η ευρεία διακύμανση στο μέγεθος των μυϊκών ινών και η κεντροπυρήνωση. Κλίμακα για α και β 100 μ m. γ) Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση μυϊκές ίνες από την 1α. Με βέλος σημειώνεται αιθυσίδα πυρήνων στο κέντρο μυϊκής ίνας. δ) Χρώση NADH. Ατροφία των μυϊκών ινών με έντονη χρώση (τύπου I μυϊκές ίνες). Επίσης, διαταραχή της κυτταροαρχιτεκτονικής με υπέρχρωση στο κέντρο ορισμένων μυϊκών ινών (βέλη) και συσσώρευση υλικών αποδόμησης σε κενोटόπια σε άλλες μυϊκές ίνες (κεφαλή βέλους). ε) Χρώση Εστεράση. Συσσώρευση υλικού θετικού στην εστεράση στην περιφέρεια μυϊκών ινών και κατακερματισμός του σαρκειλήμματος και διάσχιση σε ορισμένες από αυτές (κεφαλή βέλους). στ) Χρώση Όξινη Φωσφατάση. Πυρήνες με έντονα θετική αντίδραση για την όξινη φωσφατάση στο κέντρο μυϊκής ίνας σε επιμήκη διατομή. Κλίμακα για γ, δ, ε και στ 50 μ m.



Εικόνα 2. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής εξέτασης στην κεντροπυρηνική μυοπάθεια. α) Myosin fast. Ατροφία των τύπου I μυϊκών ινών. β) Myosin slow. Φυσιολογική απεικόνιση των τύπου II μυϊκών ινών. γ) Titin. Ομοιόμορφη χρώση των μυϊκών ινών. Με βέλος σημειώνεται μυϊκή ίνα με κατακερματισμένο σαρκομήλημα. δ) Desmin. Χρώση των μυϊκών ινών χωρίς ποιοτικά ή ποσοτικά παθολογικά ευρήματα στην εντόπιση της πρωτεΐνης. Κλίμακα για α, β, γ και δ 100μm



των μυών και άλλες μυοπάθειες, οπότε αποφεύχθηκαν αναποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις και άσκοπες γενετικές εξετάσεις υψηλού κόστους. Η χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα της μυϊκής βιοψίας θέτει με αξιοπιστία τη διάγνωση, χωρίς περιθώρια για αμφισβήτηση και χωρίς ανάγκη για περαιτέρω επιβεβαίωση με μοριακό γενετικό έλεγχο.

Βιβλιογραφία

1. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, Mandel JL, Kioschis P, Coy JF, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nature genetics*. 1996;13(2):175-82.
2. Nicot AS, Toussaint A, Tosch V, Kretz C, Wallgren-Pettersson C, Iwarsson E, et al. Mutations in amphiphysin 2 (BIN1) disrupt interaction with dynamin 2 and cause autosomal recessive centronuclear myopathy. *Nature genetics*. 2007;39(9):1134-9.
3. Jungbluth H, Zhou H, Sewry CA, Robb S, Treves S, Bitoun M, et al. Centronuclear myopathy due to a de novo dominant mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2007;17(4):338-45.
4. Ceyhan-Birsoy O, Agrawal PB, Hidalgo C, Schmitz-Abe K, DeChene ET, Swanson LC, et al. Recessive truncating titin gene, TTN, mutations presenting as centronuclear myopathy. *Neurology*. 2013;81(14):1205-14.
5. Bohm J, Biancalana V, Malfatti E, Dondaine N, Koch C, Vasli N, et al. Adult-onset autosomal dominant centronuclear myopathy due to BIN1 mutations. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 12):3160-70.
6. Bitoun M, Maugendre S, Jeannet PY, Lacene E, Ferrer X, Laforet P, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nature genetics*. 2005;37(11):1207-9.
7. Echaniz-Laguna A, Biancalana V, Bohm J, Tranchant C, Mandel JL, Laporte J. Adult centronuclear myopathies: A hospital-based study. *Revue neurologique*. 2013;169(8-9):625-31.
8. Jeannet PY, Bassez G, Eymard B, Laforet P, Urtizberea JA, Rouche A, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology*. 2004;62(9):1484-90.
9. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2014;24(2):97-116.
10. Toussaint A, Cowling BS, Hnia K, Mohr M, Oldfors A, Schwab Y, et al. Defects in amphiphysin 2 (BIN1) and triads in several forms of centronuclear myopathies. *Acta neuropathologica*. 2011;121(2):253-66.
11. Dubowitz V, Sewry C. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 3rd ed: Elsevier; 2007.

Η ΔΙΑΜΑΧΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΛΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΦΑΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Κασελλίμης Δημήτριος, PhD, Νευροψυχολόγος

*Επιστημονικός Συνεργάτης, Μονάδα Νευροψυχολογίας και παθολογίας του Λόγου, Α' Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Περίληψη

Η ιστορία της αφασιολογίας έχει επί της ουσίας κοινό σημείο εκκίνησης με την αναζήτηση των νοητικών λειτουργιών στον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Με αφετηρία τη φρενολογική θεωρία, ξεκινά μια διαμάχη μεταξύ εντοπισμού και ολισμού, η οποία διατηρείται (μετουσιωμένη και κατά κάποιον τρόπο εκλεπτυσμένη πλέον) μέχρι τις μέρες μας. Στην παρούσα σύντομη επισκόπηση παρουσιάζεται η συζήτηση που κρατά περισσότερο από δύο αιώνες, μέσα από ιστορικές αναφορές στους κύριους εκφραστές των δύο βασικών ιδεών. Το ερώτημα παραμένει επίκαιρο και αφορά στην αναζήτηση –υπό το πρίσμα της διαταραχής– του βιολογικού υποστρώματος της γλώσσας.

Λέξεις ευρητηρίου: Αφασία, συνδεσμισμός, ολισμός

THE RIVALRY BETWEEN LOCALIZATIONISTS AND HOLISTS THROUGHOUT THE HISTORY OF APHASIOLOGY

Kasselimis Dimitrios, PhD, Neuropsychologist

Scientific Collaborator, Neuropsychology and speech pathology Unit, 1st Neurology Department, Eginition Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

Abstract

One could argue that aphasiology shares a common starting point with the investigation of cognitive functions in the cerebral cortex. The roots of the rivalry between holism and localizationism can be found at the dawn of the phrenological theory. This rivalry, although reshaped and refined in many ways throughout the last centuries, continues up to this day. The present review aims to present the the main ideas stated by the two opposing views during the last 200 years. The fundamental question of the biological substrate of language –as revealed by the study of its pathology– still stands without a definite answer.

Key words: Aphasia, connectionism, holism

1. Πρώιμες μελέτες

Η παλαιότερη γραπτή πληροφορία σχετικά με τον εντοπισμό εγκεφαλικών λειτουργιών περιέχεται στον Χειρουργικό Πάπυρο Edwin Smith, ο οποίος τοποθετείται χρονικά μεταξύ του 2500 και του 3000 π.Χ. και αναφέρεται, εκτός των άλλων, σε οκτώ περιπτώσεις ασθενών με κακώσεις του εγκεφάλου. Οι απόπειρες ερμηνείας των γνωστικών λειτουργιών ξεκίνησαν μετά από αρκετούς αιώνες. Στα Ιπποκρατικά κείμενα (4^{ος} Αιώνας π.Χ.), όπου περιγράφονται με εξαιρετική λεπτομέρεια μελέτες περίπτωσης, ο εγκέφαλος θεωρείται έδρα της ψυχής, αλλά και των γνωστικών λειτουργιών (Darby & Walsh, 2008). Αργότερα, ξεκινώντας από τον

Αριστοτέλη και τον Γαληνό και φτάνοντας ως τον 4^ο αιώνα μ.Χ. στους Πατέρες της Εκκλησίας Νεμέσιο και Άγιο Αυγουστίνο, διαμορφώθηκε η κοιλιακή θεωρία ή, όπως έγινε ευρύτερα γνωστή, *Δόγμα των Στοιχείων*, το οποίο υποστήριζε ότι όλες οι νοητικές λειτουργίες εντοπιζόνταν στις κοιλίες του εγκεφάλου. Το Δόγμα των Στοιχείων επικράτησε για περισσότερα από 1000 χρόνια. Φωτεινή εξαίρεση αποτέλεσε ο Vesalius, ο οποίος το 1543 δημοσιεύει το ανατομικό του έργο με τίτλο *De Corporis Humani Fabrica*. Μέσα από τις ανατομικές του μελέτες, ο Vesalius διαπιστώνει ότι η κοιλιακή θεωρία δύσκολα στοιχειοθετείται και πως οι γνωστικές λειτουργίες ενδεχομένως να εξηγούνται

βάσει λειτουργίας του εγκεφαλικού ιστού και όχι του εγκεφαλονωτιαίου υγρού που υπάρχει στις κοιλίες. Τους επόμενους αιώνες θα υπάρξουν και άλλοι που θα προσπαθήσουν να εντοπίσουν τις γνωστικές λειτουργίες σε διάφορα μέρη του εγκεφάλου, όπως ο Descartes (υπόφυση), ο Willis (ραβδωτό σώμα) και ο Vieussens (λευκή ουσία). Εντούτοις, ο φλοιός δεν θα απασχολήσει σοβαρά τους μελετητές των γνωστικών λειτουργιών μέχρι και τις αρχές του 19^{ου} αιώνα (Darby & Walsh, 2008).

2. Η γλώσσα υπό το πρίσμα της διαταραχής της

Στα τέλη του 18^{ου} αιώνα ο Franz Joseph Gall υποστήριξε την αντιστοιχία διακριτών εγκεφαλικών δομών με συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες, όπως η μνήμη, η γλώσσα και η συνείδηση. Αρχικά διαίρεσε τον εγκέφαλο σε 35 όργανα, στα οποία προστέθηκαν αργότερα και άλλοι, κάθε ένα από τα οποία ήταν υπεύθυνο για μία ψυχολογική λειτουργία. Υποστήριξε ότι ακόμα και οι πιο αφηρημένες συμπεριφορές, όπως η κρυψινοία και η αυτοεκτίμηση, αντιστοιχούσαν σε ειδικά εγκεφαλικά όργανα. Σύμφωνα με αυτήν τη θεώρηση, κάθε διακριτό όργανο ή κέντρο μεγαλώνει σε όγκο, ανάλογα με το πόσο εξασκεί το άτομο την αντίστοιχη λειτουργία. Καθώς μεγαλώνει, πιέζει το κρανίο, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται εξογκώματα, τα οποία εν τέλει υποδεικνύουν τις πιο ανεπτυγμένες νοητικές λειτουργίες του ατόμου και, κατ'επέκταση, το γνωστικό του προφίλ. Ο Gall υποστήριξε αρχικά ότι υπάρχουν δύο εγκεφαλικά όργανα που αφορούν στον λόγο, των οποίων οι ανατομικές θέσεις βρίσκονταν στον κογχομετωπιαίο φλοιό. Το πρώτο είναι το όργανο της γλώσσας, το οποίο είναι εγγενές και ανεξάρτητο από τη λογική και τη νοημοσύνη. Αυτό είναι αποκλειστικά υπεύθυνο για τη μετάδοση μηνυμάτων και γενικά την επικοινωνία. Το δεύτερο, το όργανο των λέξεων (και κατά κάποιον τρόπο μέρος του οργάνου της γλώσσας), περιέχει τις λέξεις που μπορεί να χρησιμοποιήσει το όργανο της γλώσσας, αποτελώντας έτσι ένα είδος νοητικού λεξικού (Tesak and Code, 2008). Ο Gall δίδωσε τη θεωρία του αρχίζοντας από τη Βιέννη το 1796. Αργότερα, συνεργάστηκε με τον Spurzheim, ο οποίος επινόησε και ένα όνομα για αυτήν: *Φρενολογία* (Darby and Walsh, 2008). Η φρενολογία αποτέλεσε την πρώτη εντοπιστική θεωρία και συνέβαλλε καθοριστικά ως βάση για την περαιτέρω μελέτη του εγκεφάλου στο πλαίσιο ενός εντοπιστικού μοντέλου που θα συνδύαζε ανατομοκλινικά δεδομένα με συγκεκριμένες ψυχολογικές λειτουργίες. Ειδικότερα όσον αφορά στη γλώσσα, ο Gall πρότεινε για πρώτη φορά με το εντοπιστικό του μοντέλο μια πιθανή αντιπροσώπηση του λόγου στον εγκέφαλο. Πέραν αυτού, τόσο ο ίδιος, όσο και άλλοι φρενολόγοι περιέγραψαν σε αυτό το πλαίσιο κλινικές περιπτώσεις επίκτητων γλωσσικών διαταραχών (Williams, 1898). Οι διαταραχές αυτές θα ονομάζονταν αργότερα *αφασίες*.

Το 1825, ο Jean-Baptiste Bouillaud δημοσίευσε 15 μελέτες περίπτωσης, βάσει των οποίων υποστήριξε τη στενή σχέση μεταξύ των εμπρόσθιων βλαβών και των διαταραχών του προφορικού λόγου. Διαχώρισε τις διαταραχές αυτές σε αρθρωτικές και γλωσσικές, αποδίδοντας τις τελευταίες σε ελλείμματα μνήμης. Ο Bouillaud συνέχισε να δημοσιεύει μελέτες μέχρι και το 1840 (περιγράφοντας πάνω από 500 μελέτες περιπτώσεων), στις οποίες υποστήριξε ότι η γλώσσα ως λειτουργία εντοπιζόταν στο μπροστινό μέρος του εγκεφάλου, αυτό που σήμερα ονομάζουμε μετωπιαίο λοβό (Tesak and Code, 2008). Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι έναν χρόνο πριν τις αρχικές μελέτες του Bouillaud, στο περιοδικό *The Phrenological journal and miscellany*, ένας σκωτσέζος ιατρός περιγράφει την περίπτωση ενός κηπουρού που υπέστη αριστερό ΑΕΕ και παρουσίασε δεξιά ημιπάρεση και προβλήματα στην ομιλία. Το προφίλ που περιγράφει ο Hood είναι συμβατό με την κλινική εικόνα της αφασίας Broca, όπως αυτή προσδιορίζεται σήμερα. Ο Hood, βέβαια, ως φρενολόγος, προσπαθεί να βρει τον εντοπισμό των γλωσσικών οργάνων και όχι να περιγράψει ένα διακριτό αφασικό σύνδρομο¹.

Παρά τις προσπάθειες του Bouillaud και άλλων φρενολόγων, η φρενολογία δεχόταν επίθεση, μη έχουσα ισχυρές άμυνες ελλείψει στέρεων επιστημονικών αποδείξεων. Αρχίζοντας από το 1820, οι ιδέες του Gall δέχτηκαν σκληρή κριτική από τον Pierre Flourens. Ο Flourens προσπάθησε να ελέγξει πειραματικά τις ιδέες της φρενολογίας. Τελικά τα δεδομένα του τον οδήγησαν στο να την απορρίψει, υποστηρίζοντας τελικά ότι όλες οι νοητικές διεργασίες διεκπεραιώνονται από το σύνολο των περιοχών του εγκεφάλου, αποτελώντας κατά κάποιον τρόπο μία και μοναδική ενιαία λειτουργία. Άρα η γλώσσα αποτελεί μία έκφανση της νόησης και δεν είναι διακριτή λειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορεί να έχει και συγκεκριμένη αντιπροσώπηση στον εγκέφαλο. Η ολιστική αυτή θεώρηση βρήκε γρήγορα πολλούς υποστηρικτές κι έτσι το εντοπιστικό μοντέλο πέρασε σταδιακά στη λήθη (Kandel, Schwartz, & Jessel, 2000).

Η κρατούσα άποψη του ενιαίου πεδίου είχε αρχίσει να αμφισβητείται ήδη από το 1850. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δραστηριότητα του Jacques Lordat, ενός πεφωτισμένου νευρολόγου, ο οποίος μιλούσε εκείνη την εποχή για διαταραχές όπως η *αγαλία*, η *αραγαλία* και η *γλωσσική αμνησία* (Bay, 1969). Μάλιστα, είχε ο ίδιος υποστεί εγκεφαλική βλάβη, η οποία προκάλεσε παροδικά μία γλωσσική διαταραχή, που σήμερα θα χαρακτηριζόταν ως αφασία. Σε μία μελέτη που δημοσίευσε το 1843, περιέγραψε εκτός των άλλων και τη δική του περίπτωση.

1. Είναι ενδιαφέρον το ότι όταν ο Hood ρωτά τον ασθενή τι του συμβαίνει, εκείνος δείχνει την περιοχή πίσω από το αριστερό του μάτι και λέει "something about it". Αυτό για έναν φρενολόγο αποτελεί ένδειξη υπέρ του εντοπισμού των γλωσσικών περιοχών κατά Gall.

Παρ' όλα αυτά, η διαμάχη ανάμεσα στους οπαδούς της εντοπιστικής θεώρησης και τους ολιστές ξεκινά επίσημα τον Απρίλιο του 1861, στο συνέδριο της Ανθρωπολογικής Εταιρίας στο Παρίσι. Διότι τότε ο Pierre Paul Broca, ήδη διακεκριμένος επιστήμων και με πλείστες δημοσιευμένες μελέτες στο ενεργητικό του, παρουσιάζει την περίπτωση του *monsieur Tan*. Το πραγματικό όνομα του ασθενούς αυτού είναι Leborgne. Ο ασθενής, ενώ (κατά τον Broca) είναι σε θέση να κατανοήσει απόλυτα τον προφορικό λόγο, εκφράζεται εξαιρετικά δυσχερώς, περιοριζόμενος στο να αρθρώνει επαναλαμβανόμενα και αποκλειστικά τη συλλαβή «ταν» ή να εκστομίζει βρισιές όταν εκνευρίζεται² (Broca, 1861a, 1861b). Λίγο αργότερα, ο Broca δημοσιεύει την περίπτωση ενός άλλου ασθενούς, του Lelong, με παρόμοια συμπτωματολογία. Ακολουθούν και άλλες δημοσιεύσεις τέτοιων περιπτώσεων το 1863. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν δύο κοινά σημεία: δυσχέρεια εκφοράς προφορικού λόγου και εγκεφαλική βλάβη εστιασμένη στον μετωπιαίο λοβό και, πιο συγκεκριμένα, στην κάτω μετωπιαία έλικα. Ο Broca, λοιπόν, συνεχίζει τις μελέτες του, έως ότου το 1865 συνθέτει μία πιο ολοκληρωμένη θεωρία σχετικά με τη λειτουργία του λόγου, μιλώντας για πρώτη φορά ξεκάθαρα για εντοπισμό της γλώσσας στο αριστερό ημισφαίριο: *Nous parlons avec l'hémisphère gauche*³. Ο Broca ονομάζει αρχικά τη διαταραχή αυτή *αφημία*.

Δύο διαμάχες θα ξεσπάσουν. Η πρώτη αφορά στα πρωτεία της ανακάλυψης και είναι μεταξύ του Broca και του Gustave Dax, του οποίου ο πατέρας, Marc Dax, είχε παρουσιάσει το 1836 σε ένα περιφερικό ιατρικό συνέδριο κάποιες κλινικο-ανατομικές μελέτες που υποστήριζαν τη σχέση αριστερού ημισφαιρίου και λόγου. Ο Gustave Dax, λοιπόν, παρουσιάζει στην Ακαδημία Επιστημών και την Ιατρική Ακαδημία το αδημοσίευτο χειρόγραφο του πατέρα του. Τελικώς τα ευρήματα του Marc Dax δημοσιεύονται το 1865, αλλά ο Broca έχει ήδη περάσει στην ιστορία ως εκείνος που ανακάλυψε τη σχέση μεταξύ αριστερού ημισφαιρίου και λόγου. Η δεύτερη διαμάχη αφορά στην ορολογία. Ο Broca έχει ήδη εισάγει τον όρο *αφημία*. Παρ' όλα αυτά, ο Armand Trousseau προτιμούσε να χρησιμοποιεί τον όρο *αφασία*, κατόπιν υποδείξεως ενός Έλληνα σπουδαστή στη Γαλλία ονόματι Χρυσάφη (Καράβατος, 2008). Ίσως λόγω του ότι ο Trousseau ήταν ένας από τους επιστήμονες με τη μεγαλύτερη επιρροή στη Γαλλία του 19ου αιώνα, ο όρος *αφασία* τελικά επικράτησε, παρ' όλες τις προσπάθειες του Broca να

2. Το φαινόμενο της εκφοράς των στερεότυπων συλλαβών, όπως και της εκφοράς αυτοματοποιημένων φράσεων (σε αυτήν την κατηγορία εμπίπτουν και οι βρισιές) πλέον έχει παρατηρηθεί πολλακώς και αποτελεί ένα από τα πιο συνήθη χαρακτηριστικά των αφασικών που σήμερα αποκαλούμε *τύπου Broca*.

3. «Μιλάμε με το αριστερό ημισφαίριο». Είναι η περίφημη φράση του Broca γραμμένη στη σελίδα 384 του γνωστού άρθρου του που δημοσιεύτηκε το 1865.

υπερασπιστεί τον όρο που ο ίδιος χρησιμοποίησε αρχικά. Εντούτοις, ο όρος *αφημία* χρησιμοποιείται κατά περιπτώσεις ακόμα και σήμερα, κυρίως αναφερόμενος σε μία διαταραχή κατά πολλούς διακριτή από την αφασία, την απραξία του λόγου (πχ Fox, Kasner, Chatterjee, & Chalela, 2001).

Η εντοπιστική θεώρηση των νοητικών λειτουργιών του εγκεφάλου ήταν, λοιπόν, για ακόμα μια φορά στο προσκήνιο. Οι φρενολογικές ιδέες του Gall, μπορεί να αποκυρήχθηκαν ως τσαρλιτανισμός, αλλά τα ευρήματα του Broca και άλλων έφεραν ξανά στο επίκεντρο την παλαιότερη θεώρηση που ήθελε τον εγκέφαλο χωρισμένο σε κέντρα, κάθε ένα από τα οποία εκτελούσε μία διακριτή και συγκεκριμένη λειτουργία. Όπως σε κάθε εποχή, όμως, η κρατούσα αυτή επιστημονική θέση είχε αρκετούς πολέμιους. Ένας εξ' αυτών, ο John Hughlings Jackson, ασχολήθηκε με τη λειτουργία της γλώσσας και τις διαταραχές της για μακρό χρονικό διάστημα, από το 1864 ως το 1894. Ο Hughlings Jackson ήταν βαθιά επηρεασμένος από την εξελικτική θεωρία⁴ και ιδιαίτερα από τις ιδέες του Herbert Spencer. Αντιτιθέμενος, λοιπόν, στην εντοπιστική θεώρηση, έβλεπε τη γλώσσα και τις διαταραχές της από άλλη σκοπιά. Αντί να εξετάζει τα ελλείμματα και να αποδίδει την εμφάνισή τους στην καταστροφή της περιοχής που ήταν υπεύθυνη για την αντίστοιχη λειτουργία, ο Jackson έβλεπε τη γλώσσα ως όλον και, κατά συνέπεια, τις διαταραχές της ως διαταραχές αυτής της ολότητας. Τη στιγμή που ο Broca και οι θιασώτες του εντοπισμού μιλούσαν για διακριτές λειτουργίες, όπως πχ γλωσσικές διεργασίες σε επίπεδο λέξεως, ο Hughlings Jackson υποστήριζε ότι η γλώσσα δεν μπορεί να ειπωθεί υπό αυτό το πρίσμα, διαιρεμένη στα συστατικά της, διότι, πολύ απλά, αυτά τα συστατικά δεν υπήρχαν. Ο ίδιος θέτει ως θεμελιώδες συστατικό της γλώσσας την *πρόταση*, υποστηρίζοντας ότι η εκφορά λέξεων δεν είναι γλώσσα, αλλά η σύνθεση και εκφορά προτάσεων είναι. Πέραν αυτού, βλέπει τις διαταραχές του λόγου όχι ως αποτέλεσμα ελλειμμάτων, αλλά αναδιοργάνωσης του εγκεφάλου μετά την εκάστοτε βλάβη, υποστηρίζοντας ότι ο εντοπισμός της βλάβης που διαταράσσει τη γλώσσα δεν σημαίνει αυτόματα και τον εντοπισμό της ίδιας της γλώσσας στον

4. As μνν ξεχνάμε ότι το βιβλίο *Origins of Species by Means of Natural Selection* του Charles Darwin εκδόθηκε το 1859. Σε αυτό ο Darwin επιχειρηματολόγησε υπέρ της εξελικτικής διαδικασίας μέσω της φυσικής επιλογής. Αυτή η κεντρική ιδέα, αν και προκάλεσε έντονη αντίδραση, έκανε πολύ μεγάλη αίσθηση τόσο στην επιστημονική κοινότητα, όσο και στην κοινωνία της εποχής εν γένει. Προεκτάσεις της εξελικτικής θεωρίας επιχειρήθηκαν (και ακόμα επιχειρούνται) σε διάφορα άλλα επιστημονικά πεδία, πέραν της κλασικής βιολογίας και των συναφών κλάδων της ανθρωπολογίας και της ζωολογίας. Σε αυτό το ιστορικό πλαίσιο, λοιπόν, το γεμάτο ένταση τόσο σε επιστημονικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο, ο Jackson διαμόρφωσε και εξέφρασε τις ιδέες του περί γλωσσικής λειτουργίας και γλωσσικών διαταραχών.

εγκέφαλο (Schulte, 1994). Όσον αφορά στον εντοπισμό μιας καθαρά γλωσσικής περιοχής στον εγκέφαλο, ο Hughlings Jackson ήταν κατηγορηματικά αντίθετος. Το 1866 δημοσιεύει την άποψή του ότι το περίφημο «γλωσσικό όργανο» δεν υπάρχει και ότι ο λόγος δεν μπορεί να εντοπίζεται σε ένα σημείο.

Μερικά χρόνια αργότερα, το 1874, ο Carl Wernicke γράφει ένα από τα σημαντικότερα έργα πάνω στην αφασιολογία: *Der Aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Ο Wernicke, ακολουθώντας τα βήματα του δασκάλου του, Meynert, προχωρά πέραν των παρατηρήσεων του Broca και μιλά για το ζήτημα της κατανόησης του λόγου [για το οποίο έχει δημοσιεύσει σχετική μελέτη ο Meynert ήδη από το 1866, στην οποία διατυπώνει ιδέες περί παθολογίας, αλλά και νευρωνικού υποστρώματος (Whitaker & Etlinger, 1993)], την οποία διαχωρίζει από την «ικανότητα της σκέψης». Στο πλαίσιο αυτής της θεώρησης, από τη στιγμή που η κατανόηση του λόγου μπορεί να θεωρηθεί διακριτή γνωστική λειτουργία, αυτομάτως είναι δυνατόν να διαταραχθεί επιλεκτικά μετά από εστιακή εγκεφαλική βλάβη. Η θέση του Wernicke φαίνεται εκ πρώτης όψεως επαναφορά στις παλαιότερες ιδέες του εντοπισμού με μόνες προσθήκες τις επιπλέον λειτουργίες. Αλλά η συμβολή του δεν περιορίζεται μόνο σε αυτό. Κατ' αρχάς τοποθετεί τις περιοχές του λόγου και τις μεταξύ τους συνδέσεις γύρω από τη σχισμή του Sylvius. Αποδεχόμενος τα ευρήματα του Broca, μετονομάζει την *αφημία* του σε *κινητική αφασία*. Επιπρόσθετα, εισάγει τον όρο *αισθητηριακή αφασία*, η οποία συνίσταται σε αδυναμία κατανόησης του προφορικού λόγου και λανθασμένη χρήση των λέξεων κατά την ομιλία, οφειλόμενη σε βλάβη στις δύο πρώτες κροταφικές έλικες του αριστερού ημισφαιρίου⁵. Περιγράφει ακόμα έναν τύπο γλωσσικής διαταραχής, την *αφασία αγωγής*. Αυτή προκύπτει μετά από αποσύνδεση μεταξύ των περιοχών όπου βρίσκονται οι «ήχοι» των λέξεων και εκείνων όπου βρίσκονται οι «κινήσεις» των λέξεων⁶. Σε αυτήν την περίπτωση, σύμφωνα με την περιγραφή του Wernicke, ο ασθενής μπορεί να κατανοήσει αυτό που ακούει και να μιλήσει, αλλά η επιλογή των λέξεων φαίνεται να είναι διαταραγμένη λόγω της προαναφερθείσας αποσύνδεσης και της συνεπαγόμενης αδυναμίας ελέγχου της πρώτης περιοχής («ήχοι»)⁷ πάνω στη δεύτερη («κινήσεις»)⁸. Ο ασθενής που πάσχει από τη

5. Αυτό το σύνδρομο είναι γνωστό σήμερα ως *αφασία Wernicke*.

6. Ο όρος «ήχοι» αντιστοιχεί *latu sensu* με αυτό που αποκαλούμε σήμερα φωνολογικές αναπαραστάσεις και σημασιολογικό λεξικό. Αντίστοιχα, ο όρος «κινήσεις», μπορεί να ερμηνευθεί ως αυτό που σήμερα ορίζουμε ως κινητικό προγραμματισμό για την εκφορά του λόγου.

7. Η περιοχή που σήμερα αποκαλούμε περιοχή Wernicke, που αντιστοιχεί στο οπίσθιο τμήμα της άνω και μέσης κροταφικής έλικας.

8. Η περιοχή που σήμερα αποκαλούμε περιοχή Broca, η

συγκεκριμένη διαταραχή έχει επίγνωση των λαθών του, λόγω της διατηρημένης ικανότητας κατανόησης.

Το έργο του Wernicke είχε τεράστια επίδραση στην επιστημονική κοινότητα και γενικά θεωρείται ότι έθεσε τα θεμέλια της μελέτης της γλώσσας και των διαταραχών της. Επί της ουσίας, αποτέλεσε τη βάση για το κλασικό μοντέλο της αφασίας στο τέλος του 19^{ου} αιώνα, προσφέροντας τέσσερις κύριους άξονες. Πρώτον, οι αφασίες είναι αποτέλεσμα βλαβών σε γλωσσικά κέντρα ή τις μεταξύ τους συνδέσεις. Δεύτερον, οι αφασίες αποτελούν διαταραχές της ομιλίας ή της επεξεργασίας του λόγου. Δεν είναι γενικευμένες γνωστικές διαταραχές και δεν είναι δυνατόν να θεωρηθούν ως έκπτωση της νοημοσύνης. Τρίτον, κάθε διαταραχή του λόγου προκύπτει ως διακριτό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο συνδυασμό περιγεγραμμένων ελλειμμάτων. Τέταρτον, η εμφάνιση του κάθε συνδρόμου εξαρτάται από τη θέση της βλάβης. Πάνω σε αυτές τις βασικές αρχές στηρίχθηκε η μετέπειτα εξέλιξη των θεωριών για τη λειτουργία του λόγου και τις ενδεχόμενες διαταραχές του.

Το 1885 είναι η χρονιά που ο Ludwig Lichtheim μπαίνει στον χώρο της αφασιολογίας με ένα άρθρο (παραδόξως, το μοναδικό που έγραψε στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο) που, αν και αρχικά δημοσιεύεται στα Γερμανικά (1885a), μεταφράζεται πολύ γρήγορα στα Αγγλικά και δημοσιεύεται στο περιοδικό *Brain* (1885b). Ο Lichtheim πραγματεύτηκε σε αυτό τον εντοπισμό των γλωσσικών περιοχών και τον τρόπο με τον οποίον οι αυτές συνδέονται. Συνεχίζοντας στη λογική του Wernicke, επινόησε ένα μοντέλο που έμεινε γνωστό ως *το σπίτι του Lichtheim*. Επίσης, έφτιαξε βάσει αυτού ένα δικό του σύστημα ταξινόμησης των αφasiών, το οποίο υποδείκνυε ότι οι γλωσσικές διαταραχές είναι δυνατόν να προκύψουν μετά από βλάβη σε συγκεκριμένο γλωσσικό κέντρο ή διατάραξη της διασύνδεσης μεταξύ δύο τέτοιων κέντρων. Αργότερα, προσθέτει στο μοντέλο του 2 ακόμα περιοχές που αφορούν στον γραπτό λόγο. Το *σπίτι του Lichtheim*, αν και σχετικά απλοϊκό και με αρκετούς περιορισμούς, επηρέασε αρκετούς μετέπειτα ερευνητές της γλώσσας και των διαταραχών της (Basso, 2003).

Παρά την ευρεία αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα της εποχής, το μοντέλο του Lichtheim [όπως και άλλα, π.χ. του Charcot (1884) και του Kussmaul (1877)] δεν είχε ακριβή νευροανατομική βάση. Το 1891 και το 1892 ο Jules Joseph Dejerine δημοσίευσε δύο μελέτες που αφορούσαν σε διαταραχές δύο γλωσσικών λειτουργιών, της ανάγνωσης και της γραφής. Ήταν εκείνος που περιέγραψε σαφώς τη νευροανατομική βάση δύο συνδρόμων, τα οποία σήμερα είναι γνωστά ως *αλεξία με αγραψία και αμιγής αλεξία*. Όρισε την αμιγή αλεξία ως σύνδρομο αποσύνδεσης και προσδιόρισε ως περιοχή αποθήκευσης της οπτικής μορφής των λέξεων τη γωνιώδη έλικα. Οπότε, στην περιοχή παραγωγής του

οποία βρίσκεται στην κάτω μετωπιαία έλικα και αντιστοιχεί στην περιοχή Brodmann 44.

λόγου (Broca) και την περιοχή κατανόησης του λόγου (Wernicke) προσέθεσε και μία τρίτη, τη γωνιώδη έλικα, που ήταν υπεύθυνη για την κατανόηση του γραπτού λόγου. Και οι τρεις αυτές περιοχές, πάντα σύμφωνα με τον Dejerine, εκτελούσαν εξειδικευμένες λειτουργίες και βρισκόταν μέσα σε μία ευρύτερη *γλωσσική ζώνη* στον εγκέφαλο, γύρω από τη σχισμή του Sylvius.

Το συνδεσμικό μοντέλο Wernicke-Lichtheim δέχτηκε σκληρή κριτική από τον Sigmund Freud, ο οποίος το 1891 δημοσιεύει το βιβλίο του *Για την Ερμηνεία των Αφασιών*. Ο Freud υποστηρίζει ότι το μοντέλο πάσχει, καθώς δεν ανταποκρίνεται στην κλινική πραγματικότητα. Γράφει ότι αν προσπαθήσει κανείς να εξηγήσει μία αληθινή κλινική περίπτωση διαταραχής λόγου με αυτό, θα αποτύχει, καθώς τα ελλείμματα εμφανίζονται σε διαφορετικούς βαθμούς και υποστηρίζει ότι δεν είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σαφείς αποσυνδέσεις ή καταστροφές κέντρων. Επίσης θεωρεί ότι το μοντέλο προβλέπει την εμφάνιση συνδρόμων που δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα, όπως η αφασία αγωγής (στην οποία σύμφωνα με το μοντέλο, η ροή και η κατανόηση του λόγου πρέπει να παραμένει άθικτη και μόνο η επανάληψη να βλάπεται). Επαναφέρει τις ιδέες του Hughlings Jackson, υποστηρίζοντας ότι το να εντοπίσει κανείς τη βλάβη δεν σημαίνει ότι εντόπισε αυτόματα και τη λειτουργία. Επίσης θέτει στο προσκήνιο τα λάθη των αφασικών και των φυσιολογικών, θεωρώντας τα ως σημεία σε μία συνεχή ευθεία: ο αφασικός ασθενής διαφέρει από τον υγιή στο ότι κάνει περισσότερα λάθη καθώς μιλάει. Κατά τα άλλα, η ποιότητα των λαθών παραμένει ίδια. Τα λάθη αυτά, οι λεγόμενες παραφασίες, αποτελούν για τον Freud το κεντρικό σύμπτωμα της αφασίας. Με βάση αυτήν την οπτική δημιουργεί δικό του σύστημα ταξινόμησης των αφασιών, το οποίο και εντάσσει στο βιβλίο του (Freud, 1891, ελληνική μετάφραση του 2002). Τελικά η θεώρησή του δεν είχε απήχηση. Μέσα σε 9 χρόνια, πουλήθηκαν μόλις 257 αντίτυπα του βιβλίου του και τα υπόλοιπα έγιναν χαρτοπολιτός (Tesak and Code, 2008).

3. Η κρίσιμη σύγκρουση μεταξύ εντοπιστικής και ολιστικής θεώρησης

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα έλαβε χώρα μία έντονη διαμάχη που επίκεντρο είχε και πάλι τόσο το θέμα του εντοπισμού των γλωσσικών λειτουργιών, όσο και την ταξινόμηση των διαταραχών τους. Πρωταγωνιστές ήταν ο Pierre Marie και ο Jules Dejerine. Το καλοκαίρι του 1908 λαμβάνουν χώρα τρία συνέδρια της Νευρολογικής Εταιρείας του Παρισιού. Εκεί οι δύο αντίπαλοι θα επιχειρηματολογήσουν ενώπιον διακεκριμένων συναδέλφων τους για να στηρίξουν τις αντικρουόμενες θέσεις τους. Ως πλαίσιο στη συζήτηση χρησιμοποιεί ένα ερωτηματολόγιο με πέντε ερωτήσεις που έχει συντάξει ο Dejerine. Οι ερωτήσεις αφορούν στα διάφορα αφασικά σύνδρομα: ποια και πόσα είναι, πως διαχωρίζονται, ποια είναι τα κλινικά τους χαρακτηριστικά κοκ.

Μετά τη διατύπωση της κάθε ερώτησης, απαντά πρώτα ο Dejerine, ύστερα ο Marie και κατόπιν παίρνουν τον λόγο οι υπόλοιποι σύνεδροι, αν επιθυμούν να σχολιάσουν κάτι. Ο Dejerine υποστηρίζει ότι υπάρχουν διάφορες μορφές αφασίας, οι οποίες αντιστοιχούν σε διαφορετικές εστίες βλάβης. Αυτές είναι διακριτές και η διαφορική διάγνωση είναι εφικτή. Εν ολίγοις, υπερασπίζεται την κλασική άποψη, όπως αυτή έχει διαμορφωθεί, αρχίζοντας από τον Broca και φτάνοντας μέχρι το μοντέλο Wernicke-Lichtheim. Ο Marie, από την άλλη μεριά, υποστήριζε το αντίθετο, ότι δηλαδή δεν υπήρχαν πολλά σύνδρομα αφασίας, αλλά ένα, η αφασία Wernicke. Θεωρούσε ότι η μόνη γνήσια γλωσσική διαταραχή ήταν αυτή της κατανόησης του λόγου και ότι οι ασθενείς που αποκαλούνταν «αφασικοί Broca» δεν ήταν τίποτε άλλο παρά ασθενείς που είχαν αναρθρία και όχι κάποιο γνωστικό πρόβλημα που να αφορά σε γλωσσικές διεργασίες. Υποστήριζε επίσης ότι οι ασθενείς που είχαν διάγνωση καθολικής αφασίας⁹ ήταν στην ουσία ασθενείς με προσβεβλημένη την περιοχή κατανόησης του λόγου που βρισκόταν στο πίσω μέρος του κροταφικού φλοιού και την κινητική περιοχή για την άρθρωση, άρα στην πραγματικότητα αφασικοί Wernicke με αναρθρία. Οι δύο αντίπαλοι υποστηρίζουν με πάθος τις απόψεις τους και τελικά οι συναντήσεις λαμβάνουν τέλος, χωρίς κάποιος από τους δύο να υποχωρήσει έστω και λίγο¹⁰ (Lecours, Chain, Poncet, Nespoulous, & Joannette, 1992).

4. 20^{ος} αιώνας: η εποχή της νευροψυχολογίας

Ο Henry Head ήταν ένας παθιασμένος επιστήμων.

9. Σύμφωνα με τα σύγχρονα κλινικά κριτήρια, στην περίπτωση της καθολικής αφασίας (global aphasia) εμφανίζονται διαταραχές σε όλες τις όψεις της γλωσσικής λειτουργίας (Alexander, 2000). Πιο συγκεκριμένα, προσβάλλονται σοβαρά η ευχέρεια του λόγου, και η ικανότητα επανάληψης και κατανόησης (Damasio & Geschwind, 1984). Συνήθως οι ασθενείς είναι άφωνοι ή εκφέρουν αυθόρμητα μόνο κάποια επαναλαμβανόμενα φωνήματα χωρίς νόημα (Love & Webb, 2001). Η κατανόηση είναι γενικά καλύτερη από την παραγωγή του λόγου, και συχνά ο ασθενής καταφεύγει σε μη λεκτικές επικοινωνιακές οδούς (Love & Webb, 2001). Η κατονομασία, η ανάγνωση και η γραφή είναι έντονα ελλειμματικές (Benson, 1993). Οι εν λόγω διαταραχές σχεδόν πάντοτε συνοδεύονται από ημιπάρση, ημιαισθητική διαταραχή και ομώνυμη ημιανωπία (Cummings & Mega, 2003). Η βλάβη που προκαλεί καθολική αφασία είναι συνήθως ένα έμφρακτο στο αριστερό ημισφαίριο που προσβάλλει ολόκληρη τη μέση εγκεφαλική αρτηρία (Cummings & Mega, 2003).

10. Ο Dejerine και ο Marie διατηρούσαν, θα έλεγε κανείς, πραγματική έχθρα. Μάλιστα, το 1892, ο Dejerine επιχειρήσε να καλέσει τον Marie σε μονομαχία. Απορμή στάθηκε το ότι ο Marie είχε γράψει σε ένα άρθρο του ότι ο Dejerine αντιμετώπιζε την επιστήμη σαν λοταρία (Lhermitte & Signoret, 1982).

Τόσο, που κάποια στιγμή τη δεκαετία του 1890 υποβάλλει τον εαυτό του σε τραυματισμό, ώστε να μελετήσει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος¹¹. Αρχίζει να ασχολείται με τους μηχανισμούς της γλώσσας και τις διαταραχές τους τη δεκαετία του 1910. Το 1926 ο Henry Head δημοσιεύει ένα δίτομο έργο με τίτλο *Aphasia and Kindred Disorders of Speech*. Ο Head προσπάθησε με αυτό το έργο να αντιταχθεί στις θέσεις αυτών που αποκαλούσε *diagram-makers*. Δεν του άρεσε ο όρος «αφασία» και προτιμούσε να τον αποφεύγει. Γενικά, θεωρούσε ότι τα πράγματα δεν μπορεί να είναι τόσο απλά όταν κανείς μιλά για τόσο περίπλοκους γνωστικούς μηχανισμούς και τη νευροανατομική τους αντιπροσώπηση¹². Πιστεύοντας πολύ στις ιδέες του Huggings Jackson, άσκησε δριμύτατη κριτική στην κρατούσα θεώρηση της εποχής του, σύμφωνα με την οποία η γλώσσα μπορούσε να αναλυθεί σε διακριτές κινητικές και αισθητικές λειτουργίες, σαφώς εντοπισμένες σε συγκεκριμένα εγκεφαλικά κέντρα. Διαφωνούσε έντονα με τις σεβαστές από την πλειονότητα θέσεις των μελετητών της αφασίας, οι οποίοι είχαν, κατά τη γνώμη του, δημιουργήσει αυθαίρετα διαγράμματα, που στόχο είχαν να εξηγήσουν το πως λειτουργεί η γλώσσα και ταυτόχρονα τα αίτια των γλωσσικών διαταραχών. Έβρισκε τα διαγράμματα αυτά υπεραπλουστευμένα και σε αρκετά σημεία λανθασμένα, αφού, εκτός των άλλων αδυναμιών τους, και η δική του κλινική πρακτική προσέφερε αρκετές κλινικές περιπτώσεις που δεν ήταν δυνατόν να ενταχθούν σε οποιοδήποτε από αυτά τα γλωσσικά μοντέλα. Κατακρίνοντας σφόδρα τις μεθόδους των *diagram makers*, κατέληξε στο ότι τα μοντέλα τους και οι συνεπαγόμενες ταξινομήσεις των διαταραχών του λόγου, δεν ήταν τίποτε άλλο από προσπάθειες για την επίτευξη μιας «τακτοποιημένης» και ξεκάθαρης διάγνωσης της εκάστοτε κλινικής περίπτωσης, αλλιώς και ερμηνείας εν γένει της λειτουργίας του λόγου, του νευροανατομικού του υποβάθρου και των παθοφυσιολογικών και γνωστικών μηχανισμών των διαταραχών του. Απορρίπτοντας λοιπόν το κλασικό τότε σύστημα ταξινόμησης, διέκρινε 4 τύπους επίκτητων γλωσσικών ελλειμμάτων, τα οποία αντιστοιχούσαν σε διακριτά αφασικά σύνδρομα. Στο σύνολό της η θεώρηση του περί αφασίας, στηριζόταν σε μία κεντρική ιδέα, στο

11. Τη δεκαετία του 1890, δύο αισθητικά νεύρα του αριστερού του χεριού καταστράφηκαν χειρουργικά, μετά από δική του επιθυμία, ώστε να μπορέσει να μελετήσει την απώλεια της αισθητικότητας αναφορικά με το νευροανατομικό της υπόβαθρο και τη σταδιακή αποκατάστασή της.

12. Μάλιστα, στο βιβλίο του κάνει μια ιστορική αναδρομή ξεκινώντας πριν από τον Gall και φτάνοντας μέχρι και μετά τον Marie. Το κεφάλαιο μετά τον Marie το βαπτίζει *Chaos*, ίσως θέλοντας να δείξει πόσο πραγματικά δύσκολο είναι το συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο και πόση προσπάθεια χρειάζεται ώστε να καταλάβει κανείς το πως πραγματικά λειτουργεί η γλώσσα και κατά περιπτώσεις πως αυτή διαταράσσεται (Tesak and Code, 2008).

πως δηλαδή ο ίδιος έβλεπε τη διαταραχή του λόγου: Ως μία διαταραχή της διαμόρφωσης και έκφρασης λεκτικών και μη λεκτικών συμβόλων. Οι θέσεις του Head, αν και είχαν κάνει εντύπωση στην εποχή τους, αργότερα ξεχάστηκαν ως έναν βαθμό. Παρ' όλα αυτά, η κριτική που έκανε στα μοντέλα για τη γλώσσα και τις διαταραχές της, παραμένει επίκαιρη και μπορεί να φανεί χρήσιμη αναφορικά και με τις σύγχρονες μελέτες στο εν λόγω πεδίο (Jacyna, 2005).

Ο Kurt Goldstein ήταν ακόμα ένας πολέμιος της κλασικής σχολής. Τάσσεται σαφώς υπέρ της ολιστικής προσέγγισης, απορρίπτοντας τη συνδεσμική θεώρηση¹³. Για τη γλώσσα συγκεκριμένα, δεν έδινε βάση στα επιμέρους συστατικά της (όπως π.χ. τις λέξεις) από άποψη αισθητηριακή (δηλαδή σχετικά με τις «εικόνες» ή τους «ήχους» των λέξεων, όροι που χρησιμοποιούνταν από πολλούς προγενέστερους, όταν ήθελαν να μιλήσουν για την ικανότητα κατανόησης του γραπτού και του προφορικού λόγου) ή κινητική («κινητικές αναπαραστάσεις» των λέξεων, όρος που χρησιμοποιείτο αντίστοιχα για την εκφορά του λόγου). Διαφοροποίησε τη θέση του από την κλασική θεώρηση, μιλώντας για την έννοια, ή αν θέλετε την ιδέα της λέξης, θέτοντάς την στο επίκεντρο της γλωσσικής λειτουργίας ως ολότητας. Το 1934 εκδίδεται ένα από τα πιο γνωστά του βιβλία στα Γερμανικά και ακολουθεί το 1939 η έκδοσή του στην αγγλική γλώσσα με τίτλο *The organism: A holistic approach to biology derived from pathological data in man*. Στις σελίδες του αναπτύσσει την ολιστική του θεώρηση. Γενικότερα, έβλεπε τον άνθρωπο ως σύνολο, ως οργανισμό, θεωρώντας την *αφηρημένη συμπεριφορά*, την ικανότητα επεξεργασίας και σύνθεσης των εισερχόμενων πληροφοριών, ως την ανώτερη ανθρώπινη γνωστική λειτουργία. Ήταν η απώλεια αυτής της λειτουργίας που κατά τον Goldstein καθιστούσε το άτομο αφασικό μετά από την εγκεφαλική βλάβη. Ο Goldstein υποστηρίζει ότι όταν προκύψει κάποια βλάβη, το άτομο προβαίνει στη λεγόμενη *καταστροφική αντίδραση*, η οποία συνίσταται στην προσπάθειά του να αντεπεξέλθει στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος, όταν εκ των πραγμάτων δυσκολεύεται λόγω των ελλειμμάτων του. Απορρίπτει τις εντοπιστικές θεωρίες και αναπτύσσει αρκετά ριζοσπαστικές για την εποχή του ιδέες, οι οποίες αργότερα θα θέσουν τα θεμέλια για την αποκατάσταση. Μιλάει για το φαινόμενο της πλαστικότητας του εγκεφάλου με αφορμή τις αφασίες. Η διαταραχή του λόγου σύμφωνα με τον Goldstein δεν είναι αποτέλεσμα απώλειας της συγκεκριμένης λειτουργίας (πχ της κατανόησης ή της εκφοράς) που προκλήθηκε από βλάβη σε ένα εξειδικευμένο εγκεφαλικό κέντρο. Η διαταραχή του λόγου, σε οποιαδήποτε μορφή της, είναι το αποτέλεσμα της προσπάθειας

13. Αποκαλούσε τη συνδεσμική προσέγγιση *ατομιστική αφασιολογία*. Τη θεώρηση που ο ίδιος ανέπτυξε, προφανώς επηρεασμένος από τη θεωρία Gestalt, την ονόμαζε *οργανισμική αφασιολογία*.

του οργανισμού να αναπληρώσει τη βλάβη. Οπότε, η λεκτική συμπεριφορά του αφασικού παύει να είναι συνέπεια της καταστροφής εξειδικευμένου εγκεφαλικού ιστού. Ο αφασικός δεν είναι κάποιος από του οποίου η συμπεριφορά στερείται κάποια γλωσσική συνιστώσα. Ο αφασικός είναι κάποιος που του λείπει μεν ένα τμήμα του εγκεφάλου (λόγω της βλάβης, έχουμε σαφώς μία κατεστραμμένη περιοχή), αλλά η συμπεριφορά του δεν είναι αποτέλεσμα της βλάβης *per se*, αλλά της αναδιοργάνωσης της λειτουργίας των υπολοίπων εγκεφαλικών περιοχών οι οποίες βρίσκονται σε διαρκή λειτουργική σύνδεση.

Ο μελετητής που προσπάθησε να συνθέσει τις δύο γενικές θεωρήσεις, την εντοπιστική και την ολιστική, ήταν ο Ρώσος ψυχολόγος Alexander Romanovich Luria, ο οποίος θεωρείται ένας εκ των θεμελιωτών της σύγχρονης νευροψυχολογίας. Καθώς δεν τον ικανοποιούσε καμία από τις δύο τάσεις, ανέπτυξε τις δικές του ιδέες, σε μία προσπάθεια να γεφυρώσει το χάσμα και να προσφέρει μία επαρκή ερμηνεία για τις λειτουργίες του λόγου και τις διαταραχές τους (Basso, 2003). Οι πρώτες μελέτες του αφορούν κλινικές περιπτώσεις στρατιωτών που έλαβαν μέρος στον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο, με επίκτητες διαταραχές λόγου μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και περιγράφονται στο βιβλίο του *Traumatic Aphasia*. Το 1973 θα γράψει το περίφημο *The working brain: An introduction to neuropsychology* (ελληνική μετάφραση: *Η λειτουργία του εγκεφάλου: Εισαγωγή στη Νευροψυχολογία*, 1998), όπου θα επεκτείνει τις ιδέες του για το πως λειτουργεί η γλώσσα, ποια είναι η νευροανατομική της αντιπροσώπευση και ποια η βάση των διαταραχών της. Κεντρικές έννοιες στη θεώρηση του Luria είναι η *νοητική λειτουργία* και το *λειτουργικό σύστημα*. Κάθε νοητική λειτουργία θα πρέπει να ειδικωθεί όχι ως μεμονωμένη, απλή λειτουργία, αλλά ως ένα ολοκληρωμένο λειτουργικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει πολλά συστατικά μέρη και σε διαφορετικά επίπεδα επεξεργασίας. Επομένως, η γλώσσα είναι ακόμα ένα λειτουργικό σύστημα με πολλά μέρη, τα οποία αλληλεπιδρούν και συλλειτουργούν με σύνθετο τρόπο. Ο Luria έφτιαξε ένα σύστημα ταξινόμησης των αφασιών βάσει εστιακών βλαβών και των αντίστοιχων προσβεβλημένων συστατικών μερών της γλωσσικής επεξεργασίας. Στην ταξινόμησή του αυτή συμπεριέλαβε έξι αφασικά σύνδρομα. Αν και ο ίδιος δεν θεωρούσε τον εαυτό του εντοπιστή, το μοντέλο του συνέβαλλε στην ανανέωση και τον εμπλουτισμό της εντοπιστικής θεώρησης, δίνοντάς της πολυδιάστατο χαρακτήρα. Παρ' όλα αυτά, το συνδρομικό σύστημα ταξινόμησης που πρότεινε, δεν υιοθετήθηκε από μεγάλο μέρος των κλινικών και σήμερα πλέον, αποτελεί κυρίως ιστορικό στοιχείο.

Το 1965 δημοσιεύεται (σε δύο μέρη) ένα ιστορικό άρθρο στο περιοδικό *Brain*. Ο συγγραφέας του είναι ο Norman Geschwind και το άρθρο είχε τίτλο *Disconnexion syndromes in animals and man*. Με αυτό του το έργο ο Geschwind επανέφερε στο προσκήνιο

τα σύνδρομα αποσύνδεσης, αλλά και την παλιά θεώρηση για τη γλώσσα και τις επίκτητες διαταραχές της, που είχε τις ρίζες της στην εποχή του Wernicke. Στο άρθρο του ο Geschwind αναγνωρίζει τρία ζωτικά ανατομικά στοιχεία του εγκεφάλου και τον ρόλο που αυτά μπορεί να παίζουν στις γνωστικές λειτουργίες. Τα τρία αυτά στοιχεία είναι: τα κέντρα που επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες, οι περιοχές επεξεργασίας που συνθέτουν πληροφορίες από τα προαναφερθέντα κέντρα και οι συνδέσεις μεταξύ αυτών των περιοχών. Αναφέρεται εκτός των άλλων στην ανατομική βάση της γλώσσας, αλλά και σε αρκετές γλωσσικές διαταραχές, θέματα για κάθε ένα από τα οποία αφιερώνει ένα υποκεφάλαιο του άρθρου του. Ο Geschwind επιχειρεί να ερμηνεύσει όλες τις γνωστικές λειτουργίες, καθώς και τις ενδεχόμενες διαταραχές αυτών με βάση αυτό το μοντέλο, το οποίο αποτελεί μία μετεξέλιξη του παλιού συνδεσμικού μοντέλου, με την προσθήκη νέων κλινικών και ανατομικών δεδομένων. Έρχονται, λοιπόν, ξανά στο προσκήνιο οι παλιές γνώριμες περιοχές Broca, Wernicke, η γωνιώδης έλικα και γενικά όλες οι περιοχές γύρω από τη σχισμή του Sylvius, οι οποίες πλέον τίθενται στο πλαίσιο ενός δομημένου γλωσσικού δικτύου. Ο Geschwind με το άρθρο του αυτό κατάφερε να εδραιώσει το *νεοσυνδεσμικό μοντέλο*, το οποίο είχε και ακόμα έχει τεράστια απήχηση στο πεδίο μελέτης της γλώσσας και των διαταραχών της (Catani and ffytche, 2005).

Έχοντας τον Geschwind ως αφετηρία, η σχολή της Βοστώνης επισφράγισε την κυριαρχία του νεοσυνδεσμικού μοντέλου μερικά χρόνια αργότερα. Το 1972 ο Harold Goodglass και η Edith Kaplan δημιουργούν μία δοκιμασία για εξέταση ασθενών με αφασικές διαταραχές (όπως πλέον αποκαλούνται οι διαταραχές λόγου που προκύπτουν μετά από εγκεφαλική βλάβη): το Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Το BDAE έγινε ευρύτερα γνωστό και σήμερα είναι η πιο δημοφιλής συστοιχία για την εξέταση της αφασίας ανάμεσα στους κλινικούς όλου του κόσμου. Χωρίζεται σε 4 υποκλίμακες: Προφορικός Λόγος, Κατανόηση, Ανάγνωση και Γραφή. Ο ασθενής εξετάζεται με σχετική λεπτομέρεια σε αυτούς τους 4 τομείς και από τον συνδυασμό των ελλειμμάτων που προκύπτουν από τις επιμέρους βαθμολογίες, εξάγεται ένα προφίλ που τον κατατάσσει σε ένα από τα αφασικά σύνδρομα. Τόσο το BDAE όσο και η νεοσυνδεσμική ταξινόμηση αποτελούν στις μέρες μας κανόνα και εφαρμόζονται στην πλειονότητα των κλινικών που νοσηλεύουν αφασικούς ασθενείς.

5. Σύγχρονες προσεγγίσεις: η προφητεία του Head (:)

Αν και ο Head όταν έγραφε «Χάος» αναφερόταν στη δική του εποχή, μπορεί κανείς να πει ότι η επιλογή του συγκεκριμένου τίτλου κεφαλαίου ήταν κατά κάποιον τρόπο προφητική. Εδώ και διακόσια περίπου χρόνια

η γλώσσα μελετάται επισταμένα. Και ενώ παλαιότερα ήταν δυνατόν να προσεγγιστεί μόνο υπό το πρίσμα της παθολογίας της, πλέον μπορούμε να τη μελετήσουμε και στον υγιή εγκέφαλο με τη βοήθεια των μεθόδων λειτουργικής απεικόνισης (Price, 2000).

Είναι πλέον κοινός τόπος ότι το κλασικό νεοσυνδεσμικό μοντέλο είναι υπεραπλουστωμένο, καθώς τα σύγχρονα δεδομένα απεικονιστικών μελετών καταδεικνύουν ότι στη λειτουργία της γλώσσας παρεμβαίνει ένας μεγαλύτερος αριθμός περιοχών και μια πιο σύνθετη ομάδα παράλληλων συνδέσεων από την απλή εν σειρά διασύνδεση των περιοχών Broca και Wernicke. Οι δομές αυτές περιλαμβάνουν εκτεταμένα τμήματα του φλοιού, αλλά και της υποκείμενης λευκής ουσίας (Price, 2012), δημιουργώντας ένα πολύπλοκο δίκτυο που συνίσταται από μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματικές περιοχές (Friederici, 2002), οι οποίες επικοινωνούν μέσω φλοιο-φλοιικών δεσμών (Frey, Campbell, Pike, Petrides, 2008). Πέραν αυτού, έχουν επιστημανθεί αδυναμίες της κλασικής ταξινόμησης ως προς την κλινική της χρησιμότητα (Basso, 2003; Caplan, 2003; Crary, Wertz, & Deal, 1992; Κασερίμης, Κουρτίδου, & Πόταγας, 2013; Sundet & Engvik, 1985) και τις ανατομικές προβλήσεις της (Kasselimis, Potagas, Kourtidou, & Evdokimidis, 2012; Mohr et al., 1978; Willmes & Roeck, 1993). Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα των αφασικών συνδρόμων, όπως η μη ρέουσα αφασία τύπου Broca, είναι αποτέλεσμα εκτενέστερων βλαβών και όχι καταστροφής περιγραμμένων φλοιικών περιοχών¹⁴, όπως προβλέπει η παραδοσιακή θεώρηση (Kasselimis, Potagas, Kourtidou, & Evdokimidis, 2012), ενώ η πρόβλεψη της παρατηρούμενης διαταραχής βάσει της εστίας της βλάβης παρουσιάζει εν γένει σοβαρές δυσκολίες (Charidimou et al., 2014).

Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν περιγραφεί και άλλα αφασικά σύνδρομα, τα οποία διαφοροποιούνται ως προς την παθολογία και τη φαινομενολογία τους από τις κλασικές αφασίες, οπότε μοιραία δεν εμπίπτουν στο πλαίσιο της νεοσυνδεσμικής ταξινόμησης. Δύο παραδείγματα είναι η λεγόμενη υποφλοιική αφασία που οφείλεται σε έμφρακτα στην περιοχή των βασικών γαγγλίων και στην περικείμενη λευκή ουσία και παρουσιάζει διαφόρους συνδυασμούς γλωσσικών ελλείψεων (Radanovic & Scaff, 2003; Kuljic-Obradovic, 2003; Nadeau & Crosson, 1997) και η πρωτοπαθής προϊούσα αφασία, ένα είδος μετωποκροταφικής άνοιας, το οποίο χαρακτηρίζεται από προεξάρχουσα και προοδευτική διαταραχή λόγου

(Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam, 1982, 2001, 2007; Sonty et al., 2003). Τέλος, σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με αφασία εμφανίζουν και άλλα, μη γλωσσικά, νοητικά ελλείμματα, όπως διαταραχή ενεργού μνήμης (Kasselimis et al., 2013; Potagas, Kasselimis, & Evdokimidis, 2011), επαναφέροντας στο προσκήνιο την παλαιότερη θεώρηση της αφασίας ως μη περιχαρακωμένης νοητικής διαταραχής που παρουσιάζει παθολογικές εκφάνσεις πέραν των στενών ορίων της γλώσσας.

Η συζήτηση του 1908 αναβιώνει λοιπόν για ακόμα μία φορά υπό το φως των σύγχρονων ευρημάτων, καθώς προκύπτουν και πάλι δύο αντίπαλες θεωρήσεις. Σύμφωνα με την πρώτη, η εκάστοτε γλωσσική διαταραχή αποδίδεται σε βλάβη του αντίστοιχου ειδικού γλωσσικού οργάνου. Οπότε, υπάρχουν εξειδικευμένες εγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες επιτελούν πολύπλοκες και περιγεγραμμένες διεργασίες, όπως πχ η σύνταξη. Αυτές, πάντα σύμφωνα με τη θεωρία εντοπίζονται σε πολύ συγκεκριμένες περιοχές του φλοιού του αριστερού ημισφαιρίου (Berndt & Caramazza, 1980; Grodzinsky 1984, 1986). Η δεύτερη θεώρηση είναι αντίθετη με την πρώτη και υποστηρίζει ότι τα γλωσσικά ελλείμματα είναι δυνατόν να αποδοθούν σε διαταραχές πιο βασικών λειτουργιών: των *ικανοτήτων επεξεργασίας*. Τέτοιες λειτουργίες αποτελούν, επί παραδείγματι, η άμεση μνήμη ή η προσοχή. Οπότε, δεν υπάρχει κάποιο εξειδικευμένο γλωσσικό όργανο, αλλά ούτε καν δίκτυο περιοχών ειδικών για τη γλώσσα. Η γλώσσα αναδύεται από βασικές λειτουργίες, θεμελιώδεις για τη επιβίωση του ατόμου (Caplan, 2006; Dick et al., 2001; Kasselimis & Varkanitsa, 2015; Ullman, 2004), οι οποίες προέκυψαν μέσω της φυσικής επιλογής πολύ πριν την εμφάνιση της γλώσσας, όπως υποδεικνύουν ανατομικές αναλογίες με συγγενή πρωτεύοντα (Kelly et al., 2010).

Από την παρούσα επισκόπηση καθίσταται προφανές ότι τα ερωτήματα που τέθηκαν κατά την πρώιμη περίοδο της αφασιολογίας παραμένουν επώδυνα επίκαιρα: Η γλώσσα μπορεί να εντοπιστεί με ακρίβεια στον εγκέφαλο ή όχι; Υπάρχει τελικά το περιβάλλοντο γλωσσικό όργανο ή έστω δίκτυο, του οποίου τα συστατικά στοιχεία επιτελούν εξειδικευμένες γλωσσικές λειτουργίες; Είναι τελικά η αφασία αποτέλεσμα ελλείψεων οργάνου ή αναδιοργάνωσης; Και, σε τελική ανάλυση, η γλώσσα υφίσταται ως διακριτή λειτουργία με σαφές νευροανατομικό υπόβαθρο και αντίστοιχη παθοφυσιολογία σε περίπτωση διαταραχής της ή αποτελεί απλά μία εννοιολογική κατασκευή που οι μελετητές της αποφασίσανε αυθαίρετα να την εξετάζουμε ως μεμονωμένη οντότητα;

Βιβλιογραφία

- Alexander, M. P. (2000). Aphasia I: Clinical and anatomic issues. In Farah M. J., & Feinberg T. E. (Eds.). *Patient-Based Approaches to Cognitive Neuroscience* (pp. 165-181). Cambridge, MA: MIT Press.

14. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο ίδιος ο Broca ανέφερε στην πρωτότυπη εργασία του ότι η βλάβη του Leborgne εκτεινόταν πέραν της κάτω μετωπιαίας ηλικίας. Η παρατήρησή του επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες μελέτες απεικόνισης του εγκέφαλου του Monsieur Tan (Dronkers, Plaisant, Iba-Zizen, & Cabanis, 2007; Signoret, Castaigne, Lhermitte, Abelanet, & Lavorel, 1984)

2. Basso, A. (2003). *Aphasia and its therapy*. New York: Oxford University Press.
3. Bay, E. (1969) The Lordat case and its import on the history of aphasia. *Cortex*, 5, 302–306.
4. Benson D. F. (1993). Aphasia. In Heilman K. M., & Valenstein E. (Eds), *Clinical Neuropsychology* (3rd edition)(pp. 17-36). New York: Oxford University Press.
5. Berndt, R. S., & Caramazza, A. (1980) A redefinition of the syndrome of Broca's aphasia: Implications for a neuropsychological model of language. *Applied Psycholinguistics*, 1, 225–278.
6. Broca, P. (1861a) Perte de la parole, ramollissement chronique de destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletins de la Societe d'Anthropologie de Paris*, 1861, 235–238.
7. Broca, P. (1861b) Remarques sur le siege de la faculte du langage articule, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bulletins et memoires de la Societe Anatomique de Paris*, 36, 330–357.
8. Broca, P. (1861c) Nouvelle observation d'aphemie produite par une lesion de la moitie posterieure des deuxieme et troisieme circonvolutions frontales. *Bulletins et memoires de la Societe Anatomique de Paris*, 36, 398–407.
9. Broca, P. (1863) Localisation des fonctions cerebrales: Siege du langage articule. *Bulletins de la Societe Anthropologique de Paris*, 1863, 200–204.
10. Broca, P. (1864) Lettre ù M. Trousseau sur les mots aphemie, aphasie et aphrasie. *Gazette des Hopitaux Civils et Militaires*, 37, 35–36.
11. Broca, P. (1865) Sur le siege de la faculte du langage articule. *Bulletins de la Societe Anthropologique de Paris*, 1865, 377–393.
12. Broca, P. (1869) Sur le siege de la faculte du langage articule. *Tribune Medicale*, 14, 254–256, 265–269.
13. Caplan D. (2003). Aphasic Syndromes. In Heilman K.M & Valenstein E. (eds) *Clinical Neuropsychology* (4th edition), pp. 14-34. New York: Oxford University Press.
14. Caplan D. (2006). Aphasic deficits in syntactic processing. *Cortex*, 42, 797-804.
15. Catani M., & ffytche D.H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128, 2224–2239.
16. Charcot, J. M. (1884) *Differenti forme d'afasia*. Milan: Vallardi.
17. Charidimou, A., Kasselimis, D., Varkanitsa, M., Selai, C., Potagas, C., & Evdokimidis, I. (2014). Why is it difficult to predict language impairment and outcome in patients with aphasia after stroke? *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, 10(2), 75-83.
18. Crary M.A., Wertz R.T., & Deal J.L. (1992). Classifying aphasias: Cluster analysis of western aphasia battery and boston diagnostic aphasia examination results. *Aphasiology*, 6, 29-36.
19. Cummings J. L., & Mega M. S. (2003). *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. New York: Oxford University Press.
20. Damasio A. R., Geschwind N. (1984). The neural basis of language. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 127-147.
21. Darby D. & Walsh K. (2005). *Walsh's Neuropsychology: A clinical approach* (5th edition). New York: Churchill Livingstone.
22. Darwin C. (1987). *Η Καταγωγή του Ανθρώπου και η Σεξουαλική Επιλογή*. Αθήνα: Εκδόσεις Γκοβόστη.
23. Darwin C. (1998). *Η καταγωγή των ειδών*. Πάτρα: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών.
24. Dejerine, J. (1891) Sur un cas de cecite verbale avec agraphie suivi d'autopsie. *Memoires de la Societe de Biologie*, 3, 197–201.
25. Dejerine, J. (1892) Contribution ù l'etude anatomique et clinique des differentes varietes de cecite verbale. *Memoires de la Societe de Biologie*, 4, 61–90.
26. Dick F., Bates E., Wulfeck B., Utman J. A., Dronkers N., & Gernsbacher M. A. (2001). Language deficits, localization, and grammar: evidence for a distributive model of language breakdown in aphasic patients and neurologically intact individuals. *Psychological Review*, 108(4), 759-788.
27. Dronkers, N. F., Plaisant, O., Iba-Zizen, M. T., & Cabanis, E. A. (2007). Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, 130(5), 1432-1441.
28. Fox RJ, Kasner SE, Chatterjee A, Chalela JA (2001). Aphemia: an isolated disorder of articulation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103(2):123-6.
29. Freud S. (1891, 2002). *Για την Ερμηνεία των αφασιών*. Αθήνα: Εξάντας.
30. Frey, S., Campbell, J.S.W., Pike, G.B., Petrides, M., 2008. Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *Journal of Neuroscience* 28 (45), 11435–11444.
31. Friederici, A. D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2), 78-84.
32. Geschwind N. (1965a). Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain*, 88, 237–94.
33. Geschwind N. (1965b). Disconnexion syndromes in animals and man. II. *Brain*, 88, 585–644.
34. Goldstein, K. (1934) *Der Aufbau des Organismus: Einführung in die Biologie unter besonderer Berücksichtigung der Erfahrungen am kranken Menschen*. The Hague: Nijhoff.
35. Goldstein, K. (1939). *The organism: A holistic approach to the biology derived from pathological data in man*. New York: American Book.
36. Goldstein, K. (1995). *The organism: A holistic approach to biology derived from pathological data in man*. New York: Zone.
37. Goodglass, H., & Kaplan, E. (1972) *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
38. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006-14.
39. Grodzinsky, Y. (1984) The syntactic characterization of agrammatism. *Cognition*, 16, 99–120.
40. Grodzinsky, Y. (1986) Cognitive deficits, their proper description, and its theoretical relevance. *Brain and Language*, 27, 178–191.
41. Head, H. (1926) *Aphasia and kindred disorders of speech*, 2 volumes. Cambridge: Macmillan.
42. Hughlings Jackson, J. (1866) Notes on the physiology

- and pathology of language. In J. Taylor (Ed.), (1958) *Selected writings of John Hughlings Jackson: Vol. 2. Evolution and dissolution of the nervous system, speech, various papers, addresses and lectures* (pp. 121–128). New York: Basic Books.
43. Jacyna S. (2005). Starting anew: Henry Head's contribution to Aphasia studies. *Journal of Neurolinguistics*, 18, 327–336.
 44. Kandel E. R., Schwartz J. H., & Jessel T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill
 45. Καράβατος Θ. (2008). Φυλογένεση και οντογένεση της έννοιας «αφασία». Στο Πόταγας Κ., Ευδοκίμίδης Ι. *Συζητήσεις για τον Λόγο στο Αιγινήτειο*, σ. 35-52. Αθήνα: Συνάψεις.
 46. Κασερίμης Δ., Κουρτίδου Ε., Πόταγας Κ. (2013). Οι αφασίες Broca: Οι διαφορετικές εκφράσεις μιας βλάβης. Στο Πόταγας Κ. και Ευδοκίμίδης Ι. (επιμ.) *Ιδιότυποι Λόγοι* (44-54). Αθήνα: Συνάψεις.
 47. Kasselimis, D., Chatziantoniou, L., Peppas, C., Evdokimidis, I., & Potagas, C. (in press). The dichotomous view on IFG lesion and non-fluent aphasia. *Neurological Sciences*.
 48. Kasselimis, D., Potagas, C., Kourtidou, E., & Evdokimidis, I. (2012). Classification of the Aphasias: Maybe It's Time for a Change. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 61, 161-162.
 49. Kasselimis, D. S., Simos, P. G., Economou, A., Peppas, C., Evdokimidis, I., & Potagas, C. (2013). Are memory deficits dependent on the presence of aphasia in left brain damaged patients? *Neuropsychologia*, 51(9), 1773-1776.
 50. Kasselimis, D.S., Varkanitsa, M. (2015). Neurological Approaches to Agrammatism. In: James D. Wright (editor-in-chief), *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 2nd edition, Vol 16. Oxford: Elsevier. pp. 690–697.
 51. Kelly, C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Margulies, D. S., Castellanos, F. X., Milham, M. P., & Petrides, M. (2010). Broca's region: linking human brain functional connectivity data and non human primate tracing anatomy studies. *European Journal of Neuroscience*, 32(3), 383-398.
 52. Kuljic-Obradovic D.C. (2003). Subcortical aphasia: three different language disorder syndromes? *European Journal of Neurology*, 10, 445–448.
 53. Kussmaul, A. (1877) *Die Störungen der Sprache: Versuch einer Pathologie der Sprache*. Leipzig: Vogel.
 54. Lecours A. R., Chain F., Poncet M., Nespoulos J-L., & Joannette Y. (1992). Paris 1908: The hot summer of aphasiology or a season in the life of a chair. *Brain and Language*, 42, 105-152.
 55. Lhermitte, F., & Signoret, J. L. (1982). L'aphasie: De J. M. Charcot a Th. Alajouanine. *Revue Neurologique*, 138, 893-919.
 56. Lichtheim, L. (1885a) Ueber Aphasie: Aus der medizinischen Klinik in Bern. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 36, 204–268.
 57. Lichtheim, L. (1885b) On aphasia. *Brain*, 7, 433–485.
 58. Lordat, J. (1843) Analyse de la parole pour servir à la theorie de divers cas d'ALALIE et de PARALALIE (de mutisme et d'imperfection du parler) que les Nosologues ont mal connus. *Journal de la Societe de Medecine Pratique de Montpellier*, 7, 333–353, 417–433.
 59. Love R. J., & Webb W. G. (2001). *Neurology for the Speech-Language Pathologist*. USA: Butterworth-Heinemann.
 60. Luria, A. R. (1970) *Traumatic aphasia: Its syndromes, psychology and treatment*. The Hague: Mouton.
 61. Luria, A. R. (1973) *The working brain: An introduction to neuropsychology*. Harmondsworth: Penguin.
 62. Luria, A. R. (1998). *Η λειτουργία του εγκέφαλου: Εισαγωγή στη Νευροψυχολογία*. Αθήνα: Εκδόσεις Καστανιώτη.
 63. Mesulam, M. M. (1982) Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11, 592–598.
 64. Mesulam M.M. (2001). Primary Progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49, 425–432.
 65. Mesulam M.M. (2007). Primary progressive aphasia: A 25-year retrospective. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, S8–S11.
 66. Mohr, J. P., Pessin, M. S., Finkelstein, S., Funkenstein, H. H., Duncan, G. W., & Davis, K. R. (1978). Broca aphasia Pathologic and clinical. *Neurology*, 28(4), 311-311.
 67. Nadeau S.E., & Crosson B. (1997). Subcortical aphasia. *Brain and Language*, 58, 355–402.
 68. Potagas, C., Kasselimis, D., & Evdokimidis, I. (2011). Short-term and working memory impairments in aphasia. *Neuropsychologia*, 49(10), 2874-2878.
 69. Price C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197, 335-359.
 70. Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, 62(2), 816-847.
 71. Radanovic M., & Scaff M. (2003). Speech and language disturbances due to subcortical lesions. *Brain and Language*, 84, 337-352.
 72. Schulte, B. P. M. (1994) John Hughlings Jackson. In P. Eling (Ed.), *Reader in the history of aphasia* (pp. 133–167). Amsterdam: Benjamins.
 73. Signoret, J. L., Castaigne, P., Lhermitte, F., Abelanet, R., & Lavorel, P. (1984). Rediscovery of Leborgne's brain: anatomical description with CT scan. *Brain and Language*, 22(2), 303-319.
 74. Sonty S.P., Mesulam M.M., Thomson C.K., Johnson N.A., Weintraub S., Parrish T.B., Gitelman D.R. (2003). Primary Progressive Aphasia: PPA and the Language Network. *Annals of Neurology*, 53, 35-49.
 75. Sundet K., & Engvik H. (1985). The validity of aphasic subtypes. *Scandinavian Journal of Psychology*, 26, 219-226.
 76. Tesak J., & Code C. (2008). *Milestones in the history of aphasia: Theories and protagonists*. New York: Psychology Press.
 77. Ullman M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition*, 92, 231-270.
 78. Wernicke, C. (1874) *Der Aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Cohn & Weigert.
 79. Whitaker, H. A., & Etlinger, S. C. (1993). Theodor Meynert's contribution to classical 19th century aphasia studies. *Brain and Language*, 45(4), 560-571.
 80. Williams, W. M. (1898) *A vindication of phrenology*. London: Chatto & Windus.
 81. Willmes K., & Poeck K. (1993). To what extent can aphasic syndromes be localized? *Brain*, 116, 1527-1540.

δραστηριότητες
συνεδριακή
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση



“EXCALIBUR” like Lateral Ventricle Histology

Lambropoulou Maria

Associate Professor of Histology-Embryology, Medical Department, D.U.TH

Tissue section of fetal brain in which a big sword has been discovered in a hematoxylin and eosin (H&E) slide after a hard day working on microscope.

The lateral ventricle is covered with ependyma and in this histological section seems like “Excalibur”. Ependyma is a continuous cuboidal or columnar epithelium that lines the brain ventricles and the central canal of the spinal cord. These cells bear apical microvilli to increase surface area, and most also have motile cilia that project into the ventricular lumen. Luminal surfaces of ependymal cells are in direct contact with CSF. Another characteristic of the ependymal cells is the presence of apical intracellular junctions in order to serve a protective and selective barrier between brain and CSF and prevent passage of potentially neurotoxic substances to the brain.

The dense layer of small dark cells below the ependymal epithelium is the germinal matrix. This histological structure is a highly cellular and highly vascularized region from which cells migrate out during brain development, mainly between 22nd and 30th weeks of gestation.

Reference

William K. Ovalle & Patrick C. Nahirney. Netter's Essential Histology. 2nd Edition, Elsevier Ltd, 2013.



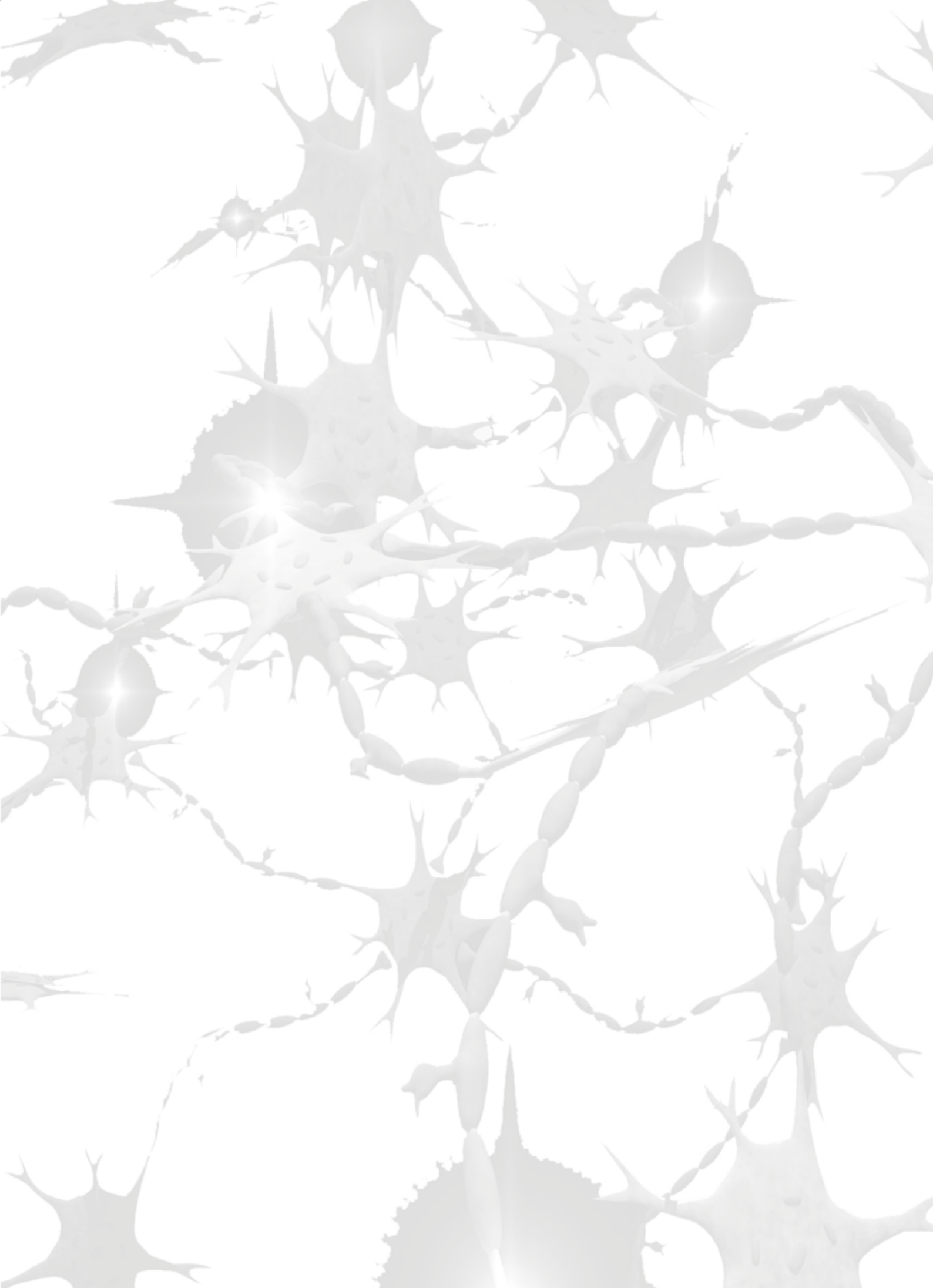
C. P. Panteliadis C. Hagel
R. Benjamin

Neurocutaneous Disorders

A Clinical, Diagnostic and Therapeutic
Approach

Second Edition

URBAN & FISCHER



δραστηριότητες
συνεδριακό
βιβλίο

Ειδικό θέμα

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

BLOG ΚΑΙ.. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ!

Ο ...«επίμονος» δάσκαλος!*

Νώντας Τσίγκας - Νευρολόγος



Είχα την μεγάλη τύχη αυτός να με διδάξει σαν φοιτητή στο Πανεπιστήμιο και την ακόμα μεγαλύτερη τιμή –και τύχη μαζί– πάλι ο ίδιος να με δεχτεί σαν ειδικευόμενό του στην Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ το 1990. Το 1992, ως επικεφαλής των ειδικευόμενων της κλινικής [*chief resident*], τον κατευόδωνα με μια σύντομη ομιλία κατά την αποχώρησή του από την καθηγητική έδρα λόγω της συνταξιοδότησής του.

[...] Όλο κι όλο είναι μια αρμαθιά κλειδιά που κρέμονται από τη ζώνη του μ' έναν κρίκο. Ο καθηγητής Λογοθέτης διαλέγει ένα κλειδί –το ίδιο κάθε φορά– για να το κάνει να ταξιδέψει με τον δικό του τρόπο στο πέλημα του αρρώστου και να σφραγίσει έτσι τη βεβαιότητα ή όχι ...ενός «σημείου Babinski». Κάποιος μαγικός τρόπος θα υπήρχε που αυτό το κοινότατο κλειδί κατόρθωνε να ξεκλειδώσει τόσα μυστικά...

Σχεδόν είκοσι χρόνια καθηγητικής καριέρας στην Αμερική (Μινεάπολη) και αλλού τόσα στη συνέχεια στην Ελλάδα. Στις Η.Π.Α. οι δημοσιεύσεις του αλλού και οι επιστημονικές ευρεσιτεχνίες του πολλές (π.χ. είχε εφεύρει μια από τις πρώτες συσκευές φυγοκέντρησης και διαχωρισμού των λευκωμάτων του Εγκεφαλονωτιαίου υγρού). Τιμήθηκε συχνά με βραβεία της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας για τις ανακοινώσεις του στο ετήσιο συνέδριο, ενώ το *υπόδειγμα φύλλου νοσηλείας και κλινικής εξέτασης των ασθενών*, που αυτός κατάρτισε και συστηματοποίησε, προτάθηκε

«Κάθε νευρολογικός ασθενής αποτελεί ένα είδος μουσικού οργάνου που απαιτεί ανάλογη προσέγγιση και δεξιότητα ώστε να ηχήσει κατάλληλα»

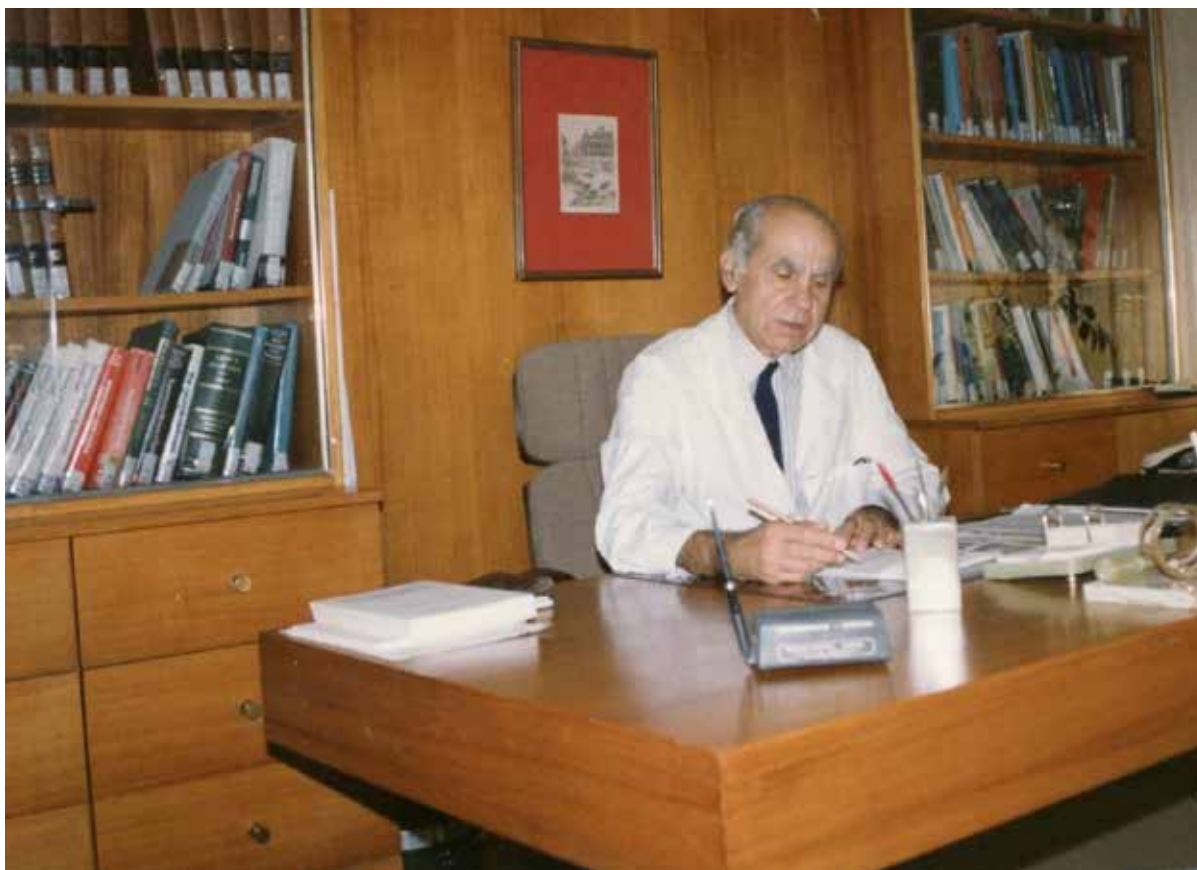
*Ιωάννης Λογοθέτης
Ομότ. Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.*

κατά τη δεκαετία του '60 σαν πρότυπο από την Εταιρεία σε όλες τις Πολιτείες στις νευρολογικές κλινικές. Τί να πρωτοθυμηθώ; Τον τρόπο που συντόνιζε τα πράγματα στην κλινική; Τον ιδιαίτερο τρόπο που απαιτούσε την μελέτη του καθενός; Τον τρόπο που προσέγγιζε τους ασθενείς; Την ικανότητά του να διδάσκει; Το τί και πώς μας το 'μαθε; Το πόσο μας χρειάστηκαν όλα όσα μας έδειξε και τί μας απέφεραν (σε ηθική ικανοποίηση, επαγγελματική καταξίωση) εκτός από *τα προς το ζειν*; Ευγνωμοσύνη –τουλάχιστον– θα 'πρεπε να νιώθουμε όλοι οι «δωρεάν λαβόντες» κάθε φορά που θα τον φέρνουμε στο νου μας...

Θυμάμαι πως –σχεδόν εβδομηντάχρονος τότε– είχε επανειλημμένα συστήσει σε όλους μας: «Να μελετάτε διαρκώς. Καθημερινά. Κάθε χρόνο –οφείτε...– ένα τουλάχιστον καινούργιο textbook Νευρολογίας να το ξεκοκκαλίζετε!» (βέβαια ούτε το διαδίκτυο είχε ακόμα αναπτυχθεί δεόντως, ούτε «τράπεζες πληροφοριών», ιατρικά περιοδικά κ.λπ. τότε είχαν την προσβασιμότητα και διάδοση που απολαμβάνουν σήμερα, ούτε τόσο προσιτά από οικονομικής απόψεως ήταν όλα αυτά. Τα δε textbooks ή άλλα ειδικότερα βιβλία καθόλου δεν αποτελούσαν «οικονομικές λύσεις». Κάποτε άγγιζαν το μνηϊάτικο μας...). Αλλά ο Ιωάνν. Λογοθέτης είχε φαίνεται απολύτως κατά νουν αυτό που ακόμα δεν *επιβλήθηκε* / καθιερώθηκε σαν υποχρεωτικό στην Ελλάδα: την *Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση* (CME)...

Μετά την συνταξιοδότησή του από το Πανεπιστήμιο ένα πράγμα στάθηκε βέβαιο: ο δάσκαλος καθόλου δεν αποσύρθηκε. Συνέχιζε να «ανεβαίνει» μια μέρα της εβδομάδας στην κλινική, να επισκέπτεται τους θαλάμους των ασθενών με τους ειδικευόμενους, να συζητά τα πιο ενδιαφέροντα «περιστατικά» και την τρέχουσα βιβλιογραφία μαζί τους. Δεν έπαψε διόλου να συμμετέχει σε συνέδρια ή ιατρικά συμπόσια ως ομιλητής, συντονιστής ή ακόμα ως απλός ακροατής/

* Το κείμενο πρωτοδημοσιεύθηκε στο blog του συγγραφέα «χαρτοκόπτης» [xartokoptis@blogspot.gr].



σύνεδρος υπομονετικά να περιμένει το τέλος των ομιλιών ώστε να υποβάλει τις ερωτήσεις, τις παρατηρήσεις ή τις ουσιαστικές τοποθετήσεις του. Η νευρολογία ήταν συνυφασμένη με τη ζωή του. Συνέχισε να μελετά, να εργάζεται στο ιδιωτικό του ιατρείο και να γράφει. Νωρίς (2001), μετέφρασε από κοινού με την Β. Καπιτζόγλου-Λογοθέτη το –αγαπημένο του και οπωσδήποτε εξαιρετικό– βιβλίο κλινικής διαφοροδιαγνωστικής του J. Patten.

Από το 1996 μέχρι το 2004 είχε ήδη προβεί, σε συνεργασία πλέον με τον καθηγητή Ιωάννη Μυλωνά και άλλους, στην [πολυσυγγραφική πια] Γ' και Δ' έκδοση της Νευρολογίας...

Λίγο πριν τις «γιορτές» δέχτηκε ένα αιφνιδιαστικό και μαζί ήλιαν συγκινητικό τηλεφώνημα. Από την άλλη άκρη των οπτικών ινών μου έρχονταν μια ήρεμη και αδύναμη κάπως φωνή: «Νώντα, έχω ετοιμάσει την καινούργια έκδοση της Νευρολογίας μου και θέλω να σου την κάνω δώρο». Έκλεισα, όσο το δυνατόν γρηγορότερα, το ιατρείο κι έφυγα τρέχοντας. Άλλοι δυο φίλοι είχαν προλάβει και πήραν ...αγιασμό κι αντίδωρο πρωύτερα:

Ο Τάσος Ρέκλος και ο Μπάμπης Παπαδόπουλος (Επέστρεφαν ήδη και συναντηθήκαμε στο δρόμο. Είχαν σπεύσει σε χρόνο dt!).

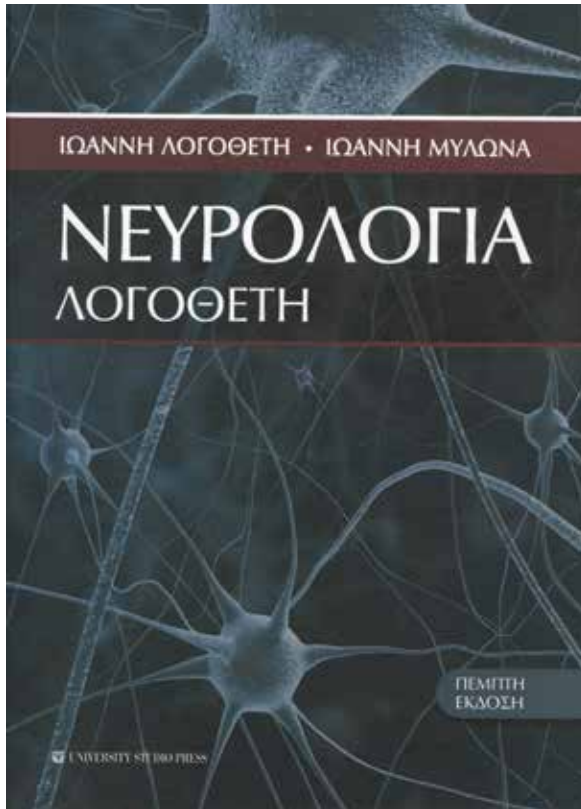
Ο ενεννιάχρονος Καθηγητής με περίμενε στο ιατρείο μέσα στο υποβλητικό ημίφως και μου ενεχείρισε τον βαρύ τόμο με αφιέρωση. Παραπονέθη-

κε λίγο για τα ενοχλητικά αρθριτικά του –που του προκαλούν κάποια κινητική δυσλειτουργία– αλλά δείχνοντάς μου με χαμόγελο το κεφάλι του είπε: «Παρά τα χρόνια ετούτο εδώ ευτυχώς συνεχίζει και δουλεύει κανονικά...» Ξεφυλλίσαμε μαζί μερικά κεφάλαια το βιβλίου και με καμάρι μου έδειχνε την εξαιρετική επιμέλεια που έτυχε η έκδοση στα χέρια του (πλέον) τελειομανούς και πειθαρχημένου μαθητή του –Ομότιμου τώρα κι εκείνου Καθηγητή– του Νίκου Αρτέμη. Στεκόταν κάθε τόσο σε άηλιότε συνεργάτες της κλινικής (μαθητές του οι πιο πολλοί με ακαδημαϊκή καριέρα) που συνέδραμαν, γράφοντας τα επιμέρους ειδικά κεφάλαια κοντά στο αντικείμενο της ενασχόλησής τους, ξέχωρα από τα εκτενή δικά του. Τα λόγια περιπεύουν για να περιγράψουν τη συγκίνηση και την ευτυχία της στιγμής...

Η ΠΕΜΠΤΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΓΟΘΕΤΗ

εκδ. University Studio Press, 2016, σελ. 735

Η καινούργια έκδοση του βιβλίου φαίνεται από την πρώτη κι όλης ματιά πως «έτυχε» άρτιας επιμέλειας (όρα: Νικόλαος Αρτέμης) και σχεδιασμού (το αίτιον: εκδοτικός οίκος, με πολύχρονη εμπειρία στο επιστημονικό σύγγραμμα, που με τόσο κόπο έστησε ο αείμνηστος φίλος Ανδρέας Μιχάλης).



Το βιβλίο χωρίζεται σε τέσσερα μέρη και σε 43 επιμέρους κεφάλαια. Ανήκει στις πολυσυγγραφικές εκδοτικές προσπάθειες που επιτρέπουν την αριότερη ανανέωση και διαρκή ενημέρωση της ύλης και άρα την επανέκδοσή τους σε τακτά διαστήματα πράγμα που στον καιρό μας θεωρείται απολύτως επιβεβλημένο. Φυσικά, σχεδόν τα 3/5 της ύλης έχουν καλυφθεί από την δουλειά του Ιωάννη Λογοθέτη και ένα σημαντικό επίσης μέρος από αυτό και από τον καθηγητή Ιωάννη Μυλωνά. Το 1/3 περίπου του βιβλίου περιλαμβάνει τα εκ νέου επεξεργασμένα κεφάλαια της νευρολογικής κλινικής εξέτασης και εντοπιστικής διαγνωστικής του κεντρικού, περιφερικού και αυτονόμου νευρικού συστήματος. Τα παραπάνω συνοδεύονται από πλούσια καινούργια εικονογράφηση επιλεγμένη από ανάλογες εκδόσεις της τρέχουσας ή κλασικής αγγλοσαξονικής σχετικής βιβλιογραφίας. Μετά την «Δεκαετία του εγκεφάλου» (*Brain's decade*), όπως χαρακτηρίστηκε η δεκαετία 2000-2010, με την «έκρηξη» γύρω από τη νευρολογική έρευνα στο νευροανοσολογικό και νευρογενετικό επίπεδο κυρίως αλλά και την νευρο-ψυχο-φαρμακολογία η συμβολή του κλινικού νευρολόγου στην διάγνωση μέσα από την τέχνη της κλινικής εξέτασης και εμπειρίας παραμένει ευτυχώς στην πρώτη γραμμή. Μπορεί να έχει συμβεί τεράστια πρόοδος μέσα στα τελευταία τριάντα χρόνια στις νευροαπεικονιστικές ή άλλες διαγνωστικές μεθόδους και τεχνικές, όμως η κλινική εξέταση φαίνεται να παραμένει απαραίτητη και αναντικατάστατη.

Το δεύτερο κεφάλαιο αφορά την Νοσολογία του Νευρικού Συστήματος. Το βιβλίο σχεδιάστηκε ώστε να καλύπτει τις ανάγκες του φοιτητή αλλά αποτελεί οπωσδήποτε μια αξιοπρεπή και σοβαρή εισαγωγή για όποιον επιθυμεί να ασχοληθεί σε βάθος με την Νευρολογία. Τα περισσότερα κεφάλαια εδώ είναι σύντομα, επιγραμματικά/περιληπτικά και προσαρμοσμένα στο ύφος και είδος της έκδοσης.

Εξαιρετικά δείγματα γραφής αποτελούν κατά την γνώμη μου τα κεφάλαια -με τη σειρά που τα συναντάμε- της Νευρογενετικής (Ε. Δαρδιώτης, Γ. Χατζηγεωργίου), του Κώματος & Εγκεφαλικού θανάτου (Ι. Λογοθέτης, Ν. Αρτέμης), των Αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου (Ν. Αρτέμης, Δημ. Καρακώστας, Κ. Βαδικόλιας, Ι. Λογοθέτης), των Απομυελινωτικών νοσημάτων (Ιωανν. Μυλωνάς), της Επιληψίας & επιληπτικών συνδρόμων (Κ. Γαργάνης), των Όγκων του εγκεφάλου (Α. Χατζησωτηρίου, Παν. Σελβιαρίδης), των Παθήσεων των βασικών γαγγλίων (Σεβ. Μποσταντζοπούλου). Στο τρίτο κεφάλαιο των διαγνωστικών εξετάσεων ξεχωρίζουν οι εξαιρετική παρουσίαση των Υπερηχογραφικών μεθόδων ελέγχου της εγκεφαλικής κυκλοφορίας από τον Νίκο Αρτέμη και η Νευροαπεικόνιση (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός και σπονδυλική στήλη) όπως παρουσιάζεται από το επιστημονικό επιτελείο των συνεργατών του ομ. καθηγ. Αντ. Δρεβελέγκα και τον ίδιο. Το τέταρτο μέρος κλείνει με το κλασσικό πια «Υπόδειγμα φύλλου νοσηλείας ασθενούς» κατά Ι. Λογοθέτη.

Ο δάσκαλος προφανώς συνεχίζει τη διαδρομή. Εισέτη πολλή!



73

δραστηριότητες
συνεδρια
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

2017

- ❖ **11-12 Φεβρουαρίου 2017: Διημερίδα ΕΛΑΝΑ MRI στην πολυαπολή σκλήρυνση απο το α ως το ω**, Αθήνα, http://www.enee.gr/images/PDF-Files/2017_01_16_PROGRAMMA_ELANA.pdf
- ❖ **23-26 Μαρτίου 2017: The 11th World Congress on Controversies in Neurology**, Athens, Greece, <http://www.comtecmed.com/cony>
- ❖ **22-29 Απριλίου 2017: American Academy of Neurology**, Boston, <http://columbianeurology.org/2017-american-academy-neurology-annual-meeting>
- ❖ **12-13 Μαΐου 2017: 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις Διαταραχές του Ύπνου**, Αθήνα http://www.enee.gr/index.php?option=com_jevents&task=icalrepeat.detail&evid=78&Itemid=1107&year=2017&month=05&day=12&title=6o-panellinio-synedrio-gia-tis-diataraxes-tou-ypnou&uid=9521e9104c5ddb4acb59fa973abcfec2&lang=el
- ❖ **16-18 Μαΐου 2017: European Stroke Organisation Conference ESOC 2017**, Prague, <http://www.esoc2017.com/>
- ❖ **18-21 Μαΐου 2017: 11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας**, Κέρκυρα, <http://www.neurology-symposium2017.gr/>
- ❖ **24-26 Μαΐου 2017: European Stroke Conference**, Berlin Germany, <http://eurostroke.eu/invitation-26-esc-berlin-germany-2>
- ❖ **26-28 Μαΐου 2017: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας**, Θεσσαλονίκη, www.epilepsycongress.gr
- ❖ **08-11 Ιουνίου 2017: 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Καλαμάτα, www.enee.gr
- ❖ **24-27 Ιουνίου 2017: 3rd Congress of the European Academy of Neurology**, Amsterdam, <http://eventegg.com/ean-amsterdam-2017>
- ❖ **02-06 Σεπτεμβρίου 2017: 32th International Epilepsy Congress**, Barcelona, <http://www.epilepsycongress.org/32nd-international-epilepsy-congress/>
- ❖ **25-28 Οκτωβρίου 2017: Ectrims 2017**, Paris, France, <http://www.pr-medicaevents.com/congress/ectrims-2017>