

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 26, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2017

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. Κυθινιτρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμιδής
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. Αβραμιδής
Ν. Αρτέμης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Σιντροφοιού

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, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159|ISSN 1106 - 3106

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΑ ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Μόσχου Μ., Νώτας Κ., Κωνσταντινίδης Γ. Ωρολογάς Α. 8
- ▲ ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ
Κυζιρίδης Θ.Χ., Θεοφιλίδης Α., Νηματούδης Ι.Αθ. 25
- ▲ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ
Ματσούκας Σ., Δεληλαπόρτα Δ., Τσολλάκη Μ. 36

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

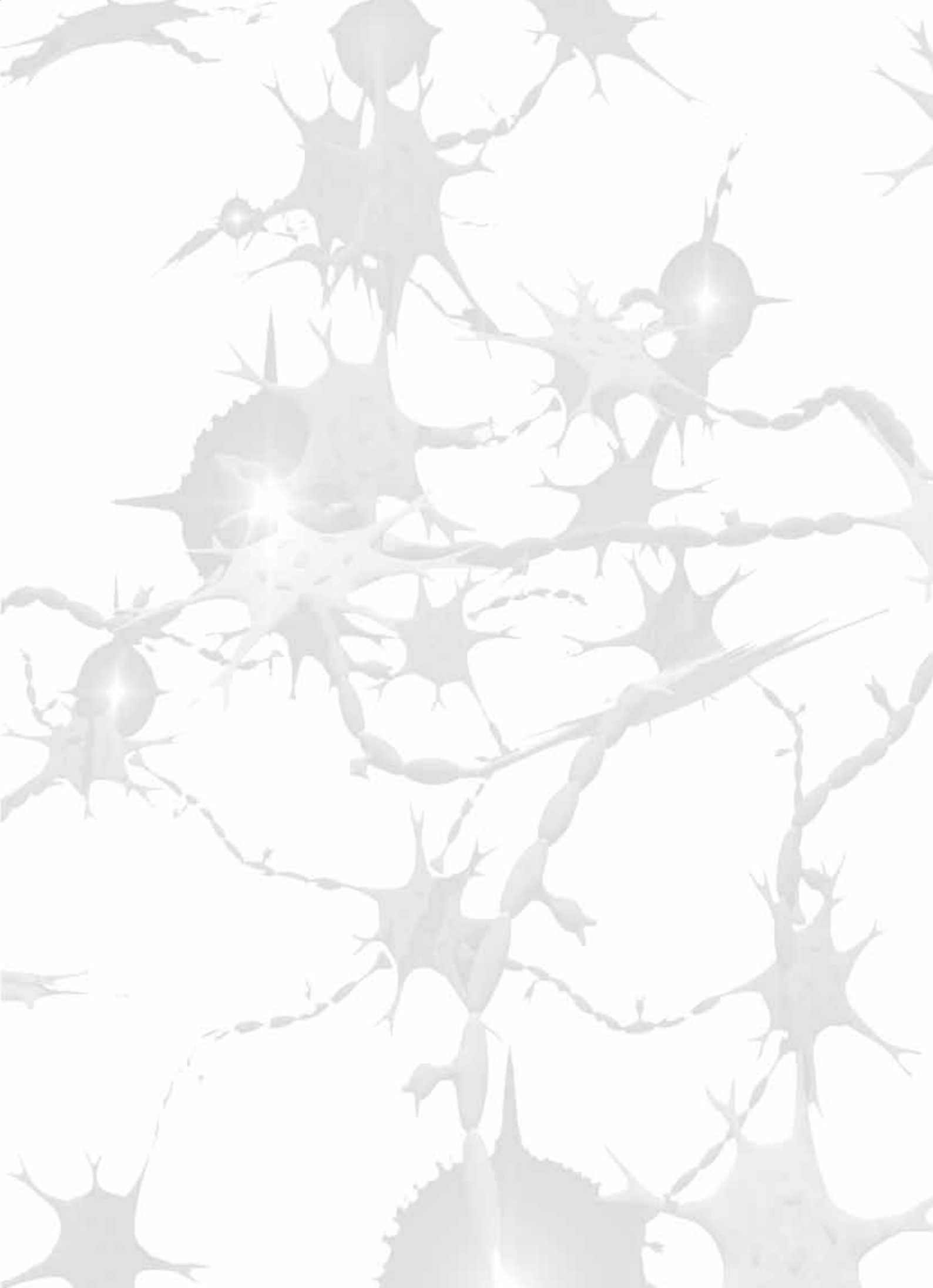
- ▲ QUALITY OF COMMUNICATION IN THE REHABILITATION OF PERSONS WITH STROKE AND/OR DEMENTIA: THE CAREGIVERS PERSPECTIVE
Τσιουρινάκη Ε., Serdari Α., Kouki Ε.-Ρ., Mouza Ε., Proios Η. 43

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

- ▲ WHERE IS THE ANEURYSM?
Mantatzis Μ. 61

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 26:1 January - February 2017

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

REVIEW ARTICLES

- ▲ SYMPTOMATIC MANAGEMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS
Moschou M., Notas K., Konstantinidis G., Orologas A. 8
- ▲ EPILEPSY AND PSYCHOSIS
Kyziridis T.Chr., Theophylidis A., Nimatoudis I.AI. 25
- ▲ HOMOCYSTEINE AND LEUKOENCEPHALOPATHY
CORRELATION REVIEW
Matsoukas S., Dellaporta D., Tsolaki M. 36

RESEARCH ARTICLE

- ▲ QUALITY OF COMMUNICATION IN THE REHABILITATION
OF PERSONS WITH STROKE AND/OR DEMENTIA:
THE CAREGIVERS PERSPECTIVE
Tsioupinaki E., Serdari A., Kouki E.-P., Mouza E., Proios H. 43

NEUROLOGICAL IMAGES

- ▲ WHERE IS THE ANEURYSM?
Mantatzis M. 61

NEWS

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

Άρθρα



ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

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

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

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

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μόσχου Μ., Νώτας Κ., Κωνσταντινίδης Γ., Ορολόγας Α.
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί μία χρόνια, φλεγμονώδη, απομυελινοτική νόσο, η οποία σχετίζεται με μεγάλο εύρος διαφορετικών συμπτωμάτων. Οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες είναι μόνο μερικώς αποτελεσματικές και δεν βελτιώνουν τη μη αναστρέψιμη αξονική βλάβη, στην οποία οφείλονται τα κυριότερα συμπτώματα της πάθησης. Η επιτυχής αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Το παρόν άρθρο προσπαθεί να συνοψίσει τις κυριότερες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της κόπωσης, της σπαστικότητας, του πόνου, του τρόμου και της αταξίας, των διαταραχών της βάδισης, των ψυχιατρικών διαταραχών και της γνωσιακής δυσλειτουργίας, των οφθαλμοκινητικών διαταραχών, των συμπτωμάτων από την προσβολή του στελέχους, της νευρογενούς δυσλειτουργίας της κύστης και του εντέρου και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

Λέξεις ευρετηρίου: Πολλαπλή σκλήρυνση, κόπωση, σπαστικότητα, διαταραχές βάδισης, γνωσιακή δυσλειτουργία, νευρογενής δυσλειτουργία κύστης

SYMPTOMATIC MANAGEMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Moschou M., Notas K., Konstantinidis G., Orologas A.
1st Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Thessaloniki, Greece

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory, demyelinating disease associated with a wide variety of different symptoms. The disease-modifying medications are only partially effective and do not ameliorate irreversible axonal injury, which produces the main symptoms of multiple sclerosis. Successful symptom management is a key determinant of quality of life for the patients with multiple sclerosis. The present article summarizes the main therapeutic options available for fatigue, spasticity, pain, tremor and ataxia, gait disorders, psychiatric disorders and cognitive impairment, oculomotor disorders, brainstem symptoms, neurogenic bladder disorder, neurogenic bowel dysfunction and sexual dysfunction.

Key words: Multiple sclerosis, fatigue, muscle spasticity, neurological gait disorders, cognition disorders, neurogenic bladder disorder

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την πιο συχνή αιτία αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες. Παρά το γεγονός ότι αναπτύσσονται συνεχώς νέες φαρμακευτικές ουσίες για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, δεν παρατηρείται το ίδιο για τη συμπτωματική θεραπεία. Μέχρι σήμερα υπάρχουν λίγες αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΠΣ, παρόλο που για πολλούς ασθενείς, όπως αυτούς με την προϊούσα μορφή, αποτελούν τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία. Την κύρια συνιστώσα της

συμπτωματικής θεραπείας αποτελεί η φαρμακοθεραπεία, ωστόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι διάφορες μέθοδοι φυσικής αποκατάστασης και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης. Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα είχαν αναπτυχθεί πριν από δεκαετίες, όταν οι κλινικές μελέτες δεν ακολουθούσαν τα σημερινά αυστηρά πρότυπα. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχουν διενεργηθεί αρκετές μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, καθώς και μετά-αναλύσεις, αρκετές από τις οποίες θα αναφερθούν στο παρόν άρθρο, μαζί με τις κυριότερες διαθέσιμες θεραπείες. Θα γίνει προσπάθεια να συνοψιστούν οι θεραπευτικές

επιλογές για την αντιμετώπιση της κόπωσης, της σπαστικότητας, του πόνου, του τρόμου και της αταξίας, των διαταραχών βάρδους, των ψυχιατρικών διαταραχών και της γνωσιακής δυσλειτουργίας, των οφθαλμοκινητικών διαταραχών, των συμπτωμάτων από την προσβολή του σπληνίου, της νευρογενούς δυσλειτουργίας της κύστης και του εντέρου, καθώς και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας που συνοδεύουν την ΠΣ.

Κόπωση

Ο όρος κόπωση στην ΠΣ, περιγράφεται καλύτερα μέσα από τις κατευθυντήριες οδηγίες του Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice ως το υποκειμενικό ή παρατηρούμενο από τον φροντιστή αίσθημα έλλειψης ή ελάττωσης της φυσικής και νοητικής ενέργειας, που υπεισέρχεται ή επηρεάζει τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου (1). Παρουσιάζεται στο 75% περίπου των ασθενών, με αναφορές για αύξηση του ποσοστού έως και το 92% (2, 3). Αποτελεί ένα από τα πλέον συννηθισμένα συμπτώματα, το οποίο επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τόσο την επαγγελματική όσο και την κοινωνική ζωή των ασθενών, ενώ συσχετίζεται με την παρουσία διαταραχών του ύπνου (4, 5). Η κόπωση συχνά εμφανίζεται πριν εκδηλωθούν τα νευρολογικά συμπτώματα μιας υποτροπής της νόσου, ενώ μπορεί να παραμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα στη συνέχεια (6). Η συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης κόπωσης και της σοβαρότητας της νόσου είναι φτωχή.

Η κόπωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως πρωτοπαθής, όταν εμφανίζεται και προοδευτικά επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας ή σε παρουσία ζεστού και υγρού περιβάλλοντος. Οι ασθενείς με αυτή τη μορφή κόπωσης θεωρείται ότι ανταποκρίνονται καλύτερα στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Αντίστοιχα, η κόπωση χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής, όταν προκαλείται και επιδεινώνεται από την παρουσία έτερων παραγόντων, οι οποίοι δυνητικά είναι θεραπεύσιμοι και περιλαμβάνουν την κατάθλιψη, τον περιορισμό της κινητικότητας, τις διαταραχές ύπνου λόγω μυϊκών σπασμών ή διαταραχών της ουροδόχου κύστης, την αναιμία, τις παθήσεις του θυρεοειδούς, την υπνική άπνοια, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (αντιισταμινικά, αντιφλεγμονώδη, αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές, μυοχαλαρωτικά, ηρεμιστικά και αντιδιαβητικά).

Στα πλαίσια αντιμετώπισης της κόπωσης έχουν προταθεί διάφοροι φαρμακευτικοί και μη τρόποι αντιμετώπισης.

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Οι γενικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της κόπωσης στην πολλαπλή σκλήρυνση περιλαμβάνουν τη θετική σκέψη, τη διατήρηση της ενεργούς κοινωνικής ζωής, την τακτική σωματική άσκηση, τις προγραμματισμένες περιόδους ξεκούρασης κατά τη διάρκεια της ημέρας,

το φυσιολογικό πρόγραμμα ύπνου, την εξοικονόμηση ενέργειας, την αποφυγή περιόδων έντονης σωματικής δραστηριότητας, τη διατήρηση δροσερού περιβάλλοντος και την αντιμετώπιση τυχόν κατάθλιψης.

Οι μέθοδοι αποκατάστασης για την αντιμετώπιση της κόπωσης περιλαμβάνουν τεχνικές διατήρησης ενέργειας, φυσική άσκηση, συμπεριφορική και γνωσιακή ψυχοθεραπεία και πολυεπίπεδη αποκατάσταση.

Οι τεχνικές διατήρησης ενέργειας αποτελούν ένα πρόγραμμα εργοθεραπείας (εξατομικευμένο για κάθε ασθενή), σύμφωνα με το οποίο τροποποιούνται οι καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου με στόχο την ελάττωση της κόπωσης. Στις τεχνικές αυτές περιλαμβάνονται η εξισορρόπηση μεταξύ εργασίας και ανάπαυσης, η επικοινωνία των προσωπικών αναγκών του ασθενή στους άλλους, η ανάλυση και τροποποίηση των δραστηριοτήτων για μείωση των δαπανών ενέργειας, η ανάθεση δραστηριοτήτων, η εξέταση και τροποποίηση των προτεραιοτήτων, η αποτελεσματική χρήση των σωματικών δυνατοτήτων και η οργάνωση του εργασιακού χώρου. Σύμφωνα με πρόσφατη μετά-ανάλυση, οι τεχνικές διατήρησης ενέργειας είναι δυνατόν να εμφανίσουν βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα στην ελάττωση της επίδρασης της κόπωσης και στη βελτίωση της σωματικής, κοινωνικής και ψυχικής υγείας των ασθενών με κόπωση λόγω ΠΣ, σε σύγκριση με τη μη χορήγηση αντίστοιχης θεραπείας (7). Ωστόσο, για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης επίδρασης της συγκεκριμένης μορφής εργοθεραπείας απαιτείται η διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών.

Η σωματική άσκηση βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την κόπωση στην ΠΣ, σύμφωνα με μετά-ανάλυση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με 568 συμμετέχοντες (8). Αντίστοιχα, μια πρόσφατη μετά-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane αναφέρει ότι η σωματική άσκηση (συγκεκριμένα τα προγράμματα με ασκήσεις αντοχής, μικτές ασκήσεις ή εναλλακτικές μορφές άσκησης όπως η yoga) μπορεί να προταθεί στους ασθενείς με ΠΣ, καθώς οδηγεί σε βελτίωση του υποκειμενικού αισθήματος κόπωσης. Η σωματική άσκηση δρα ευεργετικά στο αίσθημα κόπωσης, επιφέροντας τόσο αλλαγές στη φυσιολογία όσο και στη ψυχολογία των ασθενών. Ωστόσο, απαιτούνται καλύτερα μεθοδολογικά προγραμματισμένες μελέτες για να εξαχθούν ασφαλέστερα αποτελέσματα (9). Παράλληλα, ευεργετική επίδραση παρουσιάζουν οι ασκήσεις ενδυνάμωσης, οι οποίες οδηγούν σε σημαντική βελτίωση του αισθήματος κόπωσης μετά την άσκηση (10). Τέλος, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών με ΠΣ προτείνουν στους ασθενείς με μικρή έως μέτρια αναπηρία ένα πρόγραμμα άσκησης βελτίωσης της κόπωσης, το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης αεροβική γυμναστική και ασκήσεις ενδυνάμωσης για δύο κύριες ομάδες μυών, δυο φορές την εβδομάδα (11).

Η yoga, ως εναλλακτική μέθοδος σωματικής άσκησης, παρουσίασε βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της κόπωσης σε σύγκριση με τη συνηθισμένη φροντίδα, σύμφωνα με μια μετά-ανάλυση του 2014 (12). Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, η yoga δεν παρουσίασε βραχυπρόθεσμα οφέλη σε σύγκριση με την κλασική σωματική άσκηση, παρουσίαζε όμως λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Λόγω της μη σωστής μεθοδολογίας των περισσότερων μελετών που συμπεριλήφθησαν στην παραπάνω μετά-ανάλυση, δεν μπορεί να συσταθεί η yoga ως μέθοδος ρουτίνας αντιμετώπισης της κόπωσης στην ΠΣ, παρά μόνο ως εναλλακτική μέθοδος, στις περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να ακολουθήσουν τις κλασικές μεθόδους σωματικής άσκησης.

Παρά τα θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζουν οι διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης, είναι συχνά ανέφικτο οι ασθενείς να ενταχθούν στα αντίστοιχα προγράμματα, λόγω αδυναμίας μετακίνησης, υψηλού οικονομικού κόστους και ανάγκης μεταφοράς μακριά από τον τόπο κατοικίας τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να αποβεί χρήσιμη η εφαρμογή της τηλε-αποκατάστασης, η οποία αποτελεί μία έκφραση της τηλεϊατρικής και αφορά την παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης από απόσταση μέσω των τηλεπικοινωνιών (13). Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετά-ανάλυση, η τηλε-αποκατάσταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος αποκατάστασης για την αντιμετώπιση της κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ, χωρίς να υπάρχει όμως επαρκής αριθμός μελετών που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της (14).

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση στη σχετιζόμενη με τη ΠΣ κόπωση.

Μία από τις πλέον συχνά χορηγούμενες ουσίες είναι η αμανταδίνη, η οποία εμφανίζει μονοαμινοεργικές, χολινοεργικές και γλυουταμινοεργικές δράσεις, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός δράσης της. Χορηγείται σε δόσεις 200-400 mg, με συνήθη δόση τα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Στις παρενέργειες της περιλαμβάνονται το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο, η ναυτία, η ζάλη και οι διαταραχές ύπνου. Η αποτελεσματικότητα της αμανταδίνης στην ελάττωση της σχετιζόμενης με την ΠΣ κόπωσης είναι ανεπαρκώς στοιχειοθετημένη, σύμφωνα με μετά-ανάλυση του οργανισμού Cochrane, στην οποία περιλαμβάνονται 5 μελέτες με 272 ασθενείς. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην ανοχή της, καθώς παρενέργειες ανέφεραν το 10-57% των ασθενών (15).

Η μονταφινίλη αποτελεί την πιο συχνά συνταγογραφούμενη φαρμακευτική ουσία για την συμπτωματική θεραπεία της κόπωσης. Αποτελεί ένα α1-αδρενεργικό παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ναρκοληψίας. Η δοσολογία της είναι 200 mg το πρωί, με συχνότερη παρενέργεια την κεφαλαλγία. Λιγότερο

συχνές παρενέργειες αποτελούν το εξάνθημα, η όψιμη δυσκινησία και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η μονταφινίλη λόγω της προκαλούμενης διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), είναι πιθανώς αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της κόπωσης που σχετίζεται με την υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας (16). Παρά την ευρεία χρήση της, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στοιχειοθετούν την αποτελεσματικότητά της, όπως προκύπτει από δύο μετά-αναλύσεις, καθώς όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν διέθεταν μικρό αριθμό ατόμων (17, 18).

Αντίστοιχα, για την θεραπευτική αντιμετώπιση της κόπωσης έχει προταθεί ο αποκλειστής καλίου 4-αμινοπυριδίνης (φαμπριδίνης) (19, 20), ο οποίος συνήθως χορηγείται για την βελτίωση της μυϊκής ισχύος και την μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας. Ωστόσο, σε μία διπλά τυφλά τυχαίοποιημένη μελέτη υψηλής ποιότητας, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο αίσθημα της κόπωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη φαμπριδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (21). Το φάρμακο μπορεί να παρουσιάσει ως παρενέργεια παραισθήσεις, ζάλη, αστάθεια βάδισης και σε υψηλές δόσεις επιληπτικές κρίσεις.

Η L-καρνιτίνη θεωρείται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής και το αίσθημα κόπωσης των ασθενών με πολίπληθη σκλήρυνση, ωστόσο σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2012 από τον οργανισμό Cochrane, δεν δύναται να στοιχειοθετηθεί η πλεονεκτική επίδραση της καρνιτίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή την αμανταδίνη λόγω ανεπαρκών στοιχείων (22).

Η πεμολίνη, μια διεγερτική ουσία του ΚΝΣ, αποτελεί μία ακόμα φαρμακευτική ουσία, η οποία πιθανώς να βελτιώνει το αίσθημα της κόπωσης, όπως προτάθηκε από μια διπλά τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (23). Η πεμολίνη, σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη, δεν είναι καλά ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς λόγω των παρενεργειών που προκαλεί, με πιο συχνές την ανορεξία, τη διέγερση και την αύπνια. Σε μετά-ανάλυση του 2015 από τον οργανισμό Cochrane δεν στοιχειοθετείται η ευεργετική επίδραση της πεμολίνης στη θεραπεία της κόπωσης, λόγω μη επαρκών στοιχείων (18), ενώ σε μία διπλά τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης της πεμολίνης με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (24).

Η ασπιρίνη, σύμφωνα με δύο τυχαίοποιημένες τυφλές δισταυρούμενες μελέτες παρουσίασε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της κόπωσης (στη μία μάλιστα παρουσίαζε όμοια αποτελεσματικότητα με την αμανταδίνη) (25, 26), πιθανώς μέσω των αντιπυρετικών της ιδιοτήτων ή της δράσης της έναντι των προφλεγμονώδων κυτταροκινών (27). Όμως, λόγω των γνωστών παρενεργειών της ασπιρίνης, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών, προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της και να ενταχθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την ΠΣ κόπωσης.

Τέλος, στη συμπτωματική θεραπεία της κόπωσης χρησιμοποιούνται συχνά αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης με θετικά αποτελέσματα, πιθανώς λόγω της στενής συσχέτισης της κόπωσης με την κατάθλιψη (28, 29).

Συνολικά, μία μετά-ανάλυση του 2014 έδειξε ότι μεγαλύτερη δράση στην ελάττωση της επίδρασης ή της σοβαρότητας της αναφερόμενης από τους ασθενείς κόπωσης παρουσιάζουν οι διάφορες μέθοδοι αποκατάστασης σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία (30). Οι πλέον πρόσφατες (2014) κατευθυντήριες οδηγίες για τη συμπτωματική θεραπεία της ΠΣ προέρχονται από το Εθνικού Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) του Ηνωμένου Βασιλείου συνοψίζουν όλα τα παραπάνω (31).

Σπαστικότητα

Οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν σπαστικότητα κατά τη διάρκεια της νόσου σε ποσοστό που κυμαίνεται μέχρι και το 90% (32). Η σπαστικότητα στην ΠΣ παρουσιάζεται συνεπεία της προσβολής των κατιόντων νωτιαίων δερμάτων, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ανασταλτικού δικτύου και επικράτηση των ευοδωτικών ώσεων. Πρόκειται για ένα επώδυνο σύμπτωμα, το οποίο επιδεινώνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής του ασθενή. Η συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας θέτει ως στόχο την ύφεση της δυσφορίας και του άλγους που προκαλείται στον ασθενή, τη βελτίωση της κινητικότητας, της στάσης και της εικόνας του σώματος και τη διατήρηση της υγιεινής (33), ενώ μακροπρόθεσμα αποφεύγονται οι μυϊκές συσπάσεις και τα δερματικά έλκη. Σημαντική παράλληλη είναι η διαφορική διάγνωση μεταξύ της σπαστικότητας και των συσπάσεων, καθώς η θεραπευτική αντιμετώπισή τους διαφέρει, με τις φαρμακευτικές θεραπείες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη σπαστικότητα και τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις συσπάσεις.

Η σπαστικότητα μπορεί να επιδεινωθεί από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να αναζητούνται και να θεραπεύονται. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν βλάβες του δέρματος (έλκη, εϊσφρουση όνυχος, δοθιήνες και δερματικές λοιμώξεις), διαταραχές των σπλάχνων (δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις και λιθίαση του ουροποιητικού, δυσμνόρροια), κακή λειτουργία των βοηθημάτων και συσκευών (μη σωστή χρήση καθίσματος, μη σωστά τοποθετημένα ορθωτικά βοηθήματα, ανεπάρκεια αντλίας έγχυσης βακλοφαίνης), ταχεία διακοπή των φαρμάκων έναντι της σπαστικότητας, διάφορες λοιμώξεις, τραύματα, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και διαταραχές άγχους (33).

Φαρμακευτική από του στόματος θεραπεία

Τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας ανήκουν σε τρεις κύριες κατηγορίες:

α) φάρμακα δρώντα στους GABA υποδοχείς (βακλοφαίνη, γκαμπαπεντίνη, βενζοδιαζεπίνες), β) φάρμακα δρώντα στους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς (τιζανιδίνη) και γ) φάρμακα που αναστέλλουν την απελευθέρωση του ασβεστίου στους μύες (δαντρολένη). Η βακλοφαίνη μαζί με την γκαμπαπεντίνη αποτελούν τις πιο συχνά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες.

Παρά την ευρεία και μακρόχρονη χρήση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, δεν έχει στοιχειοθετηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητά τους. Μια παλαιότερη συστηματική ανασκόπηση σε 101 μελέτες συνέκρινε τις από του στόματος χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μεταξύ τους και σε σχέση με εικονικό φάρμακο, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της βακλοφαίνης, της τιζανιδίνης και της δαντρολένης στη σπαστικότητα (34). Σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη, η βακλοφαίνη και η τιζανιδίνη παρουσιάζουν όμοια αποτελεσματικότητα, ενώ η δαντρολένη δεν μπόρεσε να συγκριθεί λόγω ανεπαρκών στοιχείων. Ως προς τις παρενέργειες, η βακλοφαίνη φαίνεται να σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας και η τιζανιδίνη με ξηροστομία. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν από μια συστηματική ανασκόπηση του 2003 από τον οργανισμό Cochrane (35), ενώ μεταγενέστερη συστηματική ανασκόπηση από τον ίδιο οργανισμό για την αποτελεσματικότητα των προαναφερόμενων ουσιών στην αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού, κατέδειξε τη τιζανιδίνη ως τη μόνη ουσία η οποία οδήγησε σε ελάττωση της ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακας ελέγχου της σπαστικότητας Ashworth, εμφανίζοντας όμως και τις περισσότερες παρενέργειες (36). Στην ως άνω μελέτη, καμία από τις φαρμακευτικές ουσίες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας δεν βελτίωσε τη λειτουργικότητα των ασθενών. Όμοια συμπεράσματα προέκυψαν από μια ακόμη συστηματική ανασκόπηση 12 τυχαίοποιημένων μελετών με συνολικά 469 ασθενείς (37). Η γκαμπαπεντίνη, σε μία μικρή προοπτική, διπλά τυφλή, δισταυρούμενη μελέτη οδήγησε σε βελτίωση της σπαστικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (38).

Οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν όμοια αποτελεσματικότητα με τα προαναφερθέντα φάρμακα, όμως οι παρενέργειές τους, όπως ο κίνδυνος εθισμού και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, περιορίζει τη χρήση τους. Η κλιοναζεπάμη είναι χρήσιμη στη θεραπεία των νυχτερινών σπασμών.

Η φαρμακευτική μείωση της σπαστικότητας δεν οδηγεί απαραίτητα σε βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών με ΠΣ, καθώς συχνά αποκαλύπτει την υποκείμενη μυϊκή αδυναμία λόγω βλάβης του ανώτερου κινητικού νευρώνα ή την εξάρτηση των ασθενών από τη σπαστικότητα προκειμένου να επιτευχθεί η όρθια στάση τους. Ο ασθενής οφείλει να ενημερωθεί τον

θεράποντα ιατρό σε περιπτώσεις αυξανόμενων πτώσεων ή αδυναμίας. Οι φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να χορηγούνται αρχικά σε μικρές δόσεις, με βαθμιαία αύξηση, ενώ σε περίπτωση μη αποτελεσματικότητας, η διακοπή τους πρέπει να είναι σταδιακή, λόγω του φαινομένου ταχείας ανάδρομης αύξησης (rebound) της σπαστικότητας που εμφανίζεται σε απότομη διακοπή (39). Η ώρα χορήγησης της φαρμακευτικής ουσίας εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, ανάλογα με τις ανάγκες του. Σε ασθενείς που είναι περιπατητικοί προτιμάται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς η σπαστικότητα διευκολύνει συνήθως τη στάση και τη βάρδιση, ενώ χορηγείται μια δόση πριν τη νυχτερινή κατάκλιση, καθώς η σπαστικότητα αυξάνει με την αλλαγή θέσης, και μια δόση ακριβώς μετά την πρωινή αφύπνιση, για την ελάττωση του αυξημένου τόνου, ώστε να διευκολυνθούν οι διεργασίες για την πρωινή τους φροντίδα (33).

Κανναβινοειδή

Η τετραϋδροκανναβινόλη και η κανναβιδιόλη αποτελούν τις κυριότερες φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες δρουν στους υποδοχείς των κανναβινοειδών στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Μία συστηματική ανασκόπηση από την Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χορηγούμενα από του στόματος εκχυλίσματα κάνναβης βελτιώνουν την υποκειμενική σπαστικότητα στους ασθενείς με ΠΣ, αλλά όχι την αντικειμενική (40). Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο σκεύασμα (στοματικό εκνέφωμα, με συνδυασμό Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλης και κανναβιδιόλης) έχει λάβει έγκριση σε αρκετές χώρες για τη θεραπεία της σπαστικότητας σε ασθενείς με ΠΣ, με μια μετά-ανάλυση του 2010 να αναφέρει καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα ως προς την υποκειμενική σπαστικότητα (41). Μία πλέον πρόσφατη μετά-ανάλυση (2015) των μελετών χορήγησης κανναβινοειδών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υφίστανται μέτριας ποιότητας στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους στην θεραπεία της σπαστικότητας (42). Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν την εμφάνιση διαταραχών της γεύσης, ξηροστομίας, στοματικών ελκών, ζάλης, κατάθλιψης, διαταραχών της διάθεσης, γνωσιακών διαταραχών, υπνηλίας, δυσαρθρίας και θόλωσης της όρασης. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις στις νοτικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά και τη ψυχική υγεία παραμένουν ασαφείς.

Έγχυση βοτουλινικής τοξίνης

Η τοπική έγχυση βοτουλινικής τοξίνης προκαλεί εκλεκτική αδυναμία ενός συγκεκριμένου μυός και οδηγεί σε βελτίωση της σπαστικότητας, χωρίς να προκαλεί γενικευμένη αδυναμία ή καταστολή. Προς το παρόν, η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης συστήνεται για τη θεραπεία της εστιακής σπαστικότητας των άνω άκρων μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο

Ηνωμένο Βασίλειο, τις Η.Π.Α και την Ευρώπη, ενώ μένει να αποδειχθεί η χρησιμότητά της στην ΠΣ. Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χρήσης της βοτουλινικής τοξίνης σε ασθενείς με σπαστικότητα του άνω άκρου λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έδειξαν βελτίωση της ευρέως χρησιμοποιούμενης κλίμακας σπαστικότητας Ashworth, χωρίς όμως σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητάς τους (43, 44). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα από την έγχυση της τοξίνης εμφανίζεται 7-10 ημέρες αργότερα, με κορύφωση της δράσης της στις 4-6 εβδομάδες, ενώ υποχωρεί μετά από 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς οφείλουν να επανεξετάζονται σε 4 περίπου εβδομάδες, προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (45). Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται: ξηροστομία, άλγος στην περιοχή της έγχυσης, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, μυϊκή αδυναμία, ακράτεια ούρων, πτώσεις, πυρετός και άλγος, ενώ εξαιρετικά σπάνια μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία.

Ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης

Η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης αποτελεί μία επεμβατική θεραπευτική μέθοδο για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας. Η συγκεκριμένη μέθοδος πετυχαίνει την παρουσία υψηλών επιπέδων βακλοφαίνης εντός του νωτιαίου μυελού, με τη χορήγηση σχετικά μικρών δόσεων του φαρμάκου, οδηγώντας σε μιοσχάλαση χωρίς την παρουσία συστηματικών παρενεργειών. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σπαστικότητας συνεπεία παθήσεων του νωτιαίου μυελού, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και ΠΣ (46-48). Σε μία συστηματική ανασκόπηση σε 8 μη ελεγχόμενες μελέτες, η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαίνης σε 162 ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της σπαστικότητας, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Ashworth (49). Η μέθοδος ενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού σπαστικότητα, η οποία είναι ανθεκτική στην από του στόματος χορηγούμενη αγωγή. Η ενδοθηκική έγχυση παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα στην ελάττωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των σπασμών σε ασθενείς με σπαστικότητα λόγω ΠΣ, σε σύγκριση με την από του στόματος χορηγούμενη αγωγή (50). Οι επιπλοκές της μεθόδου περιλαμβάνουν την πιθανότητα λοιμώξεων, τις διαβρώσεις του δέρματος, τη διαρροή εγκεφαλονωτιαίου υγρού και τον σχηματισμό ορώδους συλλογής γύρω από την αντήλια. Ακόμα, η απότομη διακοπή της ενδοθηκικής έγχυσης βακλοφαίνης λόγω ανεπάρκειας της αντήλιας ή της μπαταρίας, απόφραξης του καθετήρα ή μη συμμόρφωσης του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση μίας κλινικά επείγουσας κατάστασης, με παρόμοια χαρακτηριστικά με το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο (υψηλός πυρετός, σύγχυση, ταχεία ανάδρομη αύξηση της σπαστικότητας και μυϊκή δυσκαμψία) (51). Η θεραπεία συνίσταται στην επαναχορήγηση της βακλοφαίνης με εξωτερικό καθετήρα.

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ περιλαμβάνονται οι διατάσεις, η τοποθέτηση νάρθηκα, η χρήση ορθοστατών, οι ασκήσεις εξαναγκασμένης κινητοποίησης του πάσχοντος μέλους και ο διάδρομος γυμναστικής. Οι τακτικές διατάσεις αποτελούσαν για πολλά χρόνια μία μέθοδο αντιμετώπισης της σπαστικότητας, αλλά πρόσφατη μετά-ανάλυση του 2010 από τον οργανισμό Cochrane δεν ανέδειξε κάποιο όφελος των διατάσεων στη βελτίωση της σπαστικότητας (52). Η χρήση νάρθηκα στο άνω άκρο έχει βρεθεί σε μελέτες ότι βελτιώνει την σπαστικότητα των δακτύλων και του καρπού (53, 54). Η διατήρηση της όρθιας στάσης για παρατεταμένες περιόδους με τη χρήση ορθοστατών δρα αντίστοιχα ευνοϊκά στη σπαστικότητα, σύμφωνα με δύο μικρού μεγέθους μελέτες (55, 56). Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2006 βελτιώνουν τη μυϊκή ισχύ και δραστηριότητα, χωρίς να επιδεινώνουν τη σπαστικότητα, όπως θεωρούνταν παλαιότερα (57). Οι ασκήσεις εξαναγκασμένης κινητοποίησης του πάσχοντος μέλους, όπως και ο διάδρομος γυμναστικής μπορούν να παρουσιάσουν οφέλη στη μείωση της σπαστικότητας (56, 58). Τέλος, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της εξωσωματικής θεραπείας κρουστικών κυμάτων, της θεραπείας με δονήσεις ολόκληρου του σώματος, της διαδερμικής ηλεκτρικής διέγερσης, του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού και της ηλεκτρομαγνητικής θεραπείας, σύμφωνα με πρόσφατη μετά-ανάλυση από τον οργανισμό Cochrane (59). Εξάιρεση αποτελεί η περίπτωση του επαναλαμβανόμενου διακρανιακού μαγνητικού ερεθισμού, όπου ανευρέθηκαν χαμηλού επιπέδου θετικά στοιχεία.

Συνολικά, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου συστήνουν ως προς την αντιμετώπιση της σπαστικότητας στην ΠΣ: α) αναγνώριση και θεραπεία των παραγόντων που μπορεί να επιδεινώνουν τη σπαστικότητα, όπως δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις του ουροποιητικού ή άλλων συστημάτων, μη κατάλληλη εφαρμογή των βοηθημάτων κινητικότητας, παρουσία έλκων πίεσης και η μη σωστή στάση σώματος, β) ως θεραπεία πρώτης επιλογής συστήνεται η βακλοφαίνη ή η γκαμπαπεντίνη και ο συνδυασμός τους σε περιπτώσεις αναποτελεσματικότητας του ενός ή εμφάνισης παρενεργειών σε υψηλότερη δοσολογία, γ) ως θεραπεία δεύτερης γραμμής συστήνεται η τιζανιδίνη ή η δαντρολένη, δ) ως θεραπεία τρίτης γραμμής συστήνονται οι βενζοδιαζεπίνες, λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα τους στην αντιμετώπιση των νυχτερινών σπασμών, ε) στις μη φαρμακευτικές μεθόδους, λόγω των μη επαρκών στοιχείων, δεν συστήνεται κάποια συγκεκριμένη μέθοδος (31).

Πόνος

Ο πόνος αποτελεί συχνό σύμπτωμα των ασθενών με ΠΣ, με συχνότητα εμφάνισης περίπου στο 63%, σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2013(60). Ο πόνος επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ και σχετίζεται με την ηλικία, το βαθμό αναπηρίας, τη διάρκεια της νόσου, την παρουσία συνυπάρχουσας κατάθλιψης και την κόπωση (61).

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται διάφορες ταξινομήσεις των κατηγοριών του πόνου, με πιο πρόσφατη αυτή του Truini et al.(62). Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή, ο πόνος διακρίνεται ανάλογα με το μηχανισμό του στις εξής κατηγορίες: α) νευροπαθητικός πόνος, όπου υπάγονται η χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων, η νευραλγία τριδύμου και το σημείο Lhermitte, β) αλγαισθητικός πόνος, όπου υπάγονται ο πόνος που σχετίζεται με την οπτική νευρίτιδα, ο μυοσκελετικός πόνος, η οσφυαλγία, η ημικρανία, η κεφαλαλγία τάσης και ο πόνος σχετιζόμενος με θεραπεία με ιντερφερόνες (γριππώδες σύνδρομο, μυαλγίες και κεφαλαλγία), με οξική γλιτιραμέρη (πόνος στο σημείο έγχυσης) και με κορτικοστεροειδή (οστεοπόρωση και δευτεροπαθές άλγος), γ) μεικτός πόνος, όπου υπάγονται οι επώδυνοι τοπικοί σπασμοί και ο σχετιζόμενος με τη σπαστικότητα πόνος, και δ) άλλος πόνος, όπου υπάγονται ο ψυχογενής και επικαλυπτόμενος πόνος, καθώς και ο πόνος που δεν σχετίζεται με την ΠΣ.

Η χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων παρουσιάζεται αρκετά συχνά σε ασθενείς με ΠΣ, με την επίπτωση να κυμαίνεται από 17-26% μέχρι 45% (63-66). Ο πόνος είναι τυπικά αμφοτερόπλευρος, προσβάλλει συχνότερα τα κάτω άκρα, παρουσιάζει μεγαλύτερη ένταση κατά τις βραδινές ώρες και επιδεινώνεται από τη σωματική άσκηση. Λόγω του νευροπαθητικού της χαρακτήρα, η θεραπεία της συγκεκριμένης μορφής πόνου συνίσταται στη χρήση αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών. Θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ειδικότερα η αμιτριπτυλίνη, όπως και η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη (67-70). Σε περιπτώσεις εμφάνισης παρενεργειών από τη χρήση αμιτριπτυλίνης, μπορεί να χορηγηθεί νοτριπτιλίνη (67). Στη θεραπεία της χρόνιας επώδυνης δυσαισθησίας έχουν δοκιμασθεί με επιτυχία και με λιγότερες παρενέργειες μερικά από τα νεότερης γενιάς αντικαταθλιπτικά, και ειδικότερα η ντουλοξετίνη και η βενλαφαξίνη (71). Στη κατηγορία των αντιεπιληπτικών, αποτελεσματικότητα παρουσιάζουν τα νεότερης γενιάς και κυρίως η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη, όπως και η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη (67-71). Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στις ως άνω θεραπείες, συστήνεται από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (EFNS) η χορήγηση οπιοειδών, παρά το γεγονός ότι απουσιάζουν οι μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με την ΠΣ πόνου (71). Τα κανναβινοειδή παρουσιάζονται

αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του χρόνιου και παροξυσμικού πόνου, ειδικότερα στις επώδυνες δυσαισθησίες, αποτελώντας τη θεραπεία δεύτερης επιλογής σε μερικές περιπτώσεις ανθεκτικού στα φάρμακα πόνου (72-74). Τέλος, σε ακραίες περιπτώσεις που η φαρμακοθεραπεία αποτύχει, μπορεί να εφαρμοσθούν διάφορες χειρουργικές μέθοδοι, με πιο σύγχρονη τη διέγερση ειδικών δομών του νευρικού συστήματος.

Το σημείο Lhermitte αποτελεί ένα είδος νευροπαθητικού πόνου, το οποίο περιγράφεται ως αίσθημα ηλεκτρικού ρεύματος, δόνησης και αιμαδιών κατά μήκος του αυχένα, της ράχης ή και άλλων σημείων του σώματος, εμφανιζόμενο με την κάμψη της κεφαλής (75). Παρουσιάζεται συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου ή στην πρωτοπαθώς προϊούσα μορφή, ενώ θεωρείται ότι σχετίζεται με βλάβες των οπίσθιων δεσμών της αυχενικής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Παρατηρείται περίπου στο 26% των ασθενών με ΠΣ (66). Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι όμοια με την προαναφερθείσα για τη χρόνια επώδυνη δυσαισθησία των άκρων αγωγή.

Οι επώδυνοι τονικοί σπασμοί αποτελούν ακούσιους δυστονικούς σπασμούς, οι οποίοι πυροδοτούνται συνήθως από την κίνηση, την αφή, τον υπεραερισμό και τις συναισθηματικές μεταπτώσεις των ασθενών με ΠΣ (65, 66, 76, 77). Εμφανίζονται στο 11-15% των ασθενών και η θεραπεία τους συνίσταται στη χορήγηση αντιεπιληπτικών (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, γκαμπαπεντίνη), στην ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης και στην έγχυση βοτουλινικής τοξίνης (67, 68, 70, 71).

Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί την πλέον συχνή κατηγορία πόνου στην ΠΣ. Είναι συνήθως δευτεροπαθής, προκαλούμενος από τη μυϊκή αδυναμία, τους σπασμούς, τη σπαστικότητα και την αστάθεια των ασθενών. Αντίστοιχα, ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να αποτελέσουν αίτιο πρόκλησης μυοσκελετικού άλγους σε ασθενείς με ΠΣ. Στις ουσίες αυτές περιλαμβάνονται η ιντερφερόνη-β, που προκαλεί συχνά μυαλγίες, και η μακρόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών, η οποία οδηγεί σε οστεοπόρωση με επακόλουθα κατάγματα (76, 78). Η θεραπεία του μυοσκελετικού άλγους συνίσταται στη φυσικοθεραπεία, η οποία στοχεύει σε βελτίωση της σταθερότητας των κεντρομελικών μυών και διατήρηση σωστής στάσης του ασθενή κατά την όρθια και καθιστή θέση, όπως και στην εφαρμογή ηλεκτροθεραπείας, κρυοθεραπείας, μαγνητοθεραπείας και υδροθεραπείας (79, 80).

Η νευραλγία τριδύμου εμφανίζεται με έως και 20 φορές μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (81). Ο επιπολασμός της συγκεκριμένης πάθησης σε ασθενείς με ΠΣ ποικίλλει από 1,9% έως 6,3% (65, 78). Η θεραπεία πρώτη γραμμής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από την AAN και την EFNS συνίσταται στη χορήγηση καρβαμαζεπίνης (82), αν και μπορεί να οδηγήσει σε αναστρέψιμη επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΣ (83-85). Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί οξκαρβαζεπίνη,

λαμοτριγίνη και γκαμπαπεντίνη (70, 71). Σε περίπτωση ανθεκτικής στη θεραπεία νευραλγίας τριδύμου συστήνεται η χειρουργική αντιμετώπιση, όπου περιλαμβάνονται η επέμβαση με Gamma Knife, οι υποδόριες επεμβάσεις στο γασσέριο γάγγλιο και η χειρουργική μικροαγγειακή αποσυμπίεση. Η τελευταία μέθοδος παρέχει το μεγαλύτερο διάστημα ελευθερίας από πόνο.

Η κεφαλαλγία τάσης, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παρουσιάζει τον ίδιο επιπολασμό στους ασθενείς με ΠΣ και στην ομάδα ελέγχου (86, 87). Ωστόσο, η ημικρανία, σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες εμφανίζεται περίπου στο 21% των ασθενών με ΠΣ σε σύγκριση με 10% που παρουσιάζεται σε άλλες νευρολογικές νόσους, ενώ η έναρξή της μπορεί να προηγείται των συμπτωμάτων της ΠΣ κατά μέσο όρο 7 έτη (86-89). Η θεραπεία των δύο μορφών κεφαλαλγίας είναι τυπική όπως και στο γενικό πληθυσμό.

Συνοδικά, οι πρόσφατες (2014) κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για το νευροπαθητικό άλγος στην ΠΣ περιλαμβάνει τη χορήγηση αμιτριπτυλίνης, ντουλοξετίνης, γκαμπαπεντίνης ή πρεγκαμπαλίνης ως θεραπεία πρώτης επιλογής (εκτός της νευραλγίας τριδύμου). Σε περιπτώσεις που η θεραπεία πρώτης επιλογής είναι αναποτελεσματική ή μη καλά ανεκτή συστήνεται η εναλλαγή σε μία από τις υπόλοιπες τρεις φαρμακευτικές ουσίες. Παράλληλα συστήνεται η χορήγηση τραμαδόλης μόνο σε οξείες καταστάσεις και η εφαρμογή τοπικής κρέμας καψαϊκίνης σε ασθενείς με εντοπισμένο νευροπαθητικό άλγος. Η καρβαμαζεπίνη συστήνεται ως θεραπεία πρώτης επιλογής για τη νευραλγία τριδύμου (31).

Αταξία και τρόμος

Ο τρόμος εμφανίζεται περίπου στο 25-60% των ασθενών με ΠΣ (90), ενώ το 80% μπορεί να παρουσιάσει τρόμο ή αταξία (91). Ο σχετιζόμενος με την ΠΣ τρόμος είναι συνήθως θέσης ή κινητικός και αντιμετωπίζεται δύσκολα. Η ριμιδόνη, η προπρανολόλη, η καρβαμαζεπίνη, η ενδοθηκική έγχυση βακλοφαΐνης, οι υψηλές δόσεις ισονιαζίδης, η 4-αμινοπυριδίνη και η τοπιραμάτη παρουσιάζουν σε κάποιο βαθμό ευεργετική επίδραση στο τρόμο (90, 92-98), με τις περισσότερες μελέτες, ωστόσο, να είναι χαμηλής στατιστικής ισχύος, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να εξαχθούν ασφαλή αποτελέσματα. Στη θεραπεία του σχετιζόμενου με την ΠΣ τρόμου δοκιμάσθηκε αρχικά σε ζωικό μοντέλο η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη, με θετικά αποτελέσματα, τα οποία όμως δεν επαληθεύτηκαν σε καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (99-101). Στις κατευθυντήριες οδηγίες της AAN για τις εναλλακτικές μεθόδους θεραπείας στην ΠΣ η Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλη αναφέρεται ως πιθανώς μη αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του τρόμου (102). Σε περίπτωση ανθεκτικού τρόμου σοβαρής μορφής έχουν δοκιμασθεί με κάποιοι βαθμοί επιτυχία η στερεοτακτική χειρουργική επέμβαση με εν τω βάθει

εγκεφαλική διέγερση του κοιλιακού ενδιάμεσου θαλαμικού πυρήνα (VIM) ή η VIM θαλαμοτομή (103). Από τις μη φαρμακευτικές μεθόδους, η φυσικοθεραπεία (104) και η τοπική εφαρμογή ψυχρών επιθεμάτων μπορεί να είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της αταξίας και του τρόμου αντίστοιχα (105).

Συνολικά, σύμφωνα με ανασκόπηση του 2007 από τον οργανισμό Cochrane, η θεραπεία της σχετιζόμενης με την ΠΣ αταξίας είναι μόνο υποστηρικτική, αφού δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν την χορήγηση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής ουσίας (91). Αντίστοιχα, το Ινστιτούτο NICE του Ηνωμένου Βασιλείου δεν εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία του τρόμου και της αταξίας λόγω μη επαρκών στοιχείων (31).

Γνωσιακή δυσλειτουργία και ψυχιατρικές παθήσεις

Οι ασθενείς με ΠΣ εμφανίζουν σε ποσοστό 40-65% διαταραχή των γνωσιακών τους λειτουργιών (106). Η μνήμη, η προσοχή, η επεξεργασία της πληροφορίας και η νοτική ευελιξία επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό. Η γνωσιακή δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί ήδη από το ακτινολογικό μεμονωμένο επεισόδιο, ενώ φαίνεται να σχετίζεται με τον όγκο των βλαβών και την ατροφία του εγκέφαλου, όπως απεικονίζεται στη μαγνητική τομογραφία (106). Σχεδόν το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν διαταραχή των γνωσιακών τους λειτουργιών εντός 5 ετών από την εμφάνιση του μεμονωμένου κλινικού συνδρόμου, ενώ ο επιπολασμός αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου (107).

Η πρώτη θεραπεία με ιντερφερόνη β-1α, σύμφωνα με μελέτη παρατήρησης, μπορεί πιθανώς να αναστρέψει τη διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών (108), ενώ η ναταλιζουμάμπη, σύμφωνα με δύο μελέτες παρατήρησης, πιθανώς να οδηγεί σε βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών στην ΠΣ (109, 110). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και παρά ταύτα, λόγω της έλλειψης επαρκών στοιχείων, δεν τεκμηριώνεται η χορήγηση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής θεραπείας για την βελτίωση της γνωσιακής δυσλειτουργίας στην ΠΣ (111). Η εντατική νευροψυχολογική αποκατάσταση μπορεί να αποβεί χρήσιμη ή σε ασθενείς με μικρού βαθμού γνωσιακή δυσλειτουργία (112), χωρίς όμως συνολικά να υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου αποκατάστασης (113).

Ορισμένες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η μείζων κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα και η ψύχωση παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό στους ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (114-116). Καθώς δεν υφίστανται σαφή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών ή τεχνικών ψυχοθεραπειών, η αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών στην ΠΣ γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της γενικής ψυχιατρικής.

Η κατάθλιψη είναι δυνατόν να επιδεινώσει τη γνωσιακή δυσλειτουργία στην ΠΣ (117). Η μοναδική πιθανώς αποτελεσματική μορφή ψυχοθεραπείας, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΠΣ, είναι η γνωσιακή συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (ΓΣΨ), όπως προκύπτει από δυο μετά-αναλύσεις σε 23 συνολικά μελέτες (118, 119). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε η AAN για την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών παθήσεων στην ΠΣ αναφέρουν ότι η εφαρμογή τηλεφωνικά ενός ατομικού προγράμματος ΓΣΨ, διάρκειας 16 εβδομάδων, οδηγεί πιθανώς σε θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Παράλληλα καταγράφει την απουσία επαρκών στοιχείων που να υποστηρίζουν τη χορήγηση σερτραλίνης, δεσιπραμίνης ή παροξετίνης ή την εφαρμογή της ατομικής ΓΣΨ, της ατομικής ΓΣΨ σε συνδυασμό με τεχνικές χαλάρωσης ή της ομαδικής ΓΣΨ και των ομαδικών τεχνικών χαλάρωσης για την αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και του άγχους. Επομένως, για την θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους προτείνονται οι οδηγίες που αφορούν το γενικό πληθυσμό (120).

Θετική επίδραση στο ψευδοπρομηκικό συναίσθημα σε ασθενείς με ΠΣ φαίνεται να παρουσιάζουν η δεξτρομεθορφάνη και η κινιδίνη (121, 122). Αυτό επιβεβαιώνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της AAN, όπου η χορήγηση δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης προτείνεται ως πιθανώς αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή, σε αντίθεση με τις οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου όπου συστήνεται η αμιτριπτυλίνη ως θεραπεία πρώτης επιλογής για το ψευδοπρομηκικό συναίσθημα (31).

Διαταραχές βάδισης

Οι ασθενείς με ΠΣ παρουσιάζουν διαταραχές βάδισης, στα πλαίσια εμφάνισης μυϊκής αδυναμίας και σπαστικότητας των κάτω άκρων, αταξίας και απώλειας της αισθητικότητας. Η αντιμετώπιση του άλγους και της σπαστικότητας των άκρων, η φυσικοθεραπεία (123), η αεροβική άσκηση (124), η ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος (125) και η χρήση κατάλληλων ορθώσεων των άκρων ποδών μπορούν να βελτιώσουν τη βάρδια των ασθενών. Αντίστοιχα, η χορήγηση φαρμιδίνης (10 mg, δυο φορές ημερησίως) αποτελεί τη μόνη εγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία που οδηγεί σε βελτίωση της βάρδισης, σύμφωνα και με πρόσφατες μελέτες (126). Οι πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για την αντιμετώπιση των διαταραχών κινητικότητας στους ασθενείς με ΠΣ αποφεύγουν να συστήσουν τη χορήγηση φαρμιδίνης, ως οικονομικά μη αποδοτική θεραπεία, ενώ για τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση συστήνουν τα παρακάτω: α) οι ασθενείς με προβλήματα κινητικότητας μπορεί να ακολουθήσουν εποπτευόμενα προγράμματα άσκησης στα οποία περιλαμβάνονται μέτριοι βαθμού προοδευτικές ασκήσεις αντοχής

και αεροβική εκγύμναση, β) σε ασθενείς με κόπωση ή κινητικά προβλήματα και περιορισμένη ισορροπία μπορεί να εφαρμοστεί αισθουσία αποκατάσταση, γ) συστήνεται η ενθάρρυνση των ασθενών να συνεχίζουν να ασκούνται και μετά το τέλος των θεραπευτικών προγραμμάτων για πιο μακροπρόθεσμα οφέλη και δ) στην περίπτωση που είναι κατάλληλος για τον ασθενή περισσότερες από μία από τις παραπάνω μεθόδους, μπορεί να επιλεγεί αυτή που προτιμά ο ασθενής και την δραστηριότητα που μπορεί να συνεχίσει και μετά το τέλος του προγράμματος [31].

Οφθαλμοκινητικά συμπτώματα

Οι διαταραχές της οφθαλμοκίνησης, παρότι συνηθισμένες στην ΠΣ, παραμένουν συχνά αδιάγνωστες (127). Οφείλονται συνήθως σε βλάβες στο στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα, και περιλαμβάνουν τη δι-απυρηνική οφθαλμοπληγία, το σύνδρομο ένα και μισό, την πάρεση της έκτης εγκεφαλικής συζυγίας και λιγότερο συχνά της τρίτης και τέταρτης συζυγίας. Οι σακκαδικές εισβολές και ο νυσταγμός μπορεί να προκαλέσουν ελάττωση της οπτικής οξύτητας και ταλланτοψία. Η προσβολή του αισθουσιού συστήματος προκαλεί παρέκκλιση του βλήματος, οδηγώντας στην εμφάνιση κάθετης διπλωπίας και αταξίας. Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση των οφθαλμοκινητικών διαταραχών περιλαμβάνει πρώτα τη λεπτομερή κλινική εξέταση των οφθαλμικών κινήσεων, προκειμένου να εντοπιστεί το σημείο της βλάβης. Η θεραπεία των σακκαδικών εισβολών περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών ουσιών. Ο νυσταγμός θεραπεύεται δυσκολότερα, με διάφορα φάρμακα (βακλοφαίνη, γκαμπαπεντίνη, μεμαντίνη, 3,4-διαμινοπυριδίνη, φαμπριδίνη, έγχυση βοτουλινικής τοξίνης) να έχουν δοκιμασθεί με κάποιο όφελος (111). Η μεμαντίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς είναι δυνατόν να επιδεινώσει προσωρινά τα συμπτώματα της ΠΣ (128). Σε κατάλληλες περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοστεί οφθαλμικός επιπωματισμός για την αποφυγή της διπλωπίας. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Ινστιτούτου NICE του Ηνωμένου Βασιλείου για τη θεραπεία της ταλланτοψίας σε ασθενείς με ΠΣ περιλαμβάνουν τη χορήγηση γκαμπαπεντίνης ως θεραπεία πρώτης επιλογής και μεμαντίνης ως θεραπεία δεύτερης επιλογής (31).

Συμπτώματα σχετιζόμενα με βλάβη του στελέχους

Η προσβολή του στελέχους στην ΠΣ περιλαμβάνει συμπτώματα όπως δυσφαγία, δυσφωνία, δυσαρθρία, διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και κεντρικής αιτιολογίας ίλιγγο, τα οποία εμφανίζονται συχνότερα σε προχωρημένη νόσο.

Η δυσαρθρία και η δυσφωνία εμφανίζονται στο 20-65% των ασθενών με ΠΣ, συνηθέστερα ως σύνθετη διαταραχή (δυσαρθροφωνία) (129). Οι συχνότερες

μορφές δυσαρθρίας στην ΠΣ είναι η σπαστική και η αταξική, με κυριότερα χαρακτηριστικά την αδυναμία ελέγχου της έντασης της φωνής, την εμφάνιση βράγχους φωνής και τη διαταραχή του «χρωματισμού» της, ενώ ο βαθμός της δυσαρθρίας εξαρτάται από το εγκατεστημένο νευρολογικό έλλειμμα και τη διάρκεια της νόσου. Η θεραπεία της ήπιας μορφής δυσαρθρίας συνιστάται στη διενέργεια λογοθεραπειών, ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται βοηθήματα επικοινωνίας.

Η δυσφαγία εμφανίζεται στο 24-55% των ασθενών με ΠΣ και επιδεινώνεται βαθμιαία παράλληλα με την εξέλιξη της νόσου (130). Τα κύρια συμπτώματα που προκαλεί είναι βήχας, δυσφορία και σιελόρροια κατά τη σίτιση, ενώ σε πλέον προχωρημένα στάδια ο ασθενής εμφανίζει αφυδάτωση, υποθρεψία και κίνδυνο εισρόφησης. Η θεραπεία των ήπιων μορφών δυσφαγίας συνιστάται στη λειτουργική αντιμετώπιση, η οποία προσανατολίζεται στην εκμάθηση ασκήσεων κατάποσης και στην προσαρμογή των διατροφικών συνθηκών του ασθενούς σε μικρά και μαλακά γεύματα, δημιουργώντας μαλακού βλήμους. Σε σοβαρές μορφές δυσφαγίας, όπου υφίσταται αυξημένος κίνδυνος εισρόφησης και μη επαρκούς λήψης τροφής, ίσως απαιτηθεί η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα και η διενέργεια γαστροστομίας.

Οι ασθενείς με ΠΣ μπορεί να παρουσιάζουν διαταραχή της αναπνευστικής τους λειτουργίας, με μείωση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων τους, ακόμα και αν δεν εμφανίζουν κάποιο συγκεκριμένο σύμπτωμα (131). Σε περιπτώσεις ήπιας ή μέτριας αναπνευστικής δυσχέρειας, οι αναπνευστικές ασκήσεις μπορεί να αποβούν χρήσιμες στη βελτίωση της μυϊκής ισχύος των εισπνευστικών και των εκπνευστικών μυών (132, 133).

Ο ίλιγγος που εμφανίζεται στην ΠΣ είναι συνήθως καλοήθης παροξυσμικός ίλιγγος θέσεως, ενώ δευτερευόντως παρουσιάζεται κεντρικής αιτιολογίας ίλιγγος, που οφείλεται σε βλάβη του στελέχους. Η θεραπεία είναι η ίδια που εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό, καθώς δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη χορήγηση συγκεκριμένης φαρμακευτικής ή μη θεραπείας για την αντιμετώπιση του ίλιγγου σε ασθενείς με ΠΣ.

Νευρογενής δυσλειτουργία της κύστης

Το 75% των ασθενών με ΠΣ εμφανίζουν συμπτώματα από την ουροδόχο κύστη, τα οποία επιδεινώνονται βαθμιαία με την εξέλιξη της νόσου (134, 135). Η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης στην ΠΣ μπορεί να οφείλεται: α) σε υπεραντακλαστικό εξωστήρα μυ (έπειξη για ούρηση, συχνοουρία, επιτακτική ακράτεια), β) σε υποσυστολικό εξωστήρα μυ (ατελής κένωση, υπόλειμμα ούρων, συχνοουρία), γ) σε δυσενέργεια του εξωστήρα μυ με τον σφιγκτήρα (δυσχέρεια έναρξης, διακεκομμένη ροή ούρησης, ατελής κένωση κύ-

σπης), και δ) σε συνδυασμό των παραπάνω (111). Στη διερεύνηση των ασθενών με δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, είναι αναγκαίος ο ακριβής προσδιορισμός του αίτιου των συμπτωμάτων, καθώς η θεραπεία είναι διαφορετική. Στα πλαίσια αυτά, στην αρχική εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών βοηθά η δημιουργία ενός διαγράμματος ούρησης και η διενέργεια ενός υπερηχογραφήματος κύστεως προ και μετά της ούρησης, για τη μέτρηση του υπολειπόμενου όγκου ούρων. Σε περιπτώσεις ανεύρεσης όγκου ούρων περισσότερο από 100 ml ή πάνω από το ένα τρίτο του όγκου της κύστης, υποδηλώνεται η διαταραχή της κένωσής της. Παράλληλα, απαραίτητος είναι ο αποκλεισμός τυχόν λοίμωξης του ουροποιητικού.

Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορούν αρχικά να αντιμετωπιστούν με τη λήψη συντηρητικών μέτρων, όπως ελάττωση της κατανάλωσης καφεϊνούχων ποτών, αποφυγή λήψης υγρών πριν τη νυχτερινή κατάκλιση και συνολική λήψη 1-2 λίτρων υγρών την ημέρα.

Σε ασθενείς με υπεραντανακλαστικό εξωστήρα μυ (υπερδραστήρια κύστη), η ελάττωση της συνολικής λήψης υγρών κατά 25 % βελτιώνει την έπειξη για ούρηση, τη συχνουρία και τη νυκτουρία (136). Οι ασκήσεις εκγύμνασης του πυελικού εδάφους και η συμπεριφορική θεραπεία παρουσιάζουν αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα (137, 138). Οι διάφορες αντιχολινεργικές ουσίες, παρά την απουσία ισχυρών ενδείξεων από κλινικές μελέτες, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας κύστης στην ΠΣ (139). Στις ουσίες αυτές περιλαμβάνονται η οξυβουτινίνη, η τολτεροδίνη, η προπιβερίνη, η σολιφενασίνη, η δαριφενασίνη και η μιραβεργόνη (β3 αδρενεργικός αγωνιστής, με λιγότερες παρενέργειες από τις υπόλοιπες ουσίες) (140). Σε περιπτώσεις που εξετάζεται η χορήγηση φαρμακοθεραπείας, είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός διαταραχών κενώσεων της κύστης, καθώς η χορήγηση αντιχολινεργικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε επίσχεση ούρων. Η δεσμοπρεσσίνη συμβάλλει στην αντιμετώπιση της νυκτουρίας και συχνουρίας, όμως λόγω του σοβαρού βαθμού υπονατριαιμίας που μπορεί να προκαλέσει η μακροχρόνια λήψη της, η χορήγηση της πρέπει να παρακολουθείται στενά (141). Ο συνδυασμός κανναβιδιόλης και Δ⁹-τετραϋδροκανναβινόλης αποδεικνύεται πιθανώς αποτελεσματικός στην ελάττωση των αριθμών κενώσεων της κύστης κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ αντίθετα τα χορηγούμενα από του στόματος εκχυλίσματα κάνναβης αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά (40). Η ενδοκυστική έγχυση καψαϊκίνης χρησιμοποιείται ως πιθανή εναλλακτική μέθοδος αντιμετώπισης της υπερδραστήριας κύστης, σύμφωνα με ενδείξεις χαμηλής στατιστικής ισχύος (139). Τέλος, οι ασθενείς με ανθεκτικά συμπτώματα τόσο στη συμπεριφορική, όσο και στη φαρμακευτική θεραπεία παρουσιάζουν ένδειξη για έγχυση βοτουλινικής τοξίνης (142) ή μόνιμου καθετηριασμού της ουροδόχου κύστης.

Θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ατελή κένωση της

κύστης λόγω υποσυστολικού εξωστήρα μυ αποτελεί ο διαλείπων καθετηριασμός. Σε περιπτώσεις που τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με τον παραπάνω τρόπο, μπορεί να τοποθετηθεί μόνιμος καθετήρας, ενώ απαραίτητη πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε παρέμβασης είναι η διεξαγωγή ουροδυναμικού ελέγχου, για τον ακριβή προσδιορισμό του ελλείμματος. Η έγχυση βοτουλινικής τοξίνης, τέλος, μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με δυσενέργεια του εξωστήρα μυ με το σφιγκτήρα.

Νευρογενής δυσλειτουργία του εντέρου

Η νευρογενής δυσλειτουργία του εντέρου εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με ΠΣ και εκδηλώνεται με δυσκοιλιότητα και ακράτεια κοπράνων (143). Η βαθμιαία επιδείνωση των διαταραχών του εντέρου επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργικότητα και επιβαρύνει σημαντικά τη λοιπή σημειολογία των ασθενών με ΠΣ. Αντιμετωπίζεται αρχικά με συντηρητικά μέτρα, τα οποία αφορούν τη διατροφή και την κινητικότητα του εντέρου (αύξηση της κατανάλωσης υγρών και φυτικών ινών), ενώ παράλληλα διακόπτεται τυχόν φαρμακευτική αγωγή, η οποία ως παρενέργεια μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του εντέρου. Αντίστοιχα χορηγούνται ουσίες που αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων (διεγείρουν την περίσταση του εντέρου), μαλακτικά κοπράνων και ωσμωτικά καθαρτικά. Οι συγκεκριμένες ουσίες, καθώς αυξάνουν την κινητικότητα του εντέρου χωρίς να προκαλούν ακράτεια, αποτελούν συχνά τη θεραπεία πρώτης επιλογής (144). Η αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας περιλαμβάνει παράλληλα τη χορήγηση διεγερτικών υπακτικών (όπως υπόθετα γλυκερόλης) (145), τη μέθοδο της βιοανάδρασης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια αναπηρία (146), ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις, όπου τα παραπάνω μέτρα αποτύχουν, επόμενη επιλογή αποτελεί η χειρουργική επέμβαση και η διέγερση του ισχιακού νεύρου (147). Η θεραπεία της ακράτειας κοπράνων είναι αρκετά δύσκολη. Οι παράγοντες που ελαττώνουν την κινητικότητα του εντέρου (όπως η φωσφορική κωδεΐνη και η λοπεραμίδη) και τα διεγερτικά υπακτικά, παρόλο που δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΣ, αποτελούν την κυριότερη θεραπεία. Σε περιπτώσεις που απαιτείται προγραμματισμός των κενώσεων προτιμάται η χορήγηση διεγερτικών υπακτικών, ενώ χρήσιμη μπορεί να αποβεί και η μέθοδος της βιοανάδρασης (146). Τέλος, διάφορες χειρουργικές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της ακράτειας κοπράνων, όπως η δημιουργία τεχνητού σφιγκτήρα, η επισκευή του σφιγκτήρα κι η διέγερση του ισχιακού νεύρου (σε περιπτώσεις δομικής βλάβης του πρωκτικού σφιγκτήρα) (148, 149).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα στην ΠΣ, με το 90% των ασθενών να ανα-

φέρει κάποιου βαθμού διαταραχή (150). Οι γυναίκες εμφανίζουν απώλεια της αισθητικότητας, ελαττωμένη επιθυμία, δυσπαρευνία και ανοργασμία (151). Οι άντρες παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία, έλλειψη σεξουαλικής διάθεσης και ανοργασμία (152). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να σχετίζονται με τη λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών, όπως αντικαταθλιπτικών, αντιχολινεργικών και αντιεπιληπτικών. Δεν υφίστανται επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας συγκεκριμένων θεραπειών για την αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Σημαντική είναι η αναζήτηση και διακοπή τυχόν συγχρηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την σεξουαλική λειτουργία του ασθενή και η θεραπεία τυχόν συνυπάρχουσας κατάθλιψης και κόπωσης. Στις γυναίκες τα λιπαντικά του κόλπου δείχνουν να βελτιώνουν τη δυσπαρευνία, ενώ οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 συμβάλλουν στη βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας στους άντρες και του οργασμού στις γυναίκες (153). Για τη στυτική δυσλειτουργία στους άντρες μπορεί να χρησιμοποιηθούν διάφορες φαρμακευτικές ουσίες και η ενδοσπραγγώδης έγχυση αλπροσταδίνης.

Βιβλιογραφία

- Guidelines MSCfCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2007;14(12):1338-43.
- Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(4):367-8.
- Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(4):525-8.
- Carnicka Z, Kollar B, Siarnik P, Krizova L, Klobucnikova K, Turcani P. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(5):553-7.
- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology*. 1999;53(5):1151-3.
- Blikman LJ, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Bussmann JB, van Meeteren J. Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(7):1360-76.
- Pilutti LA, Greenlee TA, Motl RW, Nickrent MS, Petruzzello SJ. Effects of exercise training on fatigue in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2013;75(6):575-80.
- Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:Cd009956.
- Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*. 2015;94(4):e411.
- Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(9):1829-36.e7.
- Cramer H, Lauche R, Azizi H, Dobos G, Langhorst J. Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(11):e112414.
- Brennan DM, Mawson S, Brownsell S. Telerhabilitation: enabling the remote delivery of healthcare, rehabilitation, and self management. *Studies in health technology and informatics*. 2009;145:231-48.
- Khan F, Amatya B, Kesselring J, Galea M. Telerhabilitation for persons with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;4:Cd010508.
- Pucci E, Branias P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd002818.
- Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: does it work? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112(1):29-31.
- Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(12):e81802.
- Mucke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;5:Cd006788.
- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001;7(6):354-8.

20. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. *Archives of neurology*. 1994;51(3):292-6.
21. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(3):357-68.
22. Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:Cd007280.
23. Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 1992;42(8):1468-71.
24. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995;45(11):1956-61.
25. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(7):1267-9.
26. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. *Neurological research*. 2012;34(9):854-8.
27. Sumowski JF, Leavitt VM. Body temperature is elevated and linked to fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis, even without heat exposure. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(7):1298-302.
28. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000;6(3):181-5.
29. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(4):542-7.
30. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Multiple sclerosis international*. 2014;2014:798285.
31. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
32. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004;10(5):589-95.
33. Nair KP, Marsden J. The management of spasticity in adults. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4737.
34. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(2):140-75.
35. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Antispasticity agents for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd001332.
36. Taricco M, Pagliacci MC, Telaro E, Adone R. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review. *Europa medicophysica*. 2006;42(1):5-15.
37. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*. 2004;63(8):1357-63.
38. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2000;81(2):164-9.
39. Simon O, Yelnik AP. Managing spasticity with drugs. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2010;46(3):401-10.
40. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(17):1556-63.
41. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(6):707-14.
42. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2015;313(24):2456-73.
43. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010;14(26):1-113, iii-iv.

44. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(7):536-44.
45. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(1):13-25.
46. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(11):1553-7.
47. Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S, et al. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*. 2011;14(1):38-45; discussion
48. Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiebaut I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(1):101-3.
49. McIntyre A, Mays R, Mehta S, Janzen S, Townson A, Hsieh J, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *The journal of spinal cord medicine*. 2014;37(1):11-8.
50. McCormick ZL, Chu SK, Binler D, Neudorf D, Mathur SN, Lee J, et al. Intrathecal Versus Oral Baclofen: A Matched Cohort Study of Spasticity, Pain, Sleep, Fatigue, and Quality of Life. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2015.
51. Ross JC, Cook AM, Stewart GL, Fahy BG. Acute intrathecal baclofen withdrawal: a brief review of treatment options. *Neurocritical care*. 2011;14(1):103-8.
52. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):Cd007455.
53. Jo HM, Song JC, Jang SH. Improvements in spasticity and motor function using a static stretching device for people with chronic hemiparesis following stroke. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(2):369-75.
54. Kim EH, Chang MC, Seo JP, Jang SH, Song JC, Jo HM. The effect of a hand-stretching device during the management of spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*. 2013;37(2):235-40.
55. Baker K, Cassidy E, Rone-Adams S. Therapeutic standing for people with multiple sclerosis. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2007;14(3):104-9.
56. Manella KJ, Field-Fote EC. Modulatory effects of locomotor training on extensor spasticity in individuals with motor-incomplete spinal cord injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2013;31(5):633-46.
57. Ada L, Dorsch S, Canning CG. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *The Australian journal of physiotherapy*. 2006;52(4):241-8.
58. Kagawa S, Koyama T, Hosomi M, Takebayashi T, Hanada K, Hashimoto F, et al. Effects of constraint-induced movement therapy on spasticity in patients with hemiparesis after stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(4):364-70.
59. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:Cd009974.
60. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 2013;154(5):632-42.
61. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *PAIN®*. 2008;137(1):96-111.
62. Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2013;260(2):351-67.
63. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004;63(5):919-21.
64. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111.
65. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004;63(5):919-21.
66. Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2002;36(2):275-84.
67. Solaro C, Messmer Uccelli M. Management of pain in multiple sclerosis: A pharmaco-

- logical approach. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(9):519-27.
68. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(15):2355-68.
69. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P, Uccelli A, Mancardi GL. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2000;6(3):192-3.
70. Finnerup NB, Gottrup H, Jensen TS. Anticonvulsants in central pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2002;3(10):1411-20.
71. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
72. Podda G, Constantinescu CS. Nabiximols in the treatment of spasticity, pain and urinary symptoms due to multiple sclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(11):1517-31.
73. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012;83(11):1125-32.
74. Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):187-201.
75. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005;11(4):398-402.
76. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*. 2007;127(1-2):35-41.
77. Spissu A, Cannas A, Ferrigno P, Pelaghi AE, Spissu M. Anatomic correlates of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Movement Disorders*. 1999;14(2):331-5.
78. Österberg A, Boivie J, Thuomas KÅ. Central pain in multiple sclerosis - Prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*. 2005;9(5):531-42.
79. Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Lara-Palomo I, Saavedra-Hernandez M, Arroyo-Morales M, Moreno-Lorenzo C. Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2012;2012:473963.
80. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007;13(4):527-33.
81. Katusic S, Willaims DB, Beard CM, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: Similarities and differences, rochester, minnesota, 1945-1984¹. *Neuroepidemiology*. 1991;10(5-6):276-81.
82. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European journal of neurology*. 2008;15(10):1013-28.
83. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: Lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997;49(4):1142-4.
84. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995;45(7):1294-6.
85. Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *British Medical Journal*. 2000;320(7242):1113.
86. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Current pain and headache reports*. 2010;14(6):441-8.
87. La Mantia L, Prone V. Headache in multiple sclerosis and autoimmune disorders. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36 Suppl 1:75-8.
88. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *Journal of neurology*. 1990;237(5):300-2.
89. Freedman MS, Gray TA. Vascular headache: A presenting symptom of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1989;16(1):63-6.
90. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
91. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd005029.
92. Weiss N, North RB, Ohara S, Lenz FA. Attenuation of cerebellar tremor with implantation of an intrathecal baclofen pump: the role of gamma-aminobutyric acidergic pathways. *Case report. Journal of neurosurgery*. 2003;99(4):768-71.
93. Koller WC. Pharmacologic Trials in the Treatment of Cerebellar Tremor. *Archives of neurology*. 1984;41(3):280-1.
94. Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO. Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology*. 1985;35(9):1374-7.
95. Bozek CB, Kastrukoff LF, Wright JM, Perry TL, Larsen TA. A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 1987;234(1):36-9.
96. Sechi GP, Zuddas M, Piredda M, Agnetti V, Sau G, Piras ML, et al. Treatment of cerebellar tremors

- with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology*. 1989;39(8):1113-5.
97. Schroeder A, Linker RA, Lukas C, Kraus PH, Gold R. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(6):317-8.
 98. Schniepp R, Jakl V, Wuehr M, Havla J, Kumpfel T, Dieterich M, et al. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(4):506-8.
 99. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7.
 100. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
 101. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(7):1105-9.
 102. Yadav V, Bever C, Jr., Bowen J, Bowling A, Weinstein-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(12):1083-92.
 103. Torres CV, Moro E, Lopez-Rios AL, Hodaie M, Chen R, Laxton AW, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurosurgery*. 2010;67(3):646-51; discussion 51.
 104. Fonteyn EM, Keus SH, Verstappen CC, Schols L, de Groot IJ, van de Warrenburg BP. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *Journal of neurology*. 2014;261(2):251-8.
 105. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
 106. Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva medica*. 2012;103(2):73-96.
 107. Reuter F, Zaaoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(10):1157-9.
 108. Mori F, Kusayanagi H, Buttari F, Centini B, Monteleone F, Nicoletti CG, et al. Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and cortical plasticity deficits in multiple sclerosis. *Functional neurology*. 2012;27(3):163-8.
 109. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PloS one*. 2015;10(7):e0131803.
 110. Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PloS one*. 2012;7(4):e35843.
 111. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *The Lancet Neurology*. 2010;9(12):1182-99.
 112. Mattioli F, Stampatori C, Scarpazza C, Parrinello G, Capra R. Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2012;1(4):168-73.
 113. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the neurological sciences*. 2015;354(1-2):1-9.
 114. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
 115. Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American Journal of Psychiatry*. 1986;143(1):94-5.
 116. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: Population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65(7):1123-5.
 117. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the neurological sciences*. 2006;245(1-2):63-6.
 118. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):Cd004431.
 119. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2014;14:5.
 120. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline:

- assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(2):174-81.
121. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2006;59(5):780-7.
 122. Piore EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Annals of Neurology*. 2010;68(5):693-702.
 123. Pearson M, Dieberg G, Smart N. Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015;96(7):1339-48.e7.
 124. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):194-207.
 125. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*. 2003;60(12):1955-60.
 126. Goodman AD, Brown TR, Schapiro RT, Klingler M, Cohen R, Blight AR. A pooled analysis of two phase 3 clinical trials of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *International journal of MS care*. 2014;16(3):153-60.
 127. Rougier MB, Tilikete C. [Ocular motor disorders in multiple sclerosis]. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2008;31(7):717-21.
 128. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*. 2009;72(19):1630-3.
 129. Guan XL, Wang H, Huang HS, Meng L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2015;36(5):671-81.
 130. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology*. 2006;56(2):78-105.
 131. Altintas A, Demir T, Ikitimur HD, Yildirim N. Pulmonary function in multiple sclerosis without any respiratory complaints. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(3):242-6.
 132. Fry DK, Pfalzer LA, Chokshi AR, Wagner MT, Jackson ES. Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*. 2007;31(4):162-72.
 133. Chiara T, Martin AD, Davenport PW, Bolser DC. Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: Effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006;87(4):468-73.
 134. de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(7):915-28.
 135. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: Management strategies. *Drugs*. 2003;63(2):153-66.
 136. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU International*. 2008;102(1):62-6.
 137. Lucio AC, Perissinoto MC, Natalin RA, Prudente A, Damasceno BP, D'Ancona C A. A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2011;66(9):1563-8.
 138. Ferreira AP, Pegorare AB, Salgado PR, Casafus FS, Christofolletti G. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2016;95(1):1-8.
 139. Fowler CJ. Systematic review of therapy for neurogenic detrusor overactivity. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2011;5(5 Suppl 2):S146-8.
 140. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziere K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *European urology*. 2014;65(4):755-65.
 141. Bosma R, Wynia K, Havlikova E, De Keyser J, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2005;112(1):1-5.
 142. Cox L, Cameron AP. OnabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder. *Research and reports in urology*. 2014;6:79-89.

143. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *Journal of neurology*. 1995;242(2):105-8.
144. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm MA. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;13(4):441-8.
145. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: Effectiveness of three agents. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1997;78(10):1062-5.
146. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, Storrie JB, Bowers J, Kamm MA. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2000;69(2):240-3.
147. Maeda Y, O'Connell PR, Lehur PA, Matzel KE, Laurberg S. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation: a European consensus statement. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015;17(4):O74-87.
148. Tan EK, Vaizey C, Cornish J, Darzi A, Tekkis PP. Surgical strategies for faecal incontinence - A decision analysis between dynamic graciloplasty, artificial bowel sphincter and end stoma. *Colorectal Disease*. 2008;10(6):577-86.
149. Jarrett MED, Dudding TC, Nicholls RJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence related to obstetric anal sphincter damage. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51(5):531-7.
150. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2009;9(3):341-50.
151. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: assessment and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2014;57(5):337-47.
152. Previnaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2014;57(5):329-36.
153. Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, Vestita G. Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2008;60(2):77-9.

ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ

Κυζιρίδης Θ.Χ., Θεοφυλίδης Α., Νηματούδης Ι.Αλ.
Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η επιληψία, νόσος γνωστή από την αρχαιότητα, αποτελεί συχνή νευροψυχιατρική πάθηση. Οι ψυχιατρικές διαταραχές που συνυπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς καλύπτουν σχεδόν όλο το φάσμα της ψυχοπαθολογίας και αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτης.

Οι ψυχώσεις μπορούν να εμφανιστούν τόσο ως μεσοκρισικές ψυχωτικές διαταραχές όσο και ως ψυχωτικά φαινόμενα σε άμεση χρονική συσχέτιση είτε με το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης ή με την αντιεπιληπτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής.

Η αναγνώριση και η κατανόηση των ψυχώσεων στους ασθενείς με επιληψία βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση και στην καλύτερη αντιμετώπιση. Με αυτό τον τρόπο, προλαμβάνεται η επιδείνωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών και εξοικονομούνται χρήματα από την αποφυγή της νοσηλείας τους. Επιπλέον, η συνεργασία νευρολόγου και ψυχιάτρου σε αυτές τις περιπτώσεις εξασφαλίζει την παροχή πληρέστερης, απαρτιωμένης φροντίδας των ασθενών με επιληψία σε ένα ολιστικό, βιοψυχοκοινωνικό πλαίσιο.

Η εργασία αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και στοχεύει στην περιγραφή της συχνότητας, της κλινικής εικόνας και της αιτιοπαθογένεσης των ψυχώσεων που μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς με επιληψία. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στη μεσοκρισική και στη μετακρισική ψύχωση λόγω της συχνότητας, της βαρύτητας και της επίδρασής τους στη ζωή των ασθενών και των οικογενειών τους.

Λέξεις ευρητηρίου: Επιληψία, μεσοκρισική ψύχωση, μετακρισική ψύχωση, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ψύχωση

EPILEPSY AND PSYCHOSIS

Kyziridis T.Chr., Theophylidis A., Nimatoudis I.A.I.
3rd Department of Psychiatry, AUTH, AHEPA University Hospital of Thessaloniki

Abstract

Epilepsy, a disorder known since antiquity, is a common neuropsychiatric disease. Comorbidity psychiatric phenomena in these patients cover literally the whole spectrum of psychopathology and are the object of intensive research and study.

Psychoses in epilepsy may manifest as interictal disorders as well as psychotic phenomena that have a close time relationship either with the seizure episode or with the antiepileptic treatment.

Recognition and understanding of psychosis in patients with epilepsy is of great help for proper diagnosis and better treatment. This way, prevention of deterioration of the health status and the quality of life of patients may be achieved. Furthermore, economic gains may ensue due to the reduction of hospitalizations for these problems. Co-operation between neurologists and psychiatrists for the medical care of these patients is of great importance since it ensures that provision of full and better care in a holistic, biopsychosocial matrix takes place.

We present a literature review and we describe the frequency, clinical manifestations and etiopathogenesis of psychoses in patients with epilepsy. We focus on interictal and postictal psychoses due to their higher frequency rate, their severity and their adverse effects for the life of patients and their families.

Key words: Epilepsy, interictal psychosis, neuropsychiatric manifestations, postictal psychosis, psychosis

Εισαγωγή

Η ψύχωση στους ασθενείς με επιληψία είχε αναγνωρισθεί από την αρχαιότητα και είχε περιγραφεί με λεπτομέρειες στα μέσα του 19^{ου} αιώνα (1). Ο Γάλλος ψυχίατρος Esquirol είχε διαπιστώσει την ύπαρξη παροδικής σχέσης μεταξύ «τρέλλας» και επιληπτικών κρίσεων και είχε περιγράψει την «επιληπτική μανία», η οποία μπορούσε να εμφανιστεί πριν ή μετά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων αλλά και ανεξάρτητα από αυτό (2).

Ένας άλλος Γάλλος ψυχίατρος, ο Morel, είχε δημοσιεύσει το 1860 σειρά περιπτώσεων με παροξυσμικές διαταραχές συμπεριφοράς, τις οποίες θεωρούσε ισοδύναμα της επιληψίας. Πίστευε ότι επρόκειτο για συγκεκριμένες μορφές επιληψίας, που μπορούσαν να εμφανιστούν χωρίς την εκδήλωση επιληπτικών σπασμών, και τις θεωρούσε τα βασικά χαρακτηριστικά της «επιληπτικής τρέλλας» (2). Την ίδια χρονιά, ο, επίσης, Γάλλος ψυχίατρος Falret διαχώρισε τις επιληπτικές ψυχώσεις σε τρεις ομάδες: στις παροδικές περικριστικές, στις χρόνιες και στη γνήσια επιληπτική ψύχωση (3).

Για αιώνες η επιληψία εθεωρείτο ψυχιατρική πάθηση. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όμως, επικράτησε η άποψη ότι δεν υπήρχε αιτιολογική σχέση μεταξύ επιληψίας και ψύχωσης και έτσι η πρώτη έπαψε να θεωρείται ψυχική νόσος. Υπήρχε μάλιστα η πίστη ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα ήταν σπάνια στους ασθενείς με επιληψία κάτι που οδήγησε στην άποψη ότι επιληψία και ψύχωση ανταγωνίζονταν η μία την άλλη (4). Η ανακάλυψη του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEG) στα μέσα του 20ού αιώνα οδήγησε σε αναθεώρηση της σκέψης γύρω από αυτή τη σχέση (5).

Οι ασθενείς με επιληψία φαίνονται γενικότερα ευάλωτοι στην εκδήλωση μείζονων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως οι ψυχώσεις. Η χρόνια ψύχωση, που εκδηλώνεται στα μεσοδιαστήματα των επεισοδίων επιληπτικών κρίσεων, και οι επεισοδιακές ψυχώσεις ανήκουν σε αυτή την ομάδα, αν και ορισμένες μορφές των τελευταίων μάλιστα δεν κατατάσσονται εδώ καθώς πρόκειται περισσότερο για οξείες ψυχωτικές καταστάσεις (6). Η αναγνώρισή τους είναι απαραίτητη για την έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντική η συνεργασία νευρολόγου και ψυχιάτρου, ιδιαίτερα σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.

Γενικότερα, με βάση πολλές μελέτες, υπάρχει αυξημένη συχνότητα σχιζοφρενικόμορφων ψυχώσεων σε πάσχοντες από επιληψία (7-11). Η συχνότητα της ψύχωσης στην επιληψία είναι υψηλότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς ψυχιατρικών τμημάτων και χαμηλότερη σε εξωτερικούς ασθενείς νευρολογικών ιατρείων. Οι ψυχωτικές διαταραχές, που εκδηλώνονται στα μεσοδιαστήματα των επιληπτικών κρίσεων, ανευρίσκονται σε 7-9% των ασθενών με επιληψία στην κοινότητα και ο επιπολασμός της ψύχωσης στην επιληψία, μεταξύ νοσηλευόμενων σε ψυχιατρικά τμήματα, φθάνει στο 19-25% (8, 12).

Επιληψία και ψύχωση μπορεί να προκύπτουν από

κάποια μορφή εγκεφαλικής δυσλειτουργίας που είναι κοινή και στις δύο παθήσεις (η πιθανότερη εκδοχή) ή η δεύτερη μπορεί να είναι συνέπεια της επιληπτογόνου δραστηριότητας. Οι περισσότερες μορφές επιληπτικών ψυχώσεων συμβαίνουν συχνότερα στις εστιακές επιληψίες, ιδιαίτερα στις σύνθετες (6).

Δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ψύχωση, και ειδικότερα με σχιζοφρένεια, θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων: οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό συννόησης με επιληψία κατά 11 φορές (13, 14). Υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο νόσων όσον αφορά κλινικο-επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και νευροεπεισοδιακά δεδομένα (13, 15).

Ψυχώσεις της επιληψίας

Τα ψυχωτικά φαινόμενα στους ασθενείς με επιληψία ταξινομούνται σε αυτά που σχετίζονται με τις επιληπτικές κρίσεις και σε αυτά που σχετίζονται με την αντιεπιληπτική θεραπεία (Πίνακας 1) (1, 17):.

- Τα φαινόμενα κατά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων συνήθως εκδηλώνονται με ντελίριο, ανταποκρίνονται στην αντιεπιληπτική αγωγή και σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη επιληπτική δραστηριότητα.
- Τα μετακριστικά επεισόδια συμβαίνουν συνήθως 24-48 ώρες μετά από ένα επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων και είναι βραχυχρόνια. Τα ψυχωτικά συμπτώματα περιλαμβάνουν παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις με θρησκευτικό περιεχόμενο και παρανοϊκότητα.
- Οι μεσοκριστικές ψυχώσεις έχουν χρόνια πορεία με σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία και, συνήθως, απουσία σχέσης με τα επεισόδια των επιληπτικών κρίσεων.
- Βίαιη ομαλοποίηση (forced normalization) ή εναλλακτική ψύχωση (alternative psychosis).
- De novo ψύχωση μετά από χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της επιληψίας.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά στις διάφορες μορφές ψυχώσεων της επιληψίας.

Χρόνια μεσοκριστική ψύχωση

Ανευρίσκεται σε 2-10% των ασθενών με επιληψία (10) και στο 10-30% σε μη επιλεγμένες σειρές περιπτώσεων ασθενών (19). Οι μεσοκριστικές ψυχώσεις είναι λιγότερο συχνές από τις περικριστικές αλλά, κλινικά, περισσότερο σημαντικές από απόψεως βαρύτητας και διάρκειας (18).

Οι ασθενείς έχουν 2 ως 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας ή σχιζοφρενικόμορφης ψύχωσης (9, 20) και αυτή η σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση είναι 6-12 φορές περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με επιληψία παρά στον γενικό

Πίνακας 1. Διάκριση των ψυχώσεων σε ασθενείς με επιληψία (16)

1.	Χρόνια μεσοκρισική ψύχωση
2.	Επεισοδιακή/παροδική ψύχωση της επιληψίας Επεισοδιακή μεσοκρισική ψύχωση Ψύχωση σχετιζόμενη με το επεισόδιο επιληψίας
3.	Ψύχωση της κρίσιμης φάσης
4.	Μετακρισική ψύχωση Ψύχωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία της επιληψίας
5.	Ψύχωση σχετιζόμενη με την αντιεπιληπτική αγωγή
6.	Εναλλασσόμενη ψύχωση/βίαιη ομαλοποίηση
7.	Ψύχωση μετά από χειρουργική της επιληψίας
8.	Ψύχωση και επιληψία δευτεροπαθώς στα πλαίσια άλλης νευρολογικής νόσου <ul style="list-style-type: none"> • Αγγειακή εγκεφαλική νόσος • Τραύμα εγκεφάλου • Νεοπλασματική νόσος εγκεφάλου • Φλεγμονώδη/λοιμώδη νοσήματα • Μεταβολικά/γενετικά νοσήματα • Νευροεκφυλιστικά νοσήματα • Εξωγενή τοξικά αίτια

πληθυσμό (10). Ιστορικό εμπύρετων σπασμών, που τελικά οδηγούν σε επιληψία, σχετίζεται με 3ηλίσιο κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας (21). Ο κίνδυνος εκδήλωσης ψύχωσης έχει σχετιστεί τόσο με γενικευμένες όσο και με εστιακές επιληψίες, και όχι μόνο με την κροταφική επιληψία, και ιδιαίτερα αυτήν του αριστερού κροταφικού λοβού (22, 23). Η χρόνια μεσοκρισική ψύχωση εκδηλώνεται 10 χρόνια ή και περισσότερο μετά την επιληψία (22, 24-26) και μακροχρόνιο ιστορικό μη ελεγχόμενων επιληπτικών κρίσεων οδηγεί σταδιακά σε αυτή τη χρόνια κατάσταση (1).

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνονται η βαρύτητα και η συχνότητα της επιληψίας καθώς και παράμετροι σχετιζόμενες με εισαγωγή σε νοσοκομεία λόγω της νόσου, όπως η αυξημένη ηλικία πρώτης εισαγωγής σε νοσοκομείο για επιληψία (8, 9, 19, 27), πιθανώς η ηλικία έναρξης, χωρίς πάντως να είναι σταθερά τα ευρήματα (8, 27, 28), πιθανώς η βλάβη του κυρίαρχου λοβού σε ασθενείς με κροταφική επιληψία (29-32), αν και, αναφορικά με το τελευταίο, υπάρχουν και αρκετά αρνητικά ευρήματα (8, 19, 27, 28, 33, 34), και οικογενειακό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (9, 27, 35, 36).

Ατομικό ιστορικό επιληψίας αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας όταν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ψύχωσης (9). Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση, με λιγοστές εξαιρέσεις, δεν έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα ψυχικών διαταραχών σε συγγενείς αυτών των ασθενών (9, 29), ούτε αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες (27, 37). Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για ψύχωση στην επιληψία σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου (38).

Αυτή η ψύχωση έχει γενικά περιγραφεί ως σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας (24, 39): στην κλινική πράξη είναι πολλές φορές εξαιρετικά δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση και να καθορίσει κάποιος με ακρίβεια αν πρόκειται για σχιζοφρένεια ή όχι. Σε αυτό το πλαίσιο, σημαντική είναι η μελέτη των Slater et al. (39), η οποία κατέδειξε ως μέση ηλικία έναρξης της ψύχωσης τα 30 έτη και ως μέση διάρκεια της επιληψίας τα 14 έτη με όλα τα βασικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας να είναι παρόντα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ έναρξης επιληψίας και μεσοκρισικής ψύχωσης είναι αξιοσημείωτα σταθερό, στο εύρος των 11-15 ετών (38).

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, αυτοί με τη σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας τείνουν γενικά να μην παρουσιάζουν τα προνοσηρά χαρακτηριστικά προσωπικότητας των πρώτων (39), να παρουσιάζουν περισσότερες συναισθηματικού τύπου διαταραχές (40), με λιγότερα αρνητικά συμπτώματα και να ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων (41), αν και έχουν παρόμοια νευροψυχολογικά προφίλ και πολλές φορές συμπτωματολογία ταυτόσημη (40, 42). Συγγραφείς έχουν παρατηρήσει γενικά απουσία διαταραχών του ειρμού της σκέψης και κατατονικών συμπτωμάτων, υπεροχή των οπτικών έναντι των ακουστικών ψευδαισθήσεων, λιγότερο καλά συστηματοποιημένα παραληρήματα και μικρότερη αναγκαιότητα για αντιψυχωτική αγωγή (43-46).

Η μακροχρόνια πρόγνωση της μεσοκρισικής ψύχωσης θεωρείται καλύτερη έναντι της αντίστοιχης για τη σχιζοφρένεια (45, 47), αν και γενικά απουσιάζουν μακροχρόνιες μελέτες (18).

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των ψυχώσεων σε σχέση με την επιληπτική δραστηριότητα (18)

	ΜΕΣΟΚΡΙΣΙΚΗ	ΚΡΙΣΙΚΗ	ΜΕΤΑΚΡΙΣΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΡΙΣΙΚΗ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ
Σχετική συχνότητα	Περίπου 20%	Περίπου 10%	Περίπου 50%	Περίπου 10%	Περίπου 10%
Επίπεδο συνείδησης	Φυσιολογικό	Διαταραγμένο	Διαταραγμένο ή φυσιολογικό	Διαταραγμένο	Φυσιολογικό
Τυπικά χαρακτηριστικά	Σχιζοφρενικόμορφη ψυχοπαθολογία	Ήπια κινητικά συμπτώματα	Φωτεινό διάλειμμα	Συχνά συμβαίνει κατά την προεγχειρητική εκτίμηση	Αρχικό σύμπτωμα αποτελεί η αϋπνία
Διάρκεια	Μήνες	Ώρες ως ημέρες	Ημέρες ως εβδομάδες	Ημέρες ως εβδομάδες	Εβδομάδες
ΗΕΓ	Αμετάβλητο	Εικόνα επιληπτικού status	Αυξημένη επιβράδυνση, αυξημένη επιληπτόμορφη δραστηριότητα	Αυξημένη επιβράδυνση, αυξημένη επιληπτόμορφη δραστηριότητα	Ομαλοποιημένο
Πρωταρχική θεραπεία	Αντιψυχωτικά	Ενδοφλέβια αντιεπιληπτικά	Βενζοδιαζεπίνες, έλεγχος επιληπτικών κρίσεων	Βενζοδιαζεπίνες, έλεγχος επιληπτικών κρίσεων	Ρύθμιση ύπνου, ελάττωση αντιεπιληπτικών

Επεισοδικές ψυχώσεις της επιληψίας

Πρόκειται κατά κανόνα για βραχεία ψυχωτικά επεισόδια (48), τα οποία ταξινομούνται με βάση τη χρονική τους συσχέτιση με το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης. Η ψύχωση κατά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης δεν είναι ιδιαίτερα συχνή. Εκδηλώνεται με αντιληπτικές διαταραχές (οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις) που συνδυάζονται με συναισθηματικά συμπτώματα και γνωστικές διαταραχές (1).

Οι παραληρητικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις σε αυτά τα επεισόδια μπορούν να παρατηρηθούν υπό διαφορετικές οπτικές γωνίες (38, 49, 50), τις δε αυτές «επιληπτικές ψευδαισθήσεις» ο Gastaut θεωρούσε σύνθετες αισθητηριακές εκδηλώσεις ή αντιλήψεις (51). Οι παραληρητικές ιδέες εμφανίζονται λιγότερο συχνά από τις ψευδαισθήσεις (52).

Αυτή η παροδική ψύχωση εικάζεται ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνεχιζόμενων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων χωρίς άλλα συμπτώματα επιληψίας (53) και μπορεί να είναι επέκταση των επιληπτικών αντιληπτικών εικόνων ή της επιληπτικής αύρας (54).

Οι ψευδαισθήσεις κατά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης είναι βραχείας διάρκειας, συνήθως εκδήλωση ορισμένων τύπων εστιακής επιληψίας που πολλαπλές φορές περιγράφονται ως επιληπτική αύρα (55). Οι εστιακές κρίσεις του βρεγματικού λοβού μπορεί να εκδηλωθούν ως παραισθήσεις ή αίσθηση καψίματος ή τρεχούμενου νερού, με ταχεία μετακίνηση από ένα τμήμα του σώματος σε άλλο. Οι κρίσεις της νήσου του Reil μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορες αισθήσεις

στην κοιλιά, αυτές της ηλικίας του Heschl σε στοιχειώδεις ακουστικές ψευδαισθήσεις και αυτές του ινιακού λοβού σε βραχείες οπτικές ψευδαισθήσεις (56-58).

Παρακρισική ψύχωση

Οι περισσότεροι συγγραφείς δεν την κατατάσσουν ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά την συμπεριλαμβάνουν στη μετακρισική ψύχωση. Σε αυτή, τα συμπτώματα εκδηλώνονται βαθμιαία και παράλληλα με την αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Ταχύτερη εκδήλωση αυτής της ψύχωσης μπορεί να λάβει χώρα ιδιαίτερα κατά την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με ανθεκτική επιληψία. Η διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως είναι πιο συχνή από αυτή που συναντά κάποιος στην κλασική μετακρισική ψύχωση (18).

Μετακρισική ψύχωση

Ο όρος αναφέρεται σε βραχεία, αυτοπεριοριζόμενα ψυχωτικά επεισόδια αιφνίδιας έναρξης μετά από επεισόδιο επιληπτικής κρίσης (28, 59-63). Για να συμπεριληφθεί στις μετακρισικές ψυχώσεις, το ψυχωτικό επεισόδιο πρέπει να εμφανίζεται αμέσως μετά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης ή μέσα σε μία εβδομάδα από την επάνοδο φυσιολογικής ψυχικής κατάστασης και να έχει διαρκέσει μεταξύ 24 ωρών και 3 μηνών. Συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με μακροχρόνια φαρμακοανθεκτική επιληψία (62).

Πιθανώς πρόκειται για την πλέον συχνή ψυχωτική

διαταραχή σε ασθενείς με επιληψία με τον επιπολασμό να βρίσκεται περίπου στο 6% (59, 61) και τη συχνότητα, μεταξύ των ψυχώσεων της επιληψίας, στο 25% (18). Οι περισσότερες μετακριτικές ψυχώσεις ξεκινούν μετά από γενικευμένες τονικο-κλιονικές κρίσεις και σπανιότερα μετά από σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση (39). Πάντως, η σχέση τους με τον τύπο της επιληψίας δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη (19, 62, 64, 65).

Η ύπαρξη φωτεινού διαλείμματος μετά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μετακριτικού ψυχωτικού επεισοδίου και μετακριτικής συγχυτικής κατάστασης (66). Αυτό το φωτεινό διάλειμμα είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της μετακριτικής ψύχωσης (62) και παρατηρείται σε περίπου 60% των επεισοδίων (27, 35).

Το μετακριτικό ψυχωτικό επεισόδιο ξεκινά μετά το φωτεινό διάλειμμα, που τυπικά παρατηρείται και διαρκεί ως 72 ώρες, συνήθως διαρκεί λιγότερο από μία εβδομάδα και σπανιότερα περισσότερες από δύο (60), χαρακτηρίζεται δε από έντονη συναισθηματική συμπτωματολογία, με μανιακούς ή υπομανιακούς χαρακτήρες, έντονη καχυποψία και παραληρητικές ιδέες μεγαλείου ή θρησκευτικού περιεχομένου (67). Οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι συχνότερες από τις ακουστικές (65) και παραληρητικές ιδέες μεγαλείου ή θρησκευτικού περιεχομένου είναι συχνές (65, 68).

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το οικογενειακό ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής (59) και αυτοί οι ασθενείς τείνουν να έχουν συχνότερα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων με δευτεροπαθή γενίκευση (28, 60), αμφοτερόπλευρη παθολογία στον κροταφικό λοβό (28, 60, 62, 63) ή χειρουργική εκτομή του κροταφικού λοβού (69, 70). Φαίνεται πως συχνότερα συμβαίνουν σε ασθενείς με εστιακή επιληψία, ιδιαίτερα όταν η εστία βρίσκεται στον κροταφικό ή στον μετωπιαίο λοβό (66, 71).

Οι μετακριτικές ψυχώσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με μεταγενέστερη έναρξη επιληψίας και σε πιο όψιμη ηλικία συγκριτικά με τις μεσοκριτικές ψυχώσεις. Παρουσιάζουν ιδιαίτερη συσχέτιση με την κροταφική επιληψία, τους σύνθετους εστιακούς σπασμούς και οι ασθενείς είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάζουν ιστορικό μαθησιακών δυσκολιών (18). Κάποιοι έχουν διαπιστώσει συσχέτιση με αύρες *deja vu* και με έντονο φόβο κατά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων (63, 65).

Γενικά, αυτά τα επεισόδια είναι αυτοπεριοριζόμενα αν η επιληψία ελέγχεται ικανοποιητικά, ενώ, αν χρειαστεί αγωγή, επιλέγονται βενζοδιαζεπίνες και αντιψυχωτικά φάρμακα σε χαμηλές δόσεις (67). Παρ' όλα αυτά, ακόμη και με τη βραχεία διάρκεια που τα χαρακτηρίζει, αυτά τα επεισόδια μπορεί να ακολουθούνται από έντονη ψυχοκινητική διέγερση με τυφή βίαιη συμπεριφορά (61, 68, 72-74). Συχνά είναι υποτροπιάζουσα κατάσταση που εμφανίζεται με πανομοιότυπη κλινική εικόνα και μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια μεσοκριτική ψύχωση (75).

Ψύχωση που σχετίζεται με την αντιεπιληπτική θεραπεία

Βίαιη ομαλοποίηση και εναλλακτική ψύχωση

Η βίαιη ομαλοποίηση είναι έννοια που ο Landolt εισήγαγε το 1953 για να περιγράψει την παρατήρηση της εκδήλωσης ψύχωσης σε ορισμένους ασθενείς όταν ομαλοποιείται το ΗΕΓ (76, 77). Ο όρος εναλλακτική ψύχωση (46) περιγράφει μια πανομοιότυπη κατάσταση: την εκδήλωση ψύχωσης με την υποχώρηση των επιληπτικών κρίσεων, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη ΗΕΓ ευρήματα. Η εναλλακτική ψύχωση, που αποτελεί βραχύ μεσοκριτικό ψυχωτικό επεισόδιο, είναι πολλές φορές δύσκολο να διακριθεί από τη μετακριτική ψύχωση (46).

Ο Landolt είχε δημοσιεύσει μία σειρά άρθρων στα οποία περιέγραφε ασθενείς με επιληψία που είχαν γίνει ψυχωτικοί όταν οι επιληπτικές κρίσεις ελέγχονταν. Περιέγραψε τη βίαιη ομαλοποίηση ως το φαινόμενο που χαρακτηριζόταν από το γεγονός ότι με την υποτροπή των ψυχωτικών καταστάσεων το ΗΕΓ γινόταν περισσότερο ή πλήρως φυσιολογικό (78). Το φαινόμενο της βίαιης ομαλοποίησης αναφέρεται στη σταθεροποίηση του ΗΕΓ και όχι απαραίτητα στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (78).

Αυτά τα βραχεία επεισόδια, που συχνά σχετίζονται με κροταφική επιληψία, είναι διάρκειας ημερών ως εβδομάδων, συνήθως περατώνονται με επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων και δεν επηρεάζουν το επίπεδο συνειδήσεως (64, 78). Η κλινική τους εικόνα χαρακτηρίζεται από παραληρητικές ιδέες επιβουλής, ακουστικές ψευδαισθήσεις και συναισθηματικά συμπτώματα (46).

Εικάζεται ότι πρόκειται για φαινόμενο που είναι αποτέλεσμα καταστολής της φλοιϊκής επιληπτογόνου δραστηριότητας με διακοπή των επιληπτικών κρίσεων και ομαλοποίηση της επιφανειακής ΗΕΓ δραστηριότητας αλλά με ταυτόχρονη ύπαρξη δευτερογενούς επιληπτογένεσης και άλλων σχετικών φαινομένων που επιτρέπουν τη συνέχιση των επιληπτικών κρίσεων σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος με προεξάρχουσες κλινικές εκδηλώσεις τις συμπεριφορικές διαταραχές (79).

Πιο πρόσφατα, αυτό το φαινόμενο έχει αναφερθεί ως ένα ασύννηθες φαινόμενο σε ασθενείς με χρόνια, ανθεκτική, εστιακή επιληψία. Πιθανολογείται ότι αυτή η μορφή ψύχωσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της επάρκειας του αντιεπιληπτικού φαρμάκου με την ΗΕΓ ομαλοποίηση να αποτελεί επιφανόμενο (1). Ρόλο πιθανώς να διαδραματίζουν και οι μοριακές επιδράσεις της μακροχρόνιας επιληψίας, όπως η ντοπαμινεργική υπερευαισθητοποίηση (80).

Στην πραγματικότητα αυτά που συμβαίνουν είναι τα εξής (18):

- Το ΗΕΓ δεν ομαλοποιείται απαραίτητα αλλά η μεσοκριτική επιληπτόμορφη δραστηριότητα ελαττώνεται ή εξαφανίζεται.

- Η κλινική εικόνα δεν είναι απαραίτητα αυτή της ψύχωσης αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα: επιθετικότητα, άγχος, κατάθλιψη, μανία, μετατρεπτικά συμπτώματα.
- Η διαταραχή της συμπεριφοράς διαρκεί ημέρες ή εβδομάδες και τερματίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και την επιστροφή των ΗΕΓ ανωμαλιών.
- Το φαινόμενο της βίαιης ομαλοποίησης μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση αντιεπιληπτικών, όπως η ληβετιρακετάμη, η βιγκαμπατρίνη και η τοπιραμάτη (81-83). Επιπλέον, σπανίως συμβαίνει στην αρχή της επιληψίας αλλά, κατά κανόνα, μετά από πολλά χρόνια νόσησης.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν τροποποιούν μόνο τη φλοιική διεγερσιμότητα αλλά επηρεάζουν και συστήματα τα οποία εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Στην κλινική πράξη, πολλές φορές οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μένουν συχνά αδιάγνωστες (77). Η αντιεπιληπτική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με επιληψία. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν συμπεριφορικές διαταραχές μέσω τεσσάρων κύριων μηχανισμών: δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα, ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, που είναι ανεξάρτητη της δόσης, επιδράσεις στερητικού συνδρόμου και έμμεσες επιδράσεις μέσω της αντιεπιληπτικής δράσης τους (77).

Η επαγωγή ψύχωσης έχει αναφερθεί ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια με σχεδόν όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (19). Από αυτά, περισσότερο έχουν ενοχοποιηθεί για την επαγωγή ψύχωσης η βιγκαμπατρίνη (77, 83-86), η τοπιραμάτη (77, 87), η ζονισαμίδη (77) και η ληβετιρακετάμη (77). Η συχνότητα των ψυχώσεων και άλλων σοβαρών συμπεριφορικών διαταραχών με τη βιγκαμπατρίνη, που είχαν σαν συνέπεια τη διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής, φάνηκε να είναι περίπου 5,5-6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (77, 85). Η ψύχωση είναι σπάνια με τη λαμοτριγίνη, τη φελιπαμάτη και την τιαγκαμπίνη, ενώ για την πρεγκαμπαλίνη δεν φαίνεται πως υπάρχουν τέτοιες πιθανότητες (77).

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, φαίνεται ότι συγκεκριμένες ομάδες ασθενών είναι πιο ευάλωτοι στην εκδήλωση ψυχωτικής συμπτωματολογίας. Εικάζεται πως σε αυτές τις περιπτώσεις η ερμηνεία έχει τη βάση της στο φαινόμενο της εναλληλακτικής ψύχωσης (81). Αρκετές από τις επαγόμενες από τη ληβετιρακετάμη ψυχωτικές εκδηλώσεις ερμηνεύονται ως εκδήλωση του φαινομένου της βίαιης ομαλοποίησης ενώ ρόλο ίσως να διαδραματίζει και κάποιος βαθμός βιολογικής ευαλωτότητας, καθώς προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα τέτοιων φαινομένων (77, 82).

Από τα παλαιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η φαινυτοΐνη μπορεί να προκαλέσει σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία σε υψηλές δόσεις και αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι δόσοεξαρτώμενη (22). Επιπλέον, η αιθοσουξιμίδη συσχετίζεται με ψυχωτικά φαινόμενα που εμφανίζονται κατά τη βίαιη ομαλοποίηση (86).

Χειρουργική της επιληψίας

Η πίστη που υπήρχε τα πρώτα χρόνια της χειρουργικής της επιληψίας, ότι εκτός από την επιληψία θα μπορούσε να βοηθήσει και στη συνυπάρχουσα ψύχωση, μάλλον δεν επαληθεύτηκε (6). Η υποκείμενη εγκεφαλική παθολογία ή δυσλειτουργία είναι σημαντική, όπως έχει προκύψει από παρατηρήσεις σε ασθενείς που εκδήλωσαν ψύχωση μετά από εκτομή του κροταφικού λοβού για επιληψία (88-90).

Το ποσοστό de novo ψύχωσης μετά από κροταφική λοβεκτομή ανέρχεται σε περίπου 7% και τείνει να εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο (91). Αυτή η de novo ψύχωση έχει διάφορα χαρακτηριστικά: σε κάποιους μπορεί να έχει καταθλιπτικούς συντελεστές, σε άλλους σχιζοφρενικόμορφη εικόνα και η πορεία της μπορεί να είναι χρόνια ή επεισοδιακή (6). Η μετεχειρτητική ψύχωση μπορεί να είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε όσους έχουν πρώιμη έναρξη επιληψίας και ανώμαλα προνοσηρά χαρακτηριστικά προσωπικότητας (92).

Επιληψία και ψύχωση δευτεροπαθώς από επίκτητη νευρολογική κατάσταση

Μπορεί να είναι αποτέλεσμα καταστάσεων όπως η παθολογία των κροταφικών λοβών, στα πλαίσια νεοπλάσματος ή τραυματικής βλάβης (93), η χρήση διεγερτικών ουσιών, όπως η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες (94-97), η απόσυρση από βενζοδιαζεπίνες ή αλκοόλη, αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα και νευροεμφυλιστικά νοσήματα, καθώς και μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (98-100).

Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης των ψυχώσεων στην επιληψία

Ένα βασικό πρόβλημα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχώσεων σε ασθενείς με επιληψία είναι η πιθανότητα ελάττωσης του επιληπτογόνου ουδού, κάτι που μπορεί να αποτρέπει πολλούς κλινικούς από την κατάλληλη αντιμετώπιση. Η δόση του φαρμάκου που επιλέγεται πρέπει να είναι πάντοτε στα θεραπευτικά πλαίσια- η χαμηλότερη δόση δεν προσφέρει κάτι στον ασθενή εκτός από την επιβαρυντική έκθεση σε ακόμη ένα φάρμακο. Επίσης, πρέπει να εξετάζονται με προσοχή τόσο οι φαρμακοδυναμικές όσο και οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Οι πρώτες είναι ευκολότερα κατανοητές. Οι δεύτερες όμως μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα και καλό θα είναι ο

κλινικός να είναι εξοικειωμένος με τη φαρμακοκινητική ορισμένων βασικών ψυχοτρόπων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιεί.

Όλα τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ΗΕΓ διαταραχές με υψηλότερη πιθανότητα επαγωγής επιληψίας για την κλοζαπίνη και την ολανζαπίνη και μικρότερη για την κουετιαπίνη και τη μολινδόνη, αν και η τελευταία ουσιαστικά δεν χρησιμοποιείται πλέον (101). Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι όσο μεγαλύτερη καταστολή προκαλεί ένα αντιψυχωτικό φάρμακο τόσο πιθανότερο είναι να ελαττώνει τον επιληπτογόνο ουδό.

Η χορήγηση των αντιψυχωτικών φαρμάκων θα πρέπει να ξεκινά σε χαμηλές δόσεις και η αύξηση να γίνεται με βραδύ ρυθμό. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ενέσιμων αντιψυχωτικών μακράς δράσης γιατί, ακόμη και αν διακοπεί άμεσα η χορήγσή τους, θα μεσοληβήσει αρκετό διάστημα μέχρι την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό λόγω της φαρμακοκινητικής τους (102).

Η θεραπεία με αντιψυχωτικά για τη μετακρισική ψύχωση είναι συνήθως βραδεία, αλλά η χρόνια μεσοκρισική ψύχωση απαιτεί κατά κανόνα μακροχρόνια θεραπεία με ικανοποιητική γενικά απόκριση και σε χαμηλότερες δόσεις συγκριτικά με πάσχοντες από σχιζοφρένεια (41).

Συμπεράσματα

Η επιληψία είναι μια συχνή νευρολογική διαταραχή με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η συννόσηση με ψυχιατρικές διαταραχές είναι επίσης συχνή και απαιτεί κατάλληλη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Η ταξινόμηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών στους ασθενείς με επιληψία οφείλεται, εν πολλοίς, στους Ευρωπαίους ψυχιάτρους του 19ου και των αρχών του 20ού αιώνα. Το κύριο αντικείμενο της μελέτης τους σε αυτούς τους ασθενείς αποτέλεσαν οι ψυχώσεις (103).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ψυχωτικές διαταραχές και οι ψυχωσικόμορφες εκδηλώσεις στους ασθενείς με επιληψία είναι συχνότερες από ότι στον γενικό πληθυσμό, με τον επιπολασμό τους, σε αυτή την ομάδα ασθενών, να είναι περίπου 2-9% (104, 105). Οι ψυχιατρικές διαταραχές διακρίνονται με βάση τη χρονική τους συσχέτιση με το επεισόδιο των σπασμών: περικριστικές και μεσοκρισικές ψυχικές διαταραχές. Οι ψυχώσεις που συναντώνται αποκλειστικά σε ασθενείς με επιληψία περιλαμβάνουν τη μεσοκρισική, τη μετακρισική και την εναλλαστική ψύχωση.

Η πρώτη αποτελεί παρανοειδή ψύχωση που χαρακτηρίζεται και ως σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας. Περικρίβει έντονα συναισθηματικά στοιχεία και χαρακτηριστικά όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις και έντονη ενασχόληση με θρησκευτική θεματολογία. Τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας και συναισθηματι-

κής έκφρασης τείνουν να παραμένουν αμετάβλητα, οι δε ψυχωτικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ανεξάρτητες των επεισοδίων επιληπτικών κρίσεων (38).

Η μετακρισική ψύχωση εμφανίζεται μετά από επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων αφού, συνήθως, μεσοληβήσει ένα φωτεινό διάλειμμα 24 ως 48 ωρών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν σύγχυση, αμνησία, ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις, παρανοειδή σκέψη και συναισθηματικές εκδηλώσεις με έντονο θρησκευτικό χαρακτήρα (38, 62).

Κατά την εναλλαστική ψύχωση, η εικόνα του ασθενούς εναλλάσσεται μεταξύ επεισοδίων με κλινικά έκδηλους επιληπτικούς σπασμούς συνοδευόμενους από φυσιολογική συμπεριφορά και περιόδων χωρίς επιληπτικούς σπασμούς αλλά συμπεριφορικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν παρανοειδή συμπτώματα με συναισθηματική χροιά (78, 79, 86, 106, 107).

Επιπλέον, τόσο η έναρξη χρήσης όσο και η απόσυρση από αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να επάγουν ψυχωσικόμορφες εκδηλώσεις (108, 109), και το ίδιο μπορεί να συμβεί με τη χειρουργική της επιληψίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Nadkarni S., Arnedo V., Devinsky O., "Psychosis in epilepsy patients". *Epilepsia* 48 (Suppl. 9): 17-19, 2007.
2. Rayport M., Ferguson S.M., "Psychosis of Epilepsy: An Integrated Approach. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
3. Farlet J., "De l'etat des epileptiques". *Arch Gen Med* 16: 661-699; 17: 461-491; 18: 423-443, 1860/1961.
4. Glaus A., "Uber Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie". *Zeitschr Ges Neurol Psychiat* 135: 450-500, 1931.
5. Gibbs F., "Ictal and non-ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy". *J Nerv Ment Dis* 11: 522-528, 1951.
6. Toone B.K., "The psychoses of epilepsy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 1-4, 2000.
7. Lancman M., "Psychosis and peri-ictal confusional states". *Neurology* 53: (Suppl. 2): S33-S38, 1999.
8. Mendez M.F., Grau R., Doss R.C., Taylor, J.L., "Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables". *Neurology* 43: 1073-1077, 1993.
9. Qin P., Xu H., Laursen T.M., Vestergaard M., Mortensen P.B., "Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study". *BMJ* 331: 23, 2005.
10. Sachdev P., "Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association". *Am J Psychiatry* 155: 325-336, 1998.
11. Stefansson S.B., Olafsson E., Hauser W.A., "Psy-

- chiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 238-241, 1998.
12. Torta R., Keller R., "Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications". *Epilepsia* 40 (Suppl. 10): S2-S20, 1999.
 13. Danielyan A., Nasrallah H.A., "Neurological disorders in schizophrenia". *Psychiatr Clin North Am* 32(4): 719-757, 2009.
 14. Makikyro T., Karvonen J.T., Hakko H., et al., "Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort". *Public Health* 112(4): 221-228, 1998.
 15. Engel J., Wilson C., Lopez-Rodriguez F., "Limbic connectivity: anatomical substrates of behavioural disturbances in epilepsy. In Trimble M. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
 16. Weisholtz D.S., Dworetzky B.A., "Epilepsy and Psychosis". *J Neurol Disord Stroke* 2(3): 1069, 2014.
 17. Trimble M.R., van Elst L.T., "The amygdala and psychopathology studies in epilepsy". *Ann NY Acad Sci* 985: 461-468, 2003.
 18. Schmitz B., Trimble M., "Psychoses and forced normalization. In Schachter S.C., Holmes G.L., Katerleijn-Nolst Trenite D.G.A. (eds). *Behavioral aspects of epilepsy. Principles and Practice*". Demos, New York, 2008.
 19. Schmitz E.B., Robertson M.M., Trimble M.R., "Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors". *Epilepsy Res* 35: 59-68, 1999.
 20. Bredkjaer S.R., Mortensen P.B., Parnas J., "Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. National epidemiologic study". *Br J Psychiatry* 172: 235-238, 1998.
 21. Vestergaard M., Pedersen C.B., Christensen J., Madsen K.M., Olsen J., Mortensen P.B., "Febrile seizures and risk of schizophrenia". *Schizophr Res* 73: 343-349, 2005.
 22. Kanemoto K., Tsuji T., Kawasaki J., "Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification". *Epilepsia* 42: 98-103, 2001.
 23. Kanemoto K., Tadokoro Y., Oshima T. "Psychotic illness in patients with epilepsy". *Ther Adv Neurol Disord* 5: 321-334, 2012.
 24. Beard A.W., Slater E., "The schizophrenic-like psychoses of epilepsy". *Proc R Soc Med* 55: 311-316, 1962.
 25. Cascella N.G., Schretlen D.J., Sawa A., "Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?" *Neurosci Res* 63: 227-235, 2009.
 26. Hyde T.M., Weinberger D.R., "Seizures and schizophrenia". *Schizophr Bull* 23: 611-622, 1997.
 27. Adachi N., Matsuura M., Okubo Y., et al., "Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy". *Neurology* 55: 1310-1314, 2000.
 28. Umbricht D., Degreef G., Barr W.B., Lieberman J.A., Pollack S., Schaul N., "Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy". *Am J Psychiatry* 152: 224-231, 1995.
 29. Flor-Henry P., "Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation". *Epilepsia* 10: 363-395, 1969.
 30. Perez M.M., Trimble M.R., Murray N.N.F., Reider I., "Epileptic psychosis: an evaluation of PSE profiles". *Br J Psychiatry* 146: 155-163, 1985.
 31. Sherwin I., "Psychosis associated with epilepsy: significance of the laterality of the epileptogenic lesion". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 83-85, 1981.
 32. Taylor D.C., "Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy". *Psychol Med* 5: 249-254, 1975.
 33. Jensen I., Larsen J.K., "Psychoses in drug-resistant temporal lobe epilepsy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 948-954, 1979.
 34. Kristensen O., Sindrup E.H., "Psychomotor epilepsy and psychosis. II. Electroencephalographic findings (sphenoidal electrode recordings)". *Acta Neurol Scand* 57: 370-379, 1978.
 35. Adachi N., Onuma T., Nishiwaki S., Murauchi S., et al., "Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy". *Seizure* 9(5): 328-335, 2000.
 36. Jensen I., Larsen J.K., "Mental aspects of temporal lobe epilepsy: follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 256-265, 1979.
 37. Kristensen O., Sindrup H.H., "Psychomotor epilepsy and psychosis. I. Physical aspects". *Acta Neurol Scand* 57: 361-369, 1978.
 38. Trimble M., "The psychoses of epilepsy". Raven, New York, 1991.
 39. Slater E., Beard A.W., Glithero E., "The schizophrenia like psychoses of epilepsy". *Br J Psychiatry* 109: 95-150, 1963.
 40. Perez M.M., Trimble M.R., "Epileptic psychosis--diagnostic comparison with process schizophrenia". *Br J Psychiatry* 137: 245-249, 1980.
 41. Tadokoro Y., Oshima T., Kanemoto K., "Interictal psychoses in comparison with schizophrenia--a prospective study". *Epilepsia* 48: 2345-2351, 2007.
 42. Mellers J.D., Toone B.K., Lishman W.A., "A neuropsychological comparison of schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy". *Psychol Med* 30: 325-335, 2000.

43. Köhler G.K., "Epileptische Psychosen: Klassifikationsversuche und EEG- Verlaufsbeobachtungen". *Fortschr Neurol Psychiatr* 43: 99-153, 1975.
44. McKenna P.J., Kane J.M., Parrish K., "Psychotic symptoms in epilepsy". *Am J Psychiatry* 42: 895-904, 1985.
45. Sherwin I., "Differential psychiatric features in epilepsy; relationship to lesion laterality". *Acta Psychiatr Scand* 313 [Suppl]: 92-103, 1984.
46. Tellenbach H., "Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Ueber alternative Psychosen paranoider Prägung bei "forcierter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer". *Nervenarzt* 36: 190-202, 1965.
47. Glithero E., Slater E., "The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. IV: Follow-up record and outcome". *Br J Psychiatry* 109: 134-142, 1963.
48. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. American Psychiatric Publishing Incorporated, 2013.
49. Benatar M., "Cognitive manifestations of status epilepticus. In Drislane F. (ed). *Status epilepticus. A clinical perspective*". Totowa, Humana Press, 2004.
50. Kanner A.M., "Peri-ictal psychiatric phenomena; clinical characteristics and implications of past future psychiatric disorders. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric issues in epilepsy, a practical guide to diagnosis and treatment*". Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
51. Gastaut H., "Dictionary of epilepsy. Part 1: definitions. World Health Organization, Geneva, 1973.
52. Kasper B.S., Kerling F., Graf W., Stefan H., Pauli E., "Ictal delusion of sexual transformation". *Epilepsy Behav* 16: 356-359, 2009.
53. Wells C.E., "Transient ictal psychosis". *Arch Gen Psychiatry* 1932: 1201-1203, 1975.
54. Hesdorffer D.C., Hauser A.H., "Epidemiological considerations. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment*". Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
55. Elliott B., Joyce E., Shorvon S., "Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena". *Epilepsy Res* 85: 162-171, 2009.
56. Kasper B.S., Kasper E.M., Pauli E., Stefan H., "Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology". *Epilepsy Behav* 18: 13-23, 2010.
57. Maillard L., Vignal J.P., Gavaret M., Guye M., Biraben A., McGonigal A., et al., "Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes". *Epilepsia* 45: 1590-1599, 2004.
58. Panayiotopoulos C.P., "Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 536-540, 1999.
59. Alper K., Devinsky O., Westbrook L. et al., "Premorbid psychiatric risk factors for postictal psychosis". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 492-499, 2001.
60. Devinsky O., Abramson H., Alper K., Fitzgerald L.S., Perrine K., Calderon J., et al., "Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls". *Epilepsy Res* 20: 247-253, 1995.
61. Kanner A.M., Stagno S., Kotagal P., Morris H.H., "Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies". *Arch Neurol* 53: 258-263, 1996.
62. Logsdail S.J., Toone B.K., "Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description". *Br J Psychiatry* 152: 246-252, 1988.
63. Savard G., Andermann F., Olivier A., Remillard G.M., "Postictal psychosis after partial complex seizures: a multiple case study". *Epilepsia* 32: 225-231, 1991.
64. Dongier S., "Statistical study of clinical and electroencephalographic manifestations of 536 psychotic episodes occurring in 516 epileptics between clinical seizures". *Epilepsia* 1: 117-142, 1959-60.
65. Kanemoto K., "Postictal psychoses, revisited. In Trimble M. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
66. Kanemoto K., "Postictal psychoses: established facts and new clinical questions. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *The Neuropsychiatry of Epilepsy*". Cambridge University, Cambridge, 2011.
67. Trimble M., Kanner A., Schmitz B., "Postictal psychosis". *Epilepsy Behav* 19: 159-161, 2010.
68. Devinsky O., "Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable". *Epilepsy Curr* 8: 31-34, 2008.
69. Christodoulou C., Koutroumanidis M., Hennessy M.J., Elwes R.D., Polkey C.E., Toone B.K., "Postictal psychosis after temporal lobectomy". *Neurology* 59: 1432-1435, 2002.
70. Manchanda R., Miller H., McLachlan R.S., "Post-ictal psychosis after right temporal lobectomy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 277-279, 1993.
71. Adachi N., Ito M., Kanemoto K., Akanuma N., Okazaki M., Ishida S., et al., "Duration of postictal psychotic episodes". *Epilepsia* 48: 1531-1537, 2007.
72. Fukuchi T., Kanemoto K., Kato M., Ishida S., Yuasa S., Kawasaki J., et al., "Death in epilepsy with special attention to suicide cases". *Epilepsy Res* 51: 233-236, 2002.
73. Kanemoto K., Kawasaki J., Kawai I., "Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses". *Epilepsia* 37: 551-556, 1996.

74. Kanemoto K., Kawasaki J., Mori E., "Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis". *Epilepsia* 40: 107-109, 1999.
75. Tarulli A., Devinsky O., Alper K., "Progression of postictal to interictal psychosis". *Epilepsia* 42: 1468-1471, 2001.
76. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Sander J.W., Kanner A.M., "Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry". *Epilepsy Behav* 3: 303-308, 2002.
77. Schmitz B., "The effects of antiepileptic drugs on behavior. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2011.
78. Landolt H., "Some clinical EEG correlations in epileptic psychoses (twilight states)". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 5: 121, 1953.
79. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., "Forced normalization: Clinical and therapeutic relevance". *Epilepsia* 40 (Suppl 10): S57 - S64, 1999.
80. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., "Mechanisms of forced normalisation. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *Forced Normalisation and Alternative Psychoses of Epilepsy*". Wrightson, Petersfield UK, 1998.
81. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W., "Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy". *Epilepsia* 44(5): 659-663, 2003.
82. Mula M., Trimble M.R., Yuen A., Liu R.S., et al., "Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy". *Neurology* 61(5): 704-706, 2003.
83. Thomas L., Trimble M., Schmitz B., Ring H., "Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective survey". *Epilepsy Res* 25: 21-27, 1996.
84. Besag F.M., "Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update". *Expert Opin Drug Saf* 3: 1-8, 2004.
85. Levinson D.F., Devinsky O., "Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy". *Neurology* 53: 1503-1511, 1999.
86. Wolf P., "Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization". *Adv Neurol* 55: 127-142, 1991.
87. Crawford P., "An audit of topiramate use in a general neurology clinic". *Seizure* 7: 207-211, 1998.
88. Roberts G.W., Done D.J., Bruton C.J., Crow T.J., "A 'mockup' of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis". *Biol Psychiatry* 28: 127-143, 1990.
89. Shaw P., Mellers J., Henderson M., Polkey C., David A.S., Toone B.K., "Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1003-1008, 2004.
90. Taylor D.C., "Mental state and temporal lobe epilepsy: a correlative account of 100 patients treated surgically". *Epilepsia* 13: 727-765, 1972.
91. Foong J., Flugel D., "Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations". *Epilepsy Res* 75: 84-96, 2007.
92. Inoue Y., Mihara T., "Psychiatric disorders before and after surgery for epilepsy". *Epilepsia* 42 (Suppl 6): 13-18, 2001.
93. Keshavan M.S., Kaneko Y., "Secondary psychoses: an update". *World Psychiatry* 12: 4-15, 2013.
94. Brady K.T., Lydiard R.B., Malcolm R., Ballenger J.C., "Cocaine-induced psychosis". *J Clin Psychiatry* 52: 509-512, 1991.
95. Brown J.W., Dunne J.W., Fatovich D.M., Lee J., Lawn N.D., "Amphetamine associated seizures: clinical features and prognosis". *Epilepsia* 52: 401-404, 2011.
96. Curran C., Byrappa N., McBride A., "Stimulant psychosis: systematic review". *Br J Psychiatry* 185: 196-204, 2004.
97. Rolland B., Karila L., Geoffroy P.A., Cottencin O., "Shared vulnerability between seizures and psychosis in cocaine addiction?" *Epilepsy Behav* 22: 596-598, 2011.
98. Anderson N.E., Barber P.A., "Limbic encephalitis - a review". *J Clin Neurosci* 15: 961-971, 2008.
99. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., et al., "Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma". *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
100. Shah K., Iloh N., Tabares P., Nnadi C., Sharif Z., Macaluso C., "Limbic encephalitis and psychosis". *Gen Hosp Psychiatry* 35: 682, 2013.
101. Centorrino F., Price B.H., et al. "EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics." *Am J Psychiatry* 159(1): 109-115, 2002.
102. Haddad P.M. & Dursun S.M. "Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management." *Hum Psychopharmacol* 23 (Suppl. 1): 15-26, 2008.
103. Krishnamoorthy E.S., Trimble M. R., Blumer D., "The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy". *Epilepsy and Behavior* 10: 349-353, 2007.
104. Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012;78:396-401.
105. Vuilleumier P, Jallon P. [Epilepsy and psychiatric disorders: epidemiological data]. *Revue Neurologique (Paris)* 1998;154:305-17.
106. Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic

- patients and during schizophrenic attacks. In: Lorentz de Haas AM, editor. Lectures on epilepsy. Amsterdam: Elsevier; 1958. p. 91-133.
107. Tellenbach H. Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei "forceiter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer Nervenarzt 1961;36:190-202.
108. Trimble MR. New antiepileptic drugs and psychopathology. Neuropsychobiology 1998;38:149-51.
109. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, White SR, Post RM, Theodore WH. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. Neurology 1994;44:55-61.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ματσούκας Σ.¹, Δελλαπόρτα Δ.², Τσολλάκη Μ.^{1,2,3}

¹ Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

² Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών

³ Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ

Περίληψη

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης/μελέτης είναι να εξετάσει τη σχέση μεταξύ υπερομοκυστεϊναιμίας (Hhcy) και λευκοεγκεφαλοπάθειας. Για το λόγο αυτό, έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed για δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα με λέξεις κλειδιά «ομοκυστεΐνη» και «λευκοεγκεφαλοπάθεια». Σύμφωνα με τη βιοχημεία υπάρχουν 5 βασικοί λόγοι που επάγουν την Hhcy: 1) Ανεπάρκεια της Συνθάσης της μεθειονίνης, 2) Ανεπάρκεια της MTHFR (MTHF αναγωγάσης), 3) Ανεπάρκεια βιταμίνης B12, 4) Έλλειψη φυλλικού οξέος και 5) Ανεπάρκεια των ενζύμων στην οδό σύνθεσης της κυστεΐνης (π.χ. β-συνθάση κυσταθειονίνης). Σήμερα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχει υψηλός βαθμός συσχέτισης μεταξύ Hhcy και Αγγειακής Νόσου, Νόσου Alzheimer, αγγειακής εγκεφαλικής νόσου και άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών. Όπως δείχνουν νέες έρευνες, υπάρχει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ Hhcy και λευκοεγκεφαλοπάθειας, όπως έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με CADASIL. Ακόμη, λευκοεγκεφαλοπάθεια έχει παρατηρηθεί σε ανθρώπους με μία από τις 5 παραπάνω διαταραχές του μεταβολισμού που επίσης είχαν Hhcy. Όλες αυτές οι συσχετίσεις της νόσου πιστεύεται ότι συνδέονται με την επακόλουθη υπομεθυλίωση πολλών ουσιών, συμπεριλαμβανομένου του DNA και των πρωτεϊνών, καθιστώντας έτσι τις αγγειακές δομές και τους νευρώνες πιο επιρρεπείς σε βλάβες και απόπτωση. Η παροχή των διατροφικών συμπαραγόντων για την εύρυθμη λειτουργία του κύκλου της μεθειονίνης μπορεί να βελτιώσει τη μεθυλίωση και να προστατεύσει τον εγκέφαλο από βλάβες. Επιπλέον, η υπερομοκυστεϊναιμία είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την υποφλοιώδη αγγειακή εγκεφαλοπάθεια.

Λέξεις ευρετηρίου: Υπερομοκυστεϊναιμία, Λευκοεγκεφαλοπάθεια

HOMOCYSTEINE AND LEUKOENCEPHALOPATHY CORRELATION REVIEW

Matsoukas S.¹, Dellaporta D.², Tsolaki M.^{1,2,3}

¹ Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

² Association of Alzheimer Disease and Related Disorders

³ 3d Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki

Abstract

The goal of this review/study is to examine the toxic results of Hyperhomocysteinemia (Hhcy); especially the association between Hyperhomocysteinemia and Leukoencephalopathy. For this reason, the database PubMed was searched for English language publications with the key words "Homocysteine" and "Leukoencephalopathy". According to Biochemistry there are 5 main reasons inducing Hhcy: 1) Deficiency of Methionine Synthase, 2) Deficiency of MTHFR (MTHF Reductase), 3) Deficiency of B12, 4) Deficiency of Folic Acid and 5) Deficiency of enzymes in the synthesis pathway of cysteine (e.g. cystathionine synthase). Nowadays, it is widely accepted that there is a high degree of correlation between Hhcy and Vascular Disease, Alzheimer Disease, Cerebrovascular Disease and other neuropsychiatric disorders. As new researches indicate, there is a possible association between Hhcy and Leukoencephalopathy, as it has been noticed in patients with CADASIL. Even more, Leukoencephalopathy has been noticed in people with one of the above 5 metabolism disorders that also had Hhcy. All of these disease associations are thought to be interrelated via increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine and subsequent hypomethylation

of numerous substances, including DNA and proteins, that render vascular structures and neurons more susceptible to damage and apoptosis. Providing the nutritional cofactors for proper functioning of the methionine cycle may improve methylation and protect the brain from damage. Furthermore, hyperhomocysteinemia is a strong independent risk factor for Subcortical Vascular Encephalopathy (SVE).

Key words: Homocysteine and leukoencephalopathy

Βασικό υπόβαθρο

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο, μη πρωτεϊνικό αμινοξύ. Είναι ομόλογη της κυστεΐνης, με τη διαφορά ότι διαθέτει έναν επιπλέον άνθρακα στην πλευρική ομάδα. Βιοσυντίθεται από την μεθειονίνη, η οποία προσλαμβάνεται από τις τροφές, με την αφαίρεση του τελευταίου άνθρακα της. Μπορεί στη συνέχεια να ξανατροποποιηθεί σε μεθειονίνη ή να μετατραπεί σε κυστεΐνη με την βοήθεια των βιταμινών της ομάδας Β.

Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακές παθήσεις, την καταστροφή των νευρώνων και θεωρούνται παράγοντας επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη. Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης κάνουν το ενδοθήλιο των αγγείων πιο ευάλωτο σε τραυματισμούς, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των αγγείων και στη συνέχεια την αθηρογένεση, με αποτέλεσμα ισχαιμικά επεισόδια. Γι' αυτό η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρείται παράγοντας κινδύνου στις στεφανιαίες παθήσεις. Επίσης, η ομοκυστεΐνη μπορεί να τροποποιήσει την δομή και την λειτουργία των πρωτεϊνών.

Μεταβολισμός

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο παράγωγο του μεταβολισμού της μεθειονίνης, ένα από τα απαραίτητα για τον οργανισμό αμινοξέα. Το πρώτο στάδιο της παραγωγής της είναι η προσθήκη ενός ATP στο θείο της μεθειονίνης από την αδενοσυλοτρανσφεράση της μεθειονίνης (MAT) ώστε να παραχθεί η S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM). Οι τρεις φωσφορικές ομάδες του ATP σπάνε σε ένα φωσφορικό και ένα πυροφωσφορικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια υδρολύεται. Η SAM διαθέτει μια ενεργοποιημένη μεθυλική ομάδα, η οποία στη συνέχεια μπορεί να μεταφερθεί σε πολλά διαφορετικά μόρια-υποστρώματα, τα οποία μπορεί να είναι είτε πρωτεΐνες, είτε DNA, και η αντίδραση αυτή καταλύεται από το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση. Με την απομάκρυνση της μεθυλικής ομάδας παράγεται η S-αδενοσυλοομοκυστεΐνη (SAH). Στη συνέχεια, η S-αδενοσυλοομοκυστεΐνη υδρολύεται σε ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη^{1,2}.

Η ομοκυστεΐνη μπορεί να μετατραπεί πάλι σε μεθειονίνη ή να μετατραπεί σε κυστεΐνη. Αν στη ομοκυστεΐνη προστεθεί μια μεθυλική ομάδα, γίνεται πάλι μεθειονίνη. Ο δότης του μεθυλίου είναι το N⁵-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικό ή 5-MTHF (το οποίο κατ' αυτόν τον τρόπο μετατρέπεται σε τετραϋδροφυλλικό ή THF) και η αντίδραση καταλύεται από την συνθάση

της μεθειονίνης (MS, γνωστή και ως μεθυλοτρανσφεράση της ομοκυστεΐνης). Το ένζυμο αυτό απαιτεί ως συμπράγοντα τη βιταμίνη B₁₂ (κοβαλαμίνη). Η βιταμίνη B₁₂ μπορεί να οξειδωθεί με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του ενζύμου. Η επανεργοποίηση γίνεται από την αναγωγή της συνθάσης της μεθειονίνης. Η μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης είναι μια από τις τρεις αντιδράσεις που γίνονται στα θηλαστικά και απαιτούν τη βιταμίνη B₁₂. Σε άλλους οργανισμούς, υπάρχει ένζυμο που μετατρέπει τη ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη χωρίς τη βιταμίνη B₁₂. Αυτός ο κύκλος ονομάζεται κύκλος του ενεργοποιημένου μεθυλίου, αφού οι μεθυλικές ομάδες που προστίθενται στην ομοκυστεΐνη ενεργοποιούνται με την αδεθυλίωση της μεθειονίνης. Το θείο της μεθειονίνης κάνει τη μεθυλομάδα θετικά φορτισμένη και ηλεκτρονιόφιλη και έτσι οι μεθυλικές ομάδες της SAM μπορούν να δοθούν σε μια μεγάλη ποικιλία ενώσεων. Επίσης, το SAM μπορεί στα φυτά να μετατραπεί σε αιθυλένιο, μια φυτική ορμόνη^{1,2}. Ένα ακόμα σημαντικό ένζυμο στο συγκεκριμένο μονοπάτι είναι το ένζυμο Αναγωγή του Μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικού ή MTHFR (MTHFR= MethyleneTetraHydroFolate Reductase). Αυτό το ένζυμο καταλύει την αντίδραση μετατροπής του 5,10 Μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού (5,10-MTHF), το οποίο παράγεται κατά τη σύνθεση πυριμιδινών από το THF, σε 5-MTHF.

Το δεύτερο μονοπάτι που μπορεί να ακολουθήσει η ομοκυστεΐνη είναι η μετατροπή σε κυστεΐνη, με την οδό της διαθειώσης. Αυτός είναι ο τρόπος με τον οποίο τα θηλαστικά βιοσυνθέτουν. Η β-συνθάση της κυσταθειονίνης (CBS) καταλύει την συμπύκνωση της ομοκυστεΐνης με τη σερίνη με αποτέλεσμα το σχηματισμό της κυσταθειονίνης. Η αντίδραση απαιτεί την παρουσία της πυριδοξίνης (βιταμίνη B6). Η κυσταθειονινάση στη συνέχεια διασπά την κυσταθειονίνη με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυστεΐνης, αμμωνίας και α-κετοβουρικού^{1,2}. Τα βακτήρια και τα φυτά χρησιμοποιούν άλλο μονοπάτι για την σύνθεση της κυστεΐνης, χρησιμοποιώντας την Ο-ακετυλοσερίνη³. Επισημαίνεται ότι το άτομο θείου της κυστεΐνης προέρχεται από την ομοκυστεΐνη, ενώ ο ανθρακικός σκελετός από τη σερίνη¹.

Η έξοδος της ομοκυστεΐνης στον εξωκυττάριο χώρο αντανakλά την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της αποδόμησης της ουσίας. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης, πρωταρχικό ρόλο έχει η MS και άρα ο μεταβολισμός της ουσίας στρέφεται πρωτεύοντως προς το πρώτο μονοπάτι που αναφέρθηκε.

Αντιθέτως, σε υψηλές ποσότητες ομοκυστεΐνης, η δραστηριότητα της CBS είναι εκείνη που επηρεάζει την τύχη της, στρέφοντας το μεταβολισμό της ουσίας προς το σχηματισμό κυστεΐνης.

Παθοφυσιολογία υπερομοκυστεΐναιμίας

Φυσιολογικά, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από 15 $\mu\text{mol/L}$. Ως υπερομοκυστεΐναιμία ορίζεται η κατάσταση στην οποία τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα είναι παθολογικά υψηλά. Εάν μάλιστα τα επίπεδα είναι είκοσι φορές παραπάνω από τις φυσιολογικές τιμές, τότε παρατηρείται και ομοκυστεΐνουρία, δηλαδή αποβολή ομοκυστεΐνης με τα ούρα. Τα άτομα με υπερομοκυστεΐναιμία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ποικίλων παθοφυσιολογικών διαταραχών, όπως θρομβωτικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο και αθηροσκληρώση. Ακόμη, η υπερομοκυστεΐναιμία μπορεί να προκαλέσει και ένα πλήθος νευρολογικών διαταραχών, μεταξύ των οποίων η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη.

Τα αίτια της υπερομοκυστεΐναιμίας μπορεί να είναι γενετικά ή επίκτητα, και να εντοπίζονται στο πρώτο ή στο δεύτερο μονοπάτι μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Στην παρούσα εργασία, που στόχος είναι η μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, οι οποίοι οδηγούν στην εκδήλωση αλλοιώσεων στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, χρησιμοποιείται σαν βάση ο δεύτερος τρόπος διάκρισης.

Όσον αφορά στο πρώτο μονοπάτι, το πρόβλημα μπορεί να είναι ένα από τα τέσσερα παρακάτω:

1. Ανεπάρκεια του ενζύμου συνθάση της μεθειονίνης (MS)
2. Ανεπάρκεια του ενζύμου αναγωγή του μεθυλτετραϋδροφυλλικού (MTHFR)
3. Έλλειψη της βιταμίνης B₁₂
4. Έλλειψη του φυλλικού οξέος

Όσον αφορά στο δεύτερο μονοπάτι, η ανεπάρκεια μπορεί να εμφανίζεται σε οποιοδήποτε από τα ένζυμά του, δηλαδή στη β-συνθάση της κυσταθειονίνης ή στην κυσταθειονινάση. Η πιο συχνή γενετική μετάλλαξη, σε αυτήν την περίπτωση, που προκαλεί αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης εντοπίζεται στο γονίδιο της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης¹.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και κάποιες άλλες καταστάσεις, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, όπως η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, καφέ, καθώς και το κάπνισμα, αρκετές παθήσεις, όπως ο διαβήτης, η νεφρική και η θυρεοειδική δυσλειτουργία και οι νεοπλασίες, όπως επίσης και ορισμένα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (φιμπράτες, νικοτινικό οξύ, κολεστιπόλη), κάποια αντιδιαβητικά (μετφορμίνη, ροσιγλιταζόν), καθώς και τα θειαζιδικά διουρητικά.

Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι στις περιπτώσεις ανεπάρκειας των ενζύμων MS και MTHFR, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είναι αυξημένα, ενώ εκείνα της μεθειονίνης είναι φυσιολογικά, διότι η πλεονάζουσα ομοκυστεΐνη εκτρέπεται προς το δεύτερο μονοπάτι, δηλαδή αυτό της διαθείωσης, ενώ υπάρχει δυσκολία στην παραγωγή της μεθειονίνης. Αντίθετα, στην περίπτωση που η ανεπάρκεια εντοπίζεται σε κάποιο από τα ένζυμα στο δεύτερο μονοπάτι, τότε, τόσο η ομοκυστεΐνη, όσο και η μεθειονίνη έχουν αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα, αφού δεν υπάρχει η δυνατότητα εκτροπής της πλεονάζουσας ομοκυστεΐνης προς το δεύτερο μονοπάτι. Η πιο συχνή γενετική μετάλλαξη που προκαλεί αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι στο γονίδιο της β-συνθάσης της κυσταθειονίνης¹.

Το δεύτερο μονοπάτι (της διαθείωσης) καταβολίζει την επιπλέον ομοκυστεΐνη που δεν χρειάζεται για μεθυλομεταφορά. Έτσι, η μεταβολική αυτή οδός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποφορτίσει το κύτταρο από αυτό το δυνητικά κυτταροτοξικό αμινοξύ⁴. Ωστόσο, αν υπάρχει διαταραχή σε αυτές τις μεταβολικές οδούς λόγω κάποιου αιτίου από αυτά που προαναφέρθηκαν, τότε τα επίπεδα ομοκυστεΐνης αυξάνουν στο πλάσμα.

CADASIL

Το σύνδρομο CADASIL (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy = Εγκεφαλική Αυτοσωμική-Επικρατής Αρτηριοπάθεια με Υποφλοιώδη Έμφρακτα και Λευκοεγκεφαλοπάθεια) είναι η πιο συχνή κληρονομούμενη αιτία ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και άνοιας στους ενήλικες. Το CADASIL είναι το ακρωνύμιο που προτάθηκε από τους Tournier Lasserre et al. το 1993, προκειμένου να περιγράψει όλες εκείνες τις καταστάσεις που οφείλονται σε μετάλλαξη του γονιδίου Notch3 στο χρωμόσωμα 19 (μικρός βραχίονας)⁵. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα ο οποίος εκφράζεται κυρίως στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων⁶. Το σύνδρομο αυτό ανήκει σε μία ευρύτερη οικογένεια διαταραχών που ονομάζονται λευκοδυστροφίες.

Η υποκείμενη παθολογία του CADASIL οφείλεται στην προοδευτική εκφύλιση των λείων μυϊκών κυττάρων στα αιμοφόρα αγγεία. Μικροσκοπικά το ενδοθήλιο των αγγείων συνήθως δεν προσβάλλεται. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο Notch3 προκαλούν μια ανώμαλη συσσώρευση του προϊόντος του γονιδίου Notch3 στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων τόσο σε εγκεφαλικά, όσο και σε εξωεγκεφαλικά αγγεία⁷, που φαίνονται ως κοκκώδεις ωσμιοφιλικές εναποθέσεις (granular osmiophilic material – GOM) στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο⁸. Έτσι, το τοίχωμα των εγκεφαλικών και λεπτομηνιγγικών αρτηριολίων είναι πεπαχυσμένο, με σημαντική σμίκρυνση του αυλού τους. Οι διατιτραίνουσες αρτηρίες στο φλοιό και τη λευκή ουσία είναι επίσης στενωμένες⁹.

Οι Ruchoux και συν. παρατήρησαν την ύπαρξη των αγγειακών ανωμαλιών και σε αγγεία άλλων οργάνων όπως σε μέσου μεγέθους αρτηρίες στο σπλήνα, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους μύς και το δέρμα^{10,11}.

Σε μία έρευνα που διεκπεραιώθηκε από τους Flemming et al., έγινε μία σύγκριση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος σε ασθενείς με CADASIL και σε μη-CADASIL ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Για το σκοπό αυτό έγινε φόρτιση των ασθενών με από του στόματος χορήγηση μεθειονίνης σε αναλογία 100mg/kg και έγινε μέτρηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης τόσο προγευματικά, όσο και 6 ώρες μετά τη φόρτιση με τη μεθειονίνη. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι ασθενείς με CADASIL έχουν τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, σε σχέση με τους μη-CADASIL με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο¹². Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και στις δύο χρονικές στιγμές (προ και μετά τη φόρτιση) είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος απ' ό,τι η μέτρηση μόνο στη μία εκ των δύο^{13,14}. Βέβαια και στη δεύτερη ομάδα ασθενών, ενίοτε μπορούν να παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, πιθανότατα οφειλόμενα σε γενετικούς παράγοντες (ετερόζυγες ελλείψεις), κακή διατροφή, νεφρική νόσο, ή οποιοδήποτε άλλο παράγοντα μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδά της^{4,15}. Μία πιθανή εξήγηση για την περίπτωση αυτή είναι η δυσλειτουργία του προϊόντος του γονιδίου του Notch3, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη σηματοδότηση που εμπλέκεται στις μεταβολικές οδούς της ομοκυστεΐνης¹². Εναλλακτικά, τα ελαττωματικά ενδοθηλιακά κύτταρα και οι GOM στο αγγειακό λείο μυ μπορούν να εμποδίσουν την είσοδο του μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικού (την κυκλοφορούσα μορφή του φυλλικού οξέος) στους ιστούς, με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στον εγκέφαλο.

Ανεπάρκεια Κοβαλαμίνης

Η κοβαλαμίνη (βιταμίνη B₁₂) ανήκει στις υδατοδιαλυτές βιταμίνες και δομείται από ένα κεντρικό δακτύλιο, παρόμοιο με εκείνο της πορφυρίνης, την κεντρική θέση του οποίου καταλαμβάνει ένα άτομο. Στις τροφές ανευρίσκεται με τη μορφή της κυανοκοβαλαμίνης ή με τη μορφή της υδροξυκοβαλαμίνης. Απαραίτητο στοιχείο για την απορρόφησή της είναι ο Ενδογενής Παράγοντας του Castle, ο οποίος παράγεται από τα τοιχωματικά (οξυπαραγωγά) κύτταρα των αδένων του στομάχου. Μέσα στα κύτταρα μετατρέπεται σε μεθυλοκοβαλαμίνη ή 5'-δεοξυαδενοσυλοκοβαλαμίνη, οι οποίες είναι και οι βιολογικά δραστικές μορφές, που θα χρησιμοποιηθούν σε βιοχημικές αντιδράσεις του οργανισμού. Στην αντίδραση μετατροπής του αμινοξέος ομοκυστεΐνη στο αμινοξύ μεθειονίνη, συμμετέχει η μεθυλοκοβαλαμίνη. Ακόμη, στην αντίδραση μετατροπής του μεθυλο-μηλόνυλο-CoA σε ηλεκτρο-

λο-CoA, που αποτελεί ένα στάδιο της αποδόμησης των διακλαδισμένων λιπαρών οξέων, συμμετέχει η 5'-δεοξυαδενοσυλοκοβαλαμίνη.

Μεταλλάξεις σε διάφορα μεταβολικά στάδια μπορεί να επηρεάζουν τη σύνθεση της αδενοσυλοκοβαλαμίνης (CblA, CblB και CblD2), της μεθυλοκοβαλαμίνης (CblE, CblG και CblD1), ή και τις δύο (CblF, CblD και CblC)¹⁶. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια και η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα B₁₂ ορού (<200 pg/m) με συνοδές ψυχιατρικές διαταραχές, νευροπάθεια και άνοια¹⁷.

Η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ μπορεί να είναι διαιτητική ή να οφείλεται σε παθήσεις του στομάχου που επηρεάζουν την έκκριση του ενδογενούς παράγοντα (π.χ.: σε μια ατροφική γαστρίτιδα). Μπορεί, επίσης, να οφείλεται σε παθολογικές καταστάσεις που αφορούν στον ειλέο (π.χ. δυσαπορρόφηση λόγω νόσου Crohn). Τα συμπτώματα από τη διαιτητική στέρση της βιταμίνης αργούν να εμφανιστούν, επειδή η περίσσεια της βιταμίνης αποθηκεύεται στο ήπαρ. Η έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ προκαλεί σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως είναι η απομυελίνωση στα οπίσθια δεμάτια του νωτιαίου μυελού, προκαλώντας αστάθεια και αταξία (θετικό σημείο Romberg).

Στη βιβλιογραφία έχει γίνει μία ενδιαφέρουσα αναφορά ενός περιστατικού, από τους Tejaswi και συν., που αφορά σε ένα αγόρι, που σε ηλικία 3 μηνών εμφάνισε νυσταγμό και επιληπτικές καταστάσεις κατά την έναρξη μίας ασθένειας με κυρίαρχο σύμπτωμα τους εμέτους. Επιπλέον, εμφανίστηκαν και άλλα νευρολογικά συμπτώματα και σημεία, όπως λήθαργος, μειωμένη οπτική προσοχή, δυσκοιλιότητα διαρκείας ενός μηνός, ελάχιστες κραυγές, καθόλου χαμόγελο, πτωχή χρήση της άκρας χειρός, ήπια υποτονία, ήπια καθυστέρηση κεφαλής και παθολογικά ζωνρά αντανακλαστικά. Στην εξέταση MRI ανιχνεύθηκε καθυστερημένη μυελίνωση και απώλεια της λευκής ουσίας. Η γενική αιματολογική εξέταση υπέδειξε ήπια αναιμία, ενώ τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης βρέθηκαν πολύ αυξημένα στο πλάσμα (157 μmol/L). Επίσης τα επίπεδα της B₁₂ βρέθηκαν χαμηλά, ενώ παρατηρήθηκε και ομοκυστεϊνουρία. Πιο συγκεκριμένα η έλλειψη εντοπίστηκε στις κοβαλαμίνες cblE και cblG, η βιοχημική σφραγίδα της οποίας είναι η υψηλή ομοκυστεΐνη ορού, η μειωμένη μεθειονίνη και φυσιολογικά επίπεδα μεθυλομαλονικού οξέος, τα οποία βρέθηκαν και στο συγκεκριμένο ασθενή. Ενίοτε μπορούν να παρατηρηθούν και υψηλά επίπεδα μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικού¹⁸. Μετά από 5 μήνες με θεραπεία υδροξυκοβαλαμίνης (1000 mcg/ημέρα) και φυλλικού οξέος τα συμπτώματα βελτιώθηκαν, ενώ η μείωση στην λευκή ουσία παρέμεινε. Έπειτα από 18 μήνες τα μόνα συμπτώματα ήταν ήπιες λεπτές κινητικές και γλωσσικές δυσλειτουργίες. Το παρόν περιστατικό αποτελεί άλλη μία περίπτωση όπου η υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίζεται με βλάβες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, με την πρωτοπαθή διαταραχή να εντοπι-

ζεται σε ανεπάρκεια βιταμινών και τα συμπτώματα να υποχωρούν κατά το μεγαλύτερο μέρος με μια απλή διαιτητική αγωγή.

Επιπλέον, οι διαταραχές στο μεταβολισμό του φυλλικού που οδηγούν σε έλλειψη του MTHF, επίσης επηρεάζουν τη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης, και σχετίζονται με εμφάνιση λευκοδυστροφίας. Και σε αυτές τις περιπτώσεις η ομοκυστεΐνη του ορού είναι αυξημένη και το μεταβολικό έλλειμμα συνοδεύεται με σοβαρά νευρολογικά, αιματολογικά και αγγειακά συμπτώματα¹⁹. Επίσης, σε μία έρευνα σε ποντίκια, υποστηρίχθηκε ότι η έλλειψη της Βιταμίνης Β₁₂ προκαλεί υπερομοκυστεϊναιμία επάγοντας αλλοιώσεις στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας, οδηγώντας έτσι σε εκφύλιση και δυσλειτουργία ιστών, προτείνοντας ότι αυτό μπορεί να συμβαίνει και σε άτομα με νοτική εξασθένιση²⁰.

Αναγωγή του Μεθυλενο-Τετραϋδροφυλλικού (MTHFR)

Όπως περιγράφηκε στην ενότητα του μεταβολισμού, το ένζυμο MTHFR είναι ζωτικής σημασίας, καθώς μετατρέπει μία μορφή του φυλλικού οξέος σε μια άλλη, και αποτελεί μέρος του μηχανισμού παραγωγής από ομοκυστεΐνη μεθειονίνης, ενός σημαντικού δομικού υλικού για πολλές πρωτεΐνες. Οι Tamura A. και συν. περιέγραψαν μία περίπτωση, κατά την οποία βρέθηκε λευκοεγκεφαλοπάθεια σε έδαφος μετάλλαξης στο ένζυμο αυτό. Μια γυναίκα 35 ετών εισήχθη με υποξεία νοτική έκπτωση. Οι εργαστηριακές μελέτες έδειξαν αυξημένη ολική ομοκυστεΐνη και μειωμένο φυλλικό οξύ. Η μαγνητική τομογραφία αποκάλυψε λευκοεγκεφαλοπάθεια με οπίσθια επικράτηση, και υψηλό σήμα στα πυραμιδικά δεμάτια, στις T₂-weighted και FLAIR απεικονίσεις. Οι ενζυμικές δοκιμασίες έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα της αναγωγής του Μεθυλενο-Τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR). Η ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδίου MTHFR αποκάλυψε την ομοζυγωτία της ασθενούς για δύο μεταλλάξεις, την c.677C> T (p.Ala222Val) και την c.685A> C (p.Ile225Leu). Η μετάλλαξη c.677C> T (p.Ala222Val) είναι γνωστή σαν ένας κοινός πολυμορφισμός και η c.685A> C (p.Ile225Leu) θεωρείται ότι είναι ένας νέος σχετικά πολυμορφισμός. Ετέθη η διάγνωση της ανεπάρκειας MTHFR. Έγινε θεραπεία με φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β₁₂ και Β₆ και σημειώθηκε σημαντική βελτίωση της νοτικής έκπτωσης και μείωση του συνολικού επιπέδου της ομοκυστεΐνης. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια με οπίσθια επικράτηση βρέθηκε να είναι ένας εξαιρετικός δείκτης της ανεπάρκειας του ενζύμου MTHFR, και μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση²¹.

Η πιο συχνή διαταραχή του μεταβολισμού των φυλλικού οξέος, η ανεπάρκεια του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού, επηρεάζει τη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και εκδηλώνεται με λευκοδυστροφία¹⁶. Επίσης,

οι διαταραχές σε ενήλικες, στο μεταβολισμό τόσο της κοβαλαμίνης όσο και του φυλλικού οξέος, μπορούν να εκδηλωθούν και οι δύο με λευκοδυστροφία σε οποιαδήποτε ηλικία (Boxer και συν. 2005, Walk και συν. 1994). Παρ' όλο που η σοβαρή ανεπάρκεια της MTHFR είναι μια σπάνια αιτία σπαστικής παράλυσης σε ενήλικες, θα πρέπει να εξεταστεί σε επιλεγμένους ασθενείς λόγω της πιθανότητας θεραπευτικού οφέλους των συμπληρωμάτων βιταμίνης²². Ακόμη, ο συνδυασμός λευκοεγκεφαλοπάθειας και άνοιας θα πρέπει να εγείρει σοβαρές υποψίες ανεπάρκειας Β₁₂, και σε αυτές τις περιπτώσεις η προσθήκη αυτής της βιταμίνης στο διαιτολόγιο, μπορεί να οδηγήσει σε κλινική βελτίωση, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό²³, αν όχι της άνοιας, τουλάχιστον λιοπών των νευρολογικών συμπτωμάτων²⁴.

Άλλες περιπτώσεις

Το 2012, από τους Outterryck O. και συν. υποστηρίχθηκε η έλλειψη της συνθάσης της μεθειονίνης σαν μία σπάνια αιτία λευκοεγκεφαλοπάθειας²⁵. Η αντίδραση που καταλύει η συνθάση της μεθειονίνης αποτελεί το σημείο όπου συναντιούνται ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και της κοβαλαμίνης¹⁶.

Συζήτηση

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει επί μακρόν κατηγορηθεί ως ένας από τους μείζονες παράγοντες που συμμετέχουν στην πρόκληση ασθενειών με νοτικές δυσλειτουργίες²⁶. Η ομοκυστεΐνη προκαλεί άμεσες και έμμεσες αγγειακές βλάβες και έχει διατυπωθεί ότι εμπλέκεται στην αγγειακή άνοια μέσω αυξημένου κινδύνου πολλαπλών εμφράκτων του εγκεφάλου²⁶. Οι ασθενείς με διαταραχές της μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης εμφανίζουν οξεία ή χρόνια νευρολογικά, αγγειακά και αιματολογικά συμπτώματα¹⁶. Οι διαταραχές που προκύπτουν από τον κύκλο του ενεργοποιημένου μεθυλίου προκαλούν κυρίως υπερομοκυστεϊναιμία και μειωμένη παραγωγή της SAM. Έτσι, το τελικό αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι η υπομεθυλίωση ή η πλήρης στέρση της μεθυλίωσης ζωτικών για τη λειτουργία του κυττάρου δομών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι πρωτεΐνες και το DNA. Ως εκ τούτου, οι αγγειακές και οι νευρικές δομές καθίστανται πιο ευαίσθητες στην καταστροφή από τις καθημερινές φθορές, την τοξικότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας ή/και των τοξικών ριζών και στην πάροδο του χρόνου εκφυλίζονται, οδηγώντας τελικά σε λευκοδυστροφία και λευκοεγκεφαλοπάθεια. Αυτός είναι ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που μπορούν να εξηγήσουν την εμφάνιση της λευκοεγκεφαλοπάθειας και της λευκοδυστροφίας σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία οφειλόμενη σε ανεπάρκεια των ενζύμων ή των συμπαραγόντων στο πρώτο μονοπάτι, όπου οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή της μεθειονίνης και κατ' επέκταση της SAM. Η θεώρηση αυτή (της κυτταρικής ευαισθη-

σίας λόγω της υπομεθυλίωσης) που προτείνουμε σε αυτήν την εργασία, έχει προταθεί και από τον Miller Al., το 2003. Ωστόσο στην περίπτωση που υπάρχει έλλειψη σε ένα από τα δύο ένζυμα του δεύτερου μονοπατιού η μεθειονίνη είναι υψηλή, οπότε πιθανότατα η ίδια ομοκυστεΐνη ευθύνεται για την πρόκληση των βλαβών. Σε ένα πείραμα που έγινε σε ποντικούς το 2008 από τους Kumar και συν., χρησιμοποιήθηκε αγωνιστής του υποδοχέα GABA, για να μειώσει την επαγόμενη από την ομοκυστεΐνη αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπερομοκυστεΐναιμία επάγει αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας στον εγκέφαλο, αυξάνοντας έτσι τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η θεραπεία με μουσκιμόλη μετρίασε αυτήν την αυξημένη διαπερατότητα²⁷. Ακόμη δείχτηκε ότι η υπερομοκυστεΐναιμία αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα για υποφλοιώδη αγγειακή εγκεφαλοπάθεια²⁸.

Το φυλλικό οξύ και η κοβαλαμίνη του αίματος μπορεί ενίοτε να βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα, οπότε η μέτρηση της ομοκυστεΐνης και του μεθυλομηλονικού οξέος στο αίμα ή τα ούρα θεωρούνται πιο ευαίσθητοι δείκτες¹⁷ για τον έλεγχο της ανεπάρκειας της B₁₂ και του φυλλικού οξέος, και ταυτόχρονα με τις αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να φανούν χρήσιμα εργαλεία στη διάγνωση¹⁶.

Από όλα αυτά τα περιστατικά και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, φαίνεται ότι αν υπάρχει ένα σφάλμα στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης στο πρώτο ή στο δεύτερο μονοπάτι, θα προκαλέσει τόσο υπερομοκυστεΐναιμία όσο και βλάβες σε νευραγγειακές δομές. Οι δε αλληλοιώσεις στη λευκή ουσία του εγκεφάλου φαίνεται επίσης ότι σχετίζονται ως προς την εμφάνιση αλληλά και την επιδείνωσή τους με την υπερομοκυστεΐναιμία. Ωστόσο αυτό είναι ένα καινούριο δεδομένο και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, καθώς και έρευνες στατιστικής ανάλυσης δεδομένων σε ασθενείς με υπερομοκυστεΐναιμία και λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενα συμφέροντα.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Stryer Lubert, Berg Jeremy, John Tymoczki (2012). Βιοχημεία. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. σελ. 761-3. ISBN 978-960-524-191-9.
2. Henk J. Blom και Yvo Smulders, Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects, *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb; 34(1): 75–81.
3. Nelson, D. L.; Cox, M. M. "Lehninger, Principles of Biochemistry" 3rd Ed. worth Publishing: New York, 2000. ISBN 1-57259-153-6.
4. Perry II. Homocysteine, hypertension and stroke. *J Hum Hypertens.* 1999; 13:289-293.
5. Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. (October 1996). "Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia". *Nature* 383 (6602): 707–10.
6. Campolo J, De Maria R, Caruso R, Accinni R, Turazza F et al. (2007) Blood glutathione as independent marker of lipid peroxidation in heart failure. *Int J Cardiol* 117: 45–50. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.065. PubMed: 16884794.
7. Joutel A, Andreux F, Gaulis S et al. (March 2000). "The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients". *J. Clin. Invest.* 105 (5): 597–605.
8. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B, Pruvo JP, Vermersch P, Leys D (1995). "Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy". *Acta Neuropathol.* 89 (6): 500–12.
9. Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol* 2002; 12: 371–84.
10. Ruchoux MM, Chabriat H, Bousser MG, Baudrimont M, Tournier-Lasserre E. Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke* 1994; 25: 2291–92. 19.
11. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 2049–51.
12. Flemming, Kelly D; Nguyen, Tu T; Abu-Lebdeh, Haitham S; Parisi, Joseph E; et al, Hyperhomocysteinemia in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), *Mayo Clinic Proceedings*, 2001 Dec;76(12):1213-8.
13. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis.* 1995; 116:147-151
14. Daly L, Meleady R, Graham I. Fasting or post-methionine load homocysteine: which should be measured in relation to vascular risk? [Abstract]. *Ir J Med Sci.* 1995;164(suppl 15):6-7
15. Perry II. Homocysteine and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999; 6:235-240.
16. Wilcken B, Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism, Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
17. Graber JJ, Sherman FT, Kaufmann H, Kolodny EH, Sathe S., Vitamin B12-responsive severe leukoencephalopathy and autonomic dysfunction in a patient with "normal" serum B12 levels, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Dec;81(12):1369-71.

18. Tejaswi Kandula, Heidi Peters, Michael Fahey, Cobalamin E defect, a rare inborn error of vitamin B12 metabolism: Value of early diagnosis and treatment, *Journal of Clinical Neuroscience* 21 (2014) 1815-1817.
19. Wilcken B1., *Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism*, Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
20. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH, B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 26;105(34):12474-9.
21. Tamura A, Sasaki R, Kagawa K, Nakatani K, Osaka H, Tomimoto H, Posterior-predominant leukoencephalopathy which was caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and successfully treated with folic acid, *Rinsho Shinkeigaku*. 2014; 54(3):200-6.
22. Lossos A, Teltsh O, Milman T, Meiner V, Rozen R, Leclerc D, Schwahn BC, Karp N, Rosenblatt DS, Watkins D, Shaag A, Korman SH, Heyman SN, Gal A, Newman JP, Steiner-Birmanns B, Abramsky O, Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: clinical clues to a potentially treatable cause of adult-onset hereditary spastic paraplegia, *Kohn Y10.JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):901-4.
23. Su S, Libman RB, Diamond A, Sharfstein S., Infratentorial and supratentorial leukoencephalopathy associated with vitamin B12 deficiency, *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000 May-Jun;9(3):136-8.
24. Nilsson K1, Warkentin S, Hultberg B, Fäldt R, Gustafson L., Treatment of cobalamin deficiency in dementia, evaluated clinically and with cerebral blood flow measurements, *Aging (Milano)*. 2000 Jun;12(3):199-207.
25. Outteryck O, de Sèze J, Stojkovic T, Cuisset JM, Dobbelaere D, Delalande S, Lacour A, Cabaret M, Lepoutre AC, Deramecourt V, Zéphir H, Fowler B, Vermersch P, Methionine synthase deficiency: a rare cause of adult-onset leukoencephalopathy, *Neurology*. 2012 Jul 24; 79(4):386-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260451b. Epub 2012 Jul 11.
26. Miller AL, The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases, *Altern Med Rev*. 2003 Feb; 8(1):7-19.
27. Kumar M, Tyagi N, Moshal KS, Sen U, Pushpakumar SB, Vacek T, Lominadze D, Tyagi SC, GABAA receptor agonist mitigates homocysteine-induced cerebrovascular remodeling in knockout mice, *Brain Res*. 2008 Jul 24;1221:147-53.
28. Bertsch T, Mielke O, Höly S, Zimmer W, Casarin W, Aufenanger J, Walter S, Muehlhauser F, Kuehl S, Ragoschke A, Fassbender K., Homocysteine in cerebrovascular disease: an independent risk factor for subcortical vascular encephalopathy, *Clin Chem Lab Med*. 2001 Aug;39(8):721-4.

QUALITY OF COMMUNICATION IN THE REHABILITATION OF PERSONS WITH STROKE AND/OR DEMENTIA: THE CAREGIVERS PERSPECTIVE

Tsioupinaki E.¹, Serdari A.², Kouki E.-P.³, Mouza E.⁴, Proios H.^{1,4}

¹ Department of Educational and Social Policy, University of Macedonia, Thessaloniki, Greece

² Department of Child and Adolescent Psychiatry, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

³ School of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁴ Anagennisis (Revival) Physical Recovery and Rehabilitation Centre, Nea Raidestos, Filothei, Thessaloniki, Greece

Abstract

We propose that performance on a quality of communication scale for caregivers primarily reflects the communication underpinnings that tap the communication effectiveness of persons in rehabilitation with stroke and/or dementia. Demographic differences as related to illness, sex, age, time of disease and communication disorder could influence patients' quality of life, and therefore are important to examine. For the purpose of the study, we recruited 47 caregivers (20 caregivers of dementia individuals with dementia and 27 caregivers of stroke individuals with dementia), and administered a questionnaire, which was constructed items from SF36, Quality of Communication Life Scale, και Stroke Specific Quality of Life Scale. Items were grouped under five factors: 1. Daily Routines & Autonomy, 2. Self-perception & Personality, 3. Social Life & Interaction and 4. Cognitive and Communication Skills and 5. Other General Questions. Individuals suffering from stroke as compared to individuals with dementia showed statistically significant differences with regard to self-perception and personality. Moreover, for both groups' social life and interaction was found to be significantly worse, especially for females as compared to males. Both groups with more than 11 years of having either stroke or dementia, showed statistically significant differences in the area of cognitive and communication skills. In addition, if the speech and language are not effected this result was also significant. Moreover, an analysis of the statistically significant differences between the two groups revealed an association for the two groups of caregivers. Results showed that examining quality of communication from the caregivers' perspective can provide a useful way to bring undefined views of caregivers into closer alignment with the rehabilitation outcomes of communication quality.

Key words: Caregiver, quality of communication, rehabilitation

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ/Η ΑΝΟΙΑ: Η ΓΝΩΜΗ ΤΟΥ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗ

Τσιουπινάκη Ε.¹, Σερντάρη Α.², Κούκη Ε.-Π.³, Μούζα Ε.⁴, Πρώιου Χ.^{1,4}

¹ Τμήμα Εκπαιδευτικής και Κοινωνικής Αγωγής, Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

² Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα

³ Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁴ Κέντρο Αποθεραπείας-Αποκατάστασης Αναγέννηση, Νέα Ραιδεστός, Φιλοθέη, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Περίληψη

Πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα ζωής ενός ατόμου με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή/και άνοια μπορούν να εξαχθούν από τις αναφορές του φροντιστή σε αντίστοιχες κλίμακες. Η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι άμεσα συνδεδεμένη με την αποτελεσματικότητα της επικοινωνίας τους τόσο με το φροντιστή, όσο και με τους γύρω τους. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως το φύλο, η ηλικία, το πόσα χρόνια ζει κάποιος με την ασθένεια, και τη διαταραχή επικοινωνίας, σχετίζονται με το πώς οι ασθενείς και οι φροντιστές τους βιώνουν την ασθένεια. Με βάση τα παραπάνω, 47 φροντιστές (20 φροντιστές ασθενών με άνοια και 27 φροντιστές ασθενών

νών με AEE) απάντησαν ένα ερωτηματολόγιο βασισμένο στις κλίμακες SF36, Quality of Communication Life Scale, και Stroke Specific Quality of Life Scale, το οποίο αποτελείούνται από πέντε θεματικές: 1. Καθημερινές δραστηριότητες και αυτονομία, 2. Αυτο-αντίληψη και προσωπικότητα, 3. Κοινωνική ζωή και αλληλεπίδραση, 4. Γνωστικές και επικοινωνιακές δεξιότητες, και 5. Άλλες Γενικές Ερωτήσεις. Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στην αυτο-αντίληψη και προσωπικότητα συγκριτικά με τους ασθενείς με άνοια. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές φύλου παρατηρήθηκαν για το συνολικό δείγμα όσον αφορά την κοινωνική ζωή και την αλληλεπίδραση, με τις γυναίκες να παρουσιάζουν μεγαλύτερη έκπτωση από τους άνδρες. Η ανάλυση διασποράς έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μόνο σχετικά με τις γνωστικές και επικοινωνιακές δεξιότητες, στις οποίες τη μεγαλύτερη έκπτωση παρουσίασαν ασθενείς που ζούσαν με τη διαταραχή πάνω από 11 χρόνια. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το πώς μπορούν να έρθουν σε καλύτερη συμφωνία οι απόψεις των φροντιστών και η αντικειμενική έκβαση της αποκατάστασης, όσον αφορά την ποιότητα της επικοινωνίας.

Λέξεις ευρητηρίου: Φροντιστής, ποιότητα επικοινωνίας, αποκατάσταση

Introduction

For over a century, researchers in rehabilitation have been exploring the view that the overall well-being or quality of life of individuals with stroke and/or dementia differ systematically. Perhaps the most intensively studied topic is the quality of life for an individual within healthcare intervention^{1,2}. Quality of life defines the tendency of an individual to judge entire life components of improvement and independence in rehabilitation. Advantages to the use of a quality of communication scale include the ability to expediently assess therapy outcomes measures. Most investigators and clinicians employ direct questionnaire methods to assess these measures. Paul, Frattali, Holland, Thompson, Caperton and Slater³ developed a Quality of Communication Life Scale (ASHA QCL), which measures quality of life for adults with communication problems, focusing on the patient's impaired communication skills. The instrument comprises of 35 questions divided into 4 domains (relationships/social life, leisure and interests, vocational and school life, overall well-being-autonomy). Engelberg, Downey and Curtis⁴ introduced another Quality of Communication Questionnaire (QOC) for psychometric analysis of hospice patients and staff. The Stroke Specific Quality of Life Scale (SSQOL), developed by Williams, Weinberger, Harris, Clark, and Biller⁵, measures quality of life of individuals with stroke. It comprises of 49 questions divided into 12 domains that is the social role functioning, mobility, energy, speech, self-care, mood, personality, thinking, upper body functioning, family role, aspiration and vocation/productivity. Finally, the Short Form (SF36) Health Survey, developed by Ware Jr and Sherbourne⁶, is a 36-item, patient-reported survey of patient health, which consists of 8 scaled scores, that is physical functioning, limitations due to physical health, limitations due to emotional problems, energy/tiredness, emotional well-being, social func-

tioning, pain, general health. The instrument focuses on the general health of the individuals and on the way it affects daily functions.

However, we found no existing measures for a patient's quality of life from the caregiver perspective. This perspective is important as it provides a valid measure of the ability to express and receive messages as a caregiver. It is useful for the clinician to have a behaviorally-validated questionnaire that is associated with communication performance measures as judged by the caregiver. The existence of such a questionnaire might greatly facilitate the evaluation of possible associations between communication competence and various life skills, as it has been suggested by many researchers^{7,8}. The present report presents a simple quality of life questionnaire which extends and modifies quality of communication scales but from the caregiver perspective. Using caregivers as subjects and a more refined battery of items we hope to demonstrate that this questionnaire can be a valid measure of the quality of communication for use with caregivers.

Method

Participants

Our sample consisted of 47 healthy caregivers who participated in this study; female 63.8% and male 36.2%. The caregivers of individuals suffering from stroke ($n=27$ or 57.4%) and dementia ($n=20$ or 42.6%), respectively. Participants were recruited from a large metropolitan area in Northern Greece and the Rehabilitation Centre "Anagennisis", in Thessaloniki Greece. Initial permission from the Scientific Council of the Rehabilitation Centre was obtained as per Helsinki Declaration (1975). Overall, participants were healthy, including a broad range of age and education levels. They did not receive any financial benefit and gave their informed consent to take part

in this study. The participants were visiting at the time of testing and were either tested at that time or were asked to arrange an appointment for another time to participate in the study, in a quiet office alone with the examiner. The mean age of individuals in rehabilitation at the time was 78 years (SD=9.87) and ranged from 37 to 94.

Stimuli and Procedure

Given the specific need to adapt the quality of communication questionnaire to the needs of the caregivers, questions were selected and/or derived from the same sources used to develop the self-report questionnaires. Specifically, we used a compiled mod-

ified version of three scales: Quality of Communication Life Scale (8 questions)³; Stroke Specific Quality of Life Scale (13 questions)⁵ and, SF36 (3 questions). Two other questions were also important to include in the questionnaire, although they were not originating from a specific source⁶. The questionnaire was modified to the specific characteristics of the Greek language and consists of 26 questions separated into 5 domains: 1. Daily routine and autonomy 2. Self-perception and personality 3. Social life and interaction 4. Cognitive and communication skills 5. General questions. A fine-point scale was used (1 for "strongly agree", up to 5 for "strongly disagree"). The resulting questionnaire of 26 items is listed in Table 1. An independent group of three Greek speech

Table 1. Quality of life assessment scale in neurological diseases.

Answer the questions, marking the number you find most fitting, on a scale from 1 (strongly agree) to 5 (strongly disagree).

Does he/she contribute to housework?	1	2	3	4	5
Has the way he/she performed various activities changed?	1	2	3	4	5
Does he/she complete what he/she has started?	1	2	3	4	5
Does he/she feel he/she gets easily tired?	1	2	3	4	5
Does he/she participate in family activities?	1	2	3	4	5
Has your relationship changed?	1	2	3	4	5
Has he/she changed his/her personality?	1	2	3	4	5
Does he/she feel as a burden to the others?	1	2	3	4	5
Does he/she need help in performing various activities?	1	2	3	4	5
Does he/she watch the news, films, TV shows or games etc.?	1	2	3	4	5
Does he/she feel self-confident and positive?	1	2	3	4	5
Does he/she feel disappointed or nervous?	1	2	3	4	5
Does he/she have speech problems?	1	2	3	4	5
Does he/she have voice problems?	1	2	3	4	5
Does he/she like communicating with people?	1	2	3	4	5
Is his/her social life satisfactory enough?	1	2	3	4	5
Does he/she feel alienated and indifferent to others?	1	2	3	4	5
Does he/she have the chance to participate in discussions?	1	2	3	4	5
Do people understand when he/she talks?	1	2	3	4	5
When people do not understand when he/she talks, does he/she try to find ways to be understood?	1	2	3	4	5
Does he/she encounter memory problems?	1	2	3	4	5
Does he/she write things to remember?	1	2	3	4	5
Does he/she have trouble in writing?	1	2	3	4	5
Does he/she have trouble in making decisions?	1	2	3	4	5
Is his/her quality of life satisfactory?	1	2	3	4	5
Does the development of his/her disease coincide with your expectations?	1	2	3	4	5

therapists judged the questions in terms of quality and validity of Greek language as well as the efficacy of the relative functioning of its components before administration. The response sheet was administered and included a horizontal five-point scale with yes and no on either end. The questions were administered by the investigator verbally and subjects were given the option of either responding in writing or pointing. Each test was individually administered.

Results

We analyzed data using SPSS 21.0. Tables 2 and 3 demonstrate the Means, Standard Deviations, and *t*-test results, for caregivers of both individuals with both stroke and dementia and caregivers of male compared to caregivers of female individuals. Statistically significant differences between the two disorders

were detected in self-perception and personality [$t(45)=2.73, p<0.01$], and between male and female individuals in social life and interaction [$t(45)=2.54, p<0.05$]. We also examined the impact that the time of disease might have on the caregiver's reports (Table 4). Statistically significant differences were only detected for cognitive and communication skills, in which those who live with the disorder for more than 11 years were rated the highest [$F(3)=3.32, p<0.05$]. More specifically, post-hoc tests revealed that participants living with stroke and/or dementia for more than 11 years differed significantly from those living with stroke and/or dementia for less than 12 months, and also from those for 1-5 years. In addition, individuals with both stroke and dementia living with the disorder for 6-10 years differed significantly from those living with stroke and/or dementia for less than 12 months, and from those for 1-5 years;

Table 2. Means, Standard Deviations and *t*-test results for the 5 domains of the questionnaire between disorders

	Disorder	N	Mean	Std. Deviation	<i>t</i> (Df)
Daily Routine & Autonomy	Dementia	20	3.42	.38	<i>t</i> (45)=1.75
	Stroke	27	3.18	.52	
Self-perception and Personality	Dementia	20	3.37	.48	<i>t</i> (45)=2.73**
	Stroke	27	2.95	.56	
Social Life and Interaction	Dementia	20	3.63	.71	<i>t</i> (45)=-1.25
	Stroke	27	3.89	.73	
Cognitive and Communication Skills	Dementia	20	3.20	.28	<i>t</i> (45)=0.52
	Stroke	27	3.15	.34	
General Questions	Dementia	20	3.48	.87	<i>t</i> (45)=1.50
	Stroke	27	3.04	1.07	

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Table 3. Means, Standard Deviations and *t*-test results for the 5 domains of the questionnaire

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	<i>t</i> (Df)
Daily Routine & Autonomy	Male	17	3.46	0.38	<i>t</i> (45)=1.979
	Female	30	3.18	0.51	
Self-perception and Personality	Male	17	3.29	0.54	<i>t</i> (45)=1.562
	Female	30	3.03	0.55	
Social Life and Interaction	Male	17	3.44	0.68	<i>t</i> (45)=-2.540*
	Female	30	3.97	0.68	
Cognitive and Communication Skills	Male	17	3.12	0.26	<i>t</i> (45)=-0.884
	Female	30	3.20	0.34	
General Questions	Male	17	3.47	0.76	<i>t</i> (45)=1.279
	female	30	3.04	1.07	

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Table 4. Scale outcomes for the total sample's time of disease (N=47).

		N	Mean	Std. Deviation	F
Daily Routine & Autonomy	Up to 12 months	21	3.13	0.52	F(3)=1.603
	1-5 years	15	3.33	0.46	
	6-10 years	6	3.57	0.27	
	More than 11 years	5	3.40	0.42	
	Total	47	3.28	0.48	
Self-perception and Personality	Up to 12 months	21	2.93	0.50	F(3)=1.937
	1-5 years	15	3.21	0.58	
	6-10 years	6	3.47	0.60	
	More than 11 years	5	3.28	0.54	
	Total	47	3.13	0.56	
Social Life and Interaction	Up to 12 months	21	4.00	0.82	F(3)=2.028
	1-5 years	15	3.57	0.56	
	6-10 years	6	3.92	0.66	
	More than 11 years	5	3.30	0.45	
	Total	47	3.78	0.73	
Cognitive and Communication Skills	Up to 12 months	21	3.11	0.36	F(3)=3.328*
	1-5 years	15	3.08	0.23	
	6-10 years	6	3.40	0.18	
	More than 11 years	5	3.43	0.28	
	Total	47	3.17	0.32	
General Questions	Up to 12 months	21	3.17	1.15	F(3)=0.88
	1-5 years	15	3.17	0.77	
	6-10 years	6	3.00	1.18	
	More than 11 years	5	3.90	0.65	
	Total	47	3.22	1.00	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

they did not, however, differ significantly from the group of more than 11 years.

Means and standard deviations for every item of the questionnaire can be found in Table 5. Correlations between questionnaire items demonstrate that completing tasks was significantly correlated with contribution to housework [$r^2(45)=0.489$, $p < 0.01$], changes in performing tasks [$r^2(45)= -0.425$, $p < 0.01$], and writing down things to remember [$r^2(45)= -0.401$, $p < 0.01$]. In addition, participation in family activities was significantly correlated with changes in relationships [$r^2(45)= -0.386$, $p < 0.01$] and feeling disappointed or nervous [$r^2(45)= -0.289$, $p < 0.05$]. Feeling confident and positive was correlated with completing tasks [$r^2(45)=0.390$, $p < 0.01$], and changes in relationships [$r^2(45)= -0.401$, $p < 0.01$]. Correlations were found between needing help in carrying out

tasks and changes in performance [$r^2(45)=0.320$, $p < 0.05$], between needing help and feelings of disappointment [$r^2(45)= 0.576$, $p < 0.01$], and between needing help and reports of perceived outcome [$r^2(45)= -0.376$, $p < 0.01$]. Feelings of disappointment and nervousness were correlated with changes in performing tasks [$r^2(45)=0.333$, $p < 0.05$], becoming easily tired [$r^2(45)= 0.376$, $p < 0.01$], writing down things to remember [$r^2(45)= 0.434$, $p < 0.01$], and trouble in writing [$r^2(45)= 0.408$, $p < 0.01$]. Speech problems were significantly correlated with being alienated [$r^2(45)= 0.331$, $p < 0.05$], and reports of perceived outcome [$r^2(45)= -0.418$, $p < 0.01$].

Discussion

One interesting finding from the current study

Table 4. Means and Standard Deviations (in parentheses) for each questionnaire item, for individuals with stroke and dementia

	Dementia Patients (n=20)	Stroke Patients (n=27)
Daily Routine & Autonomy		
Does he/she contribute to housework?	4.55 (1.00)	4.33 (1.14)
Has the way he/she performed various activities changed?	2.05 (0.39)	2.15 (0.95)
Does he/she complete what he/she has started?	4.50 (0.89)	3.89 (1.34)
Does he/she need help in performing various activities?	2.25 (0.64)	2.26 (1.02)
Does he/she watch the news, films, TV shows or games etc.?	3.75 (1.30)	3.26 (1.38)
Self-perception and Personality		
Does he/she feel he/she gets easily tired?	2.80 (1.40)	2.33 (1.07)
Has he/she changed his/her personality?	3.30 (1.30)	3.19 (1.47)
Does he/she feel as a burden to the others	4.00 (1.17)	3.44 (1.34)
Does he/she feel self-confident and positive?	4.00 (1.12)	2.93 (1.11)
Does he/she feel disappointed or nervous?	2.75 (0.97)	2.85 (1.23)
Social Life and Interaction		
Does he/she participate in family activities?	4.05 (1.28)	3.74 (1.26)
Has your relationship changed?	3.20 (1.20)	4.04 (1.34)
Cognitive and Communication Skills		
Does he/she have speech problems?	4.20 (1.15)	3.00 (1.52)
Does he/she have voice problems?	4.70 (0.80)	3.48 (1.60)
Does he/she like communicating with people?	2.80 (1.01)	2.48 (0.94)
Is his/her social life satisfactory enough?	3.35 (1.18)	2.78 (1.09)
Does he/she feel alienated and indifferent to others?	3.50 (1.19)	3.70 (1.30)
Does he/she have the chance to participate in discussions?	2.80 (1.01)	2.33 (0.88)
Do people understand when he/she talks?	2.50 (0.83)	3.00 (1.39)
When people do not understand when he/she talks, does he/she try to find ways to be understood?	3.05 (1.23)	3.00 (1.33)
Does he/she encounter memory problems?	2.25 (0.85)	3.56 (1.53)
Does he/she write things to remember?	4.75 (0.79)	4.52 (1.01)
Does he/she have trouble in writing?	2.30 (0.80)	2.78 (1.37)
Does he/she have trouble in making decisions?	2.20 (0.77)	3.19 (1.36)
General Questions		
Is his/her quality of life satisfactory?	3.10 (1.17)	3.00 (1.21)
Does the development of his/her disease coincide with your expectations?	3.85 (1.14)	3.07 (1.24)

was that both the group of individuals with aphasia and the group of individuals with dementia are characterized by limited social life and interaction, speech and memory problems, trouble in performing daily activities and in making decisions, nervousness, poor self-confidence and negative attitude. The results included statistically significant difference between the opinions of the two groups of caregivers for the domain of self-perception and personality. Individuals suffering from stroke were evaluated higher by caregivers compared to those suffering from dementia. The findings in this study about the views of caregivers showed that the overall quality of communication is judged as better in the aphasia group. Aphasia is not related to a steady degradation of both cognition and language, as is in dementia. Perhaps an individual with aphasia is able to maintain self-confidence and cognitive monitoring, given that the aphasic individual somehow gets a message across although less efficiently than an individual with dementia. We reason that this may be why caregivers rated the quality of communication for the aphasia group as more positive.

The social life of between individuals with stroke and individuals with dementia, a finding that is consistent with previous research considering gender differences in stroke, dementia and quality of life. Attributed probably to their health problems, the social life and interaction of the individuals (women's especially) is evaluated the worst by their caregivers followed by their daily routine and autonomy which are assessed as poor, whereas cognitive and communication skills as average⁹⁻¹⁸.

The overall quality of communication of individuals in rehabilitation is evaluated average to poor by caregivers probably because stroke and dementia affect crucial parameters of health (physical, psychological, emotional). Also, the age of the individual attending rehabilitation was not found to be a determining factor for the quality of communication in either domain.

Correlations between questionnaire items lead to conclusions that individuals that are more capable of completing tasks are reported as contributing more often to housework. On the contrary, individuals that encounter such difficulties are more likely to have changed their way of performing tasks for the worse, and more likely to write down things to remember. Additionally, participating in family activities was associated with less changes in relationships, and less feelings of disappointment or nervousness. Feeling confident and positive was also associated with less changes in individuals' relationships with others. Needing help in carrying out tasks was linked with more changes in performance, feelings of disappointment, and more negative reports of perceived outcome. Feelings of disappointment and nervous-

ness are more likely to be reported when there have been changes in performing tasks, when the patient becomes easily tired, and has to write the things s/he wants to remember, or encounters writing difficulties. Finally, alienation, and negative reports of perceived outcome are linked to speech problems.

However, some discrepancies between stroke and dementia patients are evident from our study. That is, stroke patients sometimes do watch the news, films, and TV programs. They feel as being a burden to others, and report having speech and voice problems. Their quality of life is average, as well as the improvement of their health in relevance to what the caregivers expected. On the other hand, dementia patients are reported to seldom watching the news, films, and TV programs, not feeling as being a burden to others, rarely having speech and voice problems. Their quality of life is average to poor, as well as the improvement of their health in relevance to what the caregivers expected.

In conclusion, the results from this work make valuable suggestions for practical use. After determining the factors that seem to cause worry among caregivers regarding the quality of communication of individuals with stroke and/or dementia, rehabilitation programs should focus on activities to reinforce social and communication skills. The psychological and emotional support is equally important, possibly attributed to the individuals' low self-confidence and negative attitude.

The rehabilitation program that an individual is involved in, affects the progress of the disease and therefore the amelioration of the quality of communication¹⁹. As a result, it would be interesting to look into quality of communication on the basis of the type of rehabilitation program, in terms of the services rendered at the time of questioning. It could also be worthwhile to take into consideration the place the individuals are treated in, namely at a rehabilitation center or at home^{20, 21}.

If standardized, the questionnaire created can be used as a valid instrument to determine the effect of the communication deficit of people suffering from neurological diseases from the point of view of their caregivers. It could be used in combination with another instrument examining the issue from the patients' point of view, so that a comparison between them can lead to more reliable and useful results that could be used to improve rehabilitation services and quality of communication.

References

1. Meule, A., Fath, K., Real, R.G., Sütterlin, S., Vögele, C., Kübler, A., "Quality of life, emotion regulation, and heart rate variability in individuals with intellectual disabilities and concomitant

- impaired vision". *Psychology of Well-Being: Theory, Research and Practice* 3(1): 1, 2013.
2. Townsend-White, C., Pham, A.N.T., Vassos, M.V., "Review: a systematic review of quality of life measures for people with intellectual disabilities and challenging behaviours". *J Intellect Disabil Res*, 56(3): 270-284, 2012.
 3. Paul, D.R., Frattali, C.M., Holland, A.L., Thompson, C.K., Caperton, C. J., & Slater, S.C., "Quality of communication life scale". American Speech-Language-Hearing Association, Rockville, MD, b15, 2004.
 4. Engelberg, R., Downey, L., Curtis, J.R., "Psychometric characteristics of a quality of communication questionnaire assessing communication about end-of-life care". *J Palliat Med* 9(5): 1086-1098, 2006.
 5. Williams L.S., Weinberger M., Harris L.E., Clark D.O., Biller J. "Development of a stroke-specific quality of life scale". *Stroke* 30(7): 1362-9, 1999.
 6. Ware Jr, J.E., & Sherbourne, C.D., "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection". *Med Care*: 473-483, 1992.
 7. Baral, K.P., Upadhyay, S.K., Bhandhary, S., Gongal, R.N., Karki, A., "Development of Community Based Learning and Education system within Undergraduate Medical Curriculum of Patan Academy of Health Sciences". *J Nepal Health Res Counc*, 2016.
 8. Lynch, E.B., Butt, Z., Heinemann, A., Victorson, D., Nowinski, C. J., Perez, L., Cella, D., "A qualitative study of quality of life after stroke: the importance of social relationships". *J Rehabil Med* 40(7): 518-523, 2008.
 9. American Psychiatric Association, "Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, DSM – IV". American Psychiatric Association, 1994.
 10. Dupuis, S.L., Epp, T., Smale, B., "Caregivers of persons with dementia: Roles, experiences, supports and coping". University of Waterloo, 2004. Ανακτήθηκε από: <http://www.marep.uwaterloo.ca/PDF/InTheirOwnVoices-LiteratureReview.pdf>
 11. Marshall, M., "Perspectives on rehabilitation and dementia". London: Jessica Kingsley Publishers, 2004.
 12. Thomas, P., Lalloue, F., Preux, P.M., Hazif-Thomas, C., Pariel, S., Inscale, R. Dementia patients' caregivers quality of life: The PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry* 21: 50-56, 2005.
 13. Liu, W., Gallagher – Thompson, D., "Impact of dementia caregiving: Risks, strains and growth". In Qualls, S.H. and Zarit, S.H. (Eds.), *Aging families and caregiving*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.
 14. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Ανακτήθηκε από: <http://www.nice.org.uk/>
 15. Wolfe, C.D.A., "The impact of stroke". *Br Med Bull*, 56(2), 275-286, 2000.
 16. Alaszewski, H., Alaszewski, A., Potter, J., Penhale, B., Billings, J. "Life After Stroke: Reconstructing Everyday Life", 2003. Ανακτήθηκε από: https://www.kent.ac.uk/chss/docs/Life_After_Stroke_Reconstructing_Everyday_Life.pdf.
 17. Carod-Artal, F.J., Egibo, J.A., "Quality of Life after Stroke: The Importance of a Good Recovery". *Cerebrovasc Dis* 27(1): 204-214, 2009.
 18. Teasell, T., Hussein, N., "Clinical Consequences of Stroke", 2013. Ανακτήθηκε από: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/chapter2_clinical-consequences_final_16ed.pdf.
 19. Marventano, S., Prieto-Flores, M.E., Sanz-Barbero, B., Martín-García, S., Fernández-Mayoralas, G., Rojo-Perez, F., Martínez-Martin, P., João Forjaz, M., "Quality of life in older people with dementia: A multilevel study of individual attributes and residential care center characteristics". *Geriatr Gerontol*, 2014. Ανακτήθηκε από: http://digital.csic.es/bitstream/10261/109850/1/Geriatrics_Gerontology_International_2014_first%20online_101111ggi12238.pdf.
 20. Sloane, P.D., Zimmerman, S., Williams, C.S., Reed, P.S., Gill, K.S., Preisser, J.S., "Evaluating the Quality of Life of Long-Term Care Residents With Dementia". *Gerontologist*, 45(1): 37-49, 2005.
 21. Zimmerman, S., Sloane, P.D., Williams, C.S., Reed, P.S., Preisser, J.S., Eckert, J.K., Boustani, M., Dobbs, D., "Dementia Care and Quality of Life in Assisted Living and Nursing Homes". *Gerontologist*, 45(1), 133-146, 2005.

δραστηριότητες
συνεδριακή
βιβλία

Νευρολογικές Εικόνες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Where is the aneurysm?

Mantatzis M.
Department of Radiology, Democritus University of Thrace



Figure 1a, b.

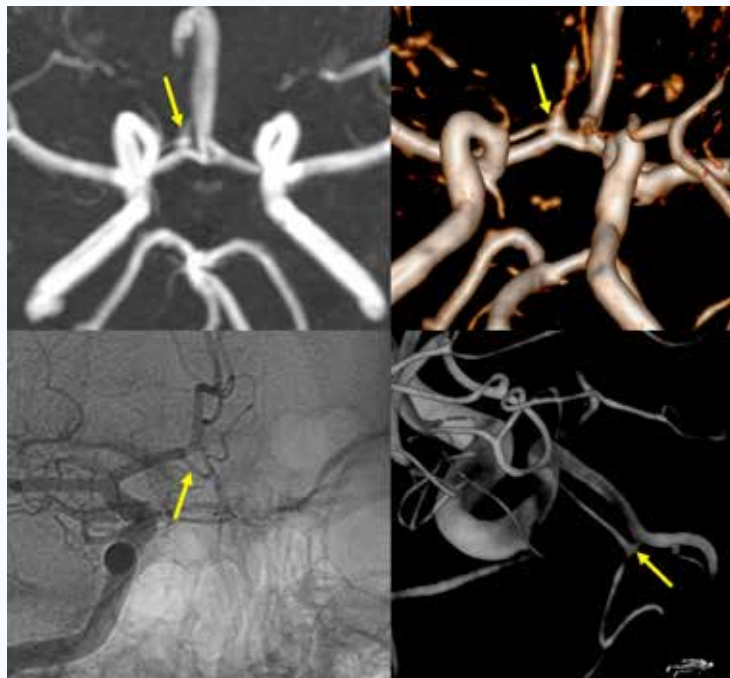


Figure 2a, b, c, d.

Pitfalls in MRA for aneurysms detection

The time of flight (TOF) MR angiography is the most common magnetic resonance angiography method used in everyday clinical practice. However the spatial resolution especially for vessels with low flow, may compromise the accuracy of the method. In these two cases, the TOF-MRA showed small aneurysms that actually were the origin of small normal arteries, corresponding to unusual anatomic variation. Caution is indicated for the interpretation of MRA images, especially for small aneurysms.

Figure 1a. MIP projection from TOF-MRA: A small saccular aneurysm seems to emerge from the initial section of the A2 segment of right Anterior cerebral artery (arrow). 1b. In 3d Rotational Angiography however, this is actually the origin of an early cortical branch (frontopolar or orbitofrontal branch).

Figure 2a. 32 yo female admitted for DSA and possible treatment for a small aneurysm in right A1 artery, shown in MIP projection of a TOF-MRA (a). Before the DSA, the same images post-processed again with volume - rendering technique where small branches seem to be emerged from the supposed aneurysm (b). The case confirmed in 2D and rotational angiography images (c, d).

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες.

ημερίδες
νευρολογικ
νεα
ενημέρωση

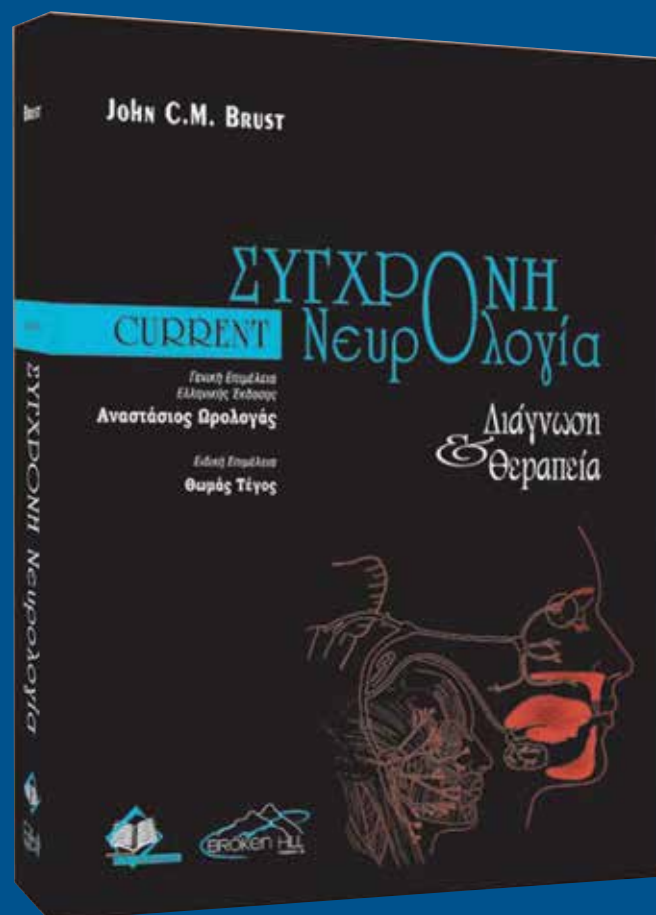
Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2017

- ❖ **22-29 Απριλίου 2017: American Academy of Neurology**, Boston, <http://columbianeurology.org/2017-american-academy-neurology-annual-meeting>
- ❖ **02-06 Σεπτεμβρίου 2017: 32th International Epilepsy Congress**, Barcelona, <http://www.epilepsycongress.org/32nd-international-epilepsy-congress/>
- ❖ **16-18 Μαΐου 2017: European Stroke Organisation Conference ESOC 2017**, Prague, <http://www.esoc2017.com/>
- ❖ **21-23 Σεπτεμβρίου 2017: 23ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας**, Αλεξανδρούπολη
- ❖ **18-21 Μαΐου 2017: 11ο Θερινό Συμπόσιο Νευρολογίας**, Κέρκυρα, <http://www.neurology-symposium2017.gr/>
- ❖ **28 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2017: 10ο Πανελλήνιο Παιδοψυχιατρικό Συνέδριο**, Αθήνα, <http://hscapcongress.gr/>
- ❖ **24-26 Μαΐου 2017: European Stroke Conference**, Berlin Germany, <http://eurostroke.eu/invitation-26-esc-berlin-germany-2>
- ❖ **02-04 Οκτωβρίου 2017: 27th Alzheimer Europe Conference**, Germany, <http://alzheimereurope.newsweaver.com/ConferenceAnnouncement/1jrwoz9qt5p1ftxhd7xdz6?email=true&a=11&p=51585529>
- ❖ **26-28 Μαΐου 2017: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας**, Θεσσαλονίκη, www.epilepsycongress.gr
- ❖ **25-28 Οκτωβρίου 2017: Ectrims 2017**, Paris France, <http://www.pr-medicaevents.com/congress/ectrims-2017>
- ❖ **08-11 Ιουνίου 2017: 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων**, Καλαμάτα, www.enee.gr
- ❖ **24-25 Νοεμβρίου 2017: 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Τμήματος Μελέτης και Αποκατάστασης Βλαβών Νωτιαίου Μυελού**, Θεσσαλονίκη
- ❖ **24-27 Ιουνίου 2017: 3rd Congress of the European Academy of Neurology**, Amsterdam, <http://eventegg.com/ean-amsterdam-2017>

Βιβλιοπαρουσιάσεις

κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε



Εκ μέρους της Σύνταξης θερμές ευχαριστίες στους κριτές των εργασιών του περιοδικού *Νευρολογία* τα έτη 2015-2017

Αβραμίδης Θ.
Αρτέμης Ν.
Αρτέμης Δ.
Βαδικόλιας Κ.
Βουμβουράκης Κ.
Γιαννόπουλος Σ.
Δαρδιώτης Θ.
Δερετζή Γ.
Ηλιόπουλος Ι.
Ιωαννίδης Π.
Καπάκη Ε.
Καρανδρέας Ν.
Καραπαναγιωτίδης Θ.
Καρλοβασίτου Α.
Κερασνούδης Α.
Κιμισκίδης Β.
Κονιτσιώτης Σ.
Κρόγιας Χ.
Κυήλιντρίας Κ.

Κώστα Β.
Μαρούλια Σ.
Μπιρμπίλης Θ.
Μποσταντζοπούλου Σ.
Παπαγεωργίου Σ.
Παρασκευάς Γ.
Πιπερίδου Χ.
Ρέντζος Μ.
Ρούντολφ Γ.
Σαφούρης Α.
Σερντάρη Α.
Στάθης Π.
Στεφανής Λ.
Ταγάρης Γ.
Τερζούδη Αικ.
Τριανταφύλλου Ν.
Τσιβγούλης Γ.
Τσολιάκη Μ.
Χρόνη Ε.