

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 27, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2018

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

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

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

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

## ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μ. Βικελής  
Σ. Γιαννόπουλος  
Ε. Δαρδιάτσης  
Γ. Δερετζή  
Ε. Καπάκη  
Γ. Ρούντολφ

## ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Γ. Τιγκαράκη - Μ. Συντροφιού

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Συντροφιού

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

## ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,  
Αθήνα ΤΚ 115 28

## 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.lyhnia.com

## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159ISSN 1106 - 3106

## Περιεχόμενα

### ▲ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ (Διόρθωση)

Σπανάκη Κ.

4

## ΑΡΘΡΑ

### ▲ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗ ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ DUCHENNE ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κανίνια Σ., Παπαδήμας Γ.-Κ., Παπαδόπουλος Κ.

10

### ▲ ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΑΜΝΗΣΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ψυχογιός Κ., Καργιώτης Ο., Σαφούρης Α., Μαγκούφης Γ., Σταμπουλής Ε.,  
Τσιβγούλης Γ.

19

### ▲ ΜΕΤΑ-ΛΟΙΜΩΔΗΣ, ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ 69-ΧΡΟΝΗ ΑΣΘΕΝΗ, ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΟΝΙΜΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ (ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ)

Τσολλάκη Χ. Α., Σαουλίδης Η. Α., Κολλίτση Ι., Λεβαντίδου Ζ., Κούκου Σ.,  
Μητσοπούλου Ε., Μιχάλη Φ., Πέρτσας Ε., Διορίτου Ο., Γεροντίδου Μ.,  
Γεωργιάδου Δ., Μιχάλης Ν.

27

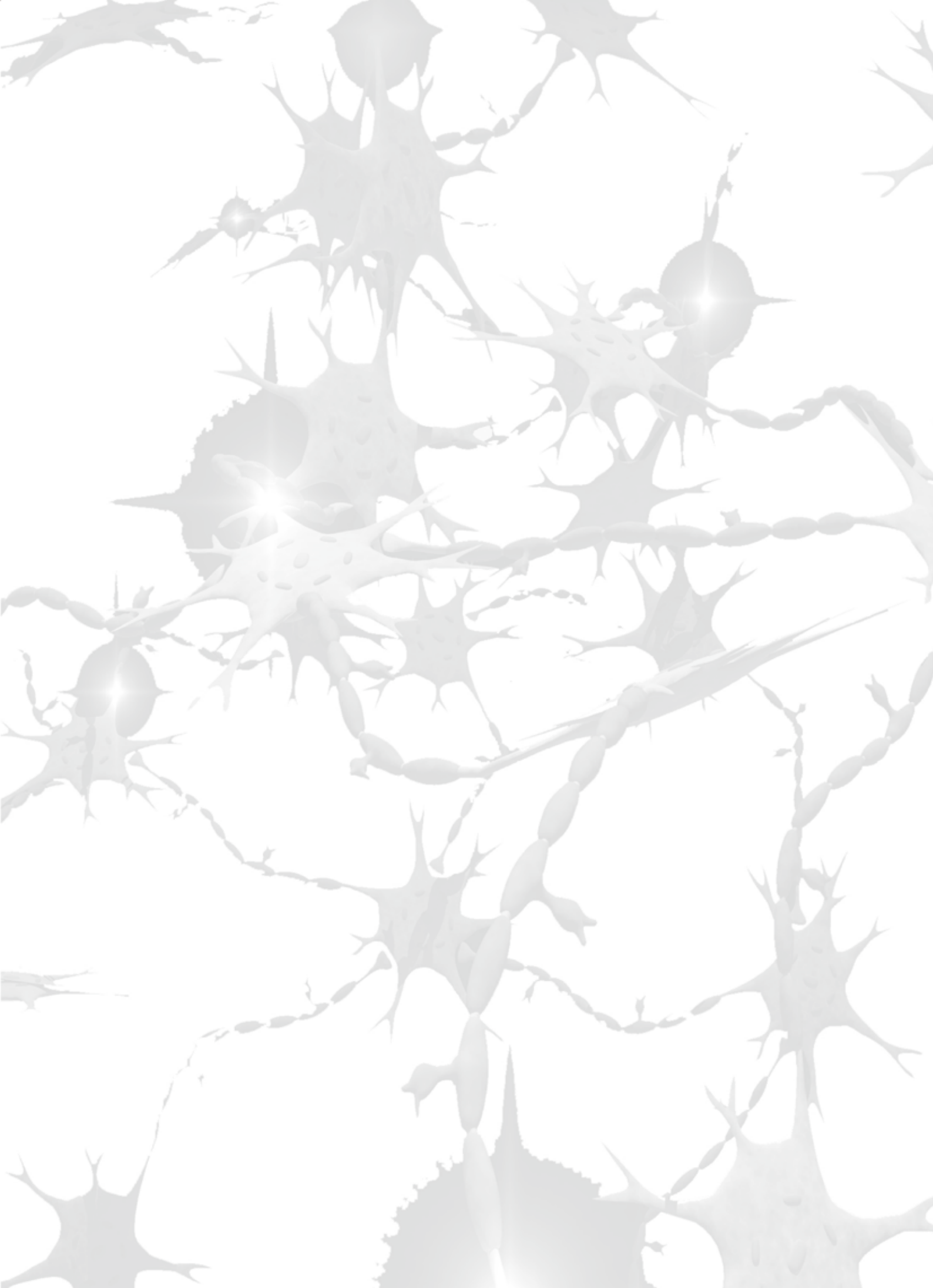
### ▲ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ: ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Κυζιρίδης Χ. Θ., Διακογιάννης Ι. Α.

32

## ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

## ΒΙΒΛΙΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ



# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 27:6 November - December 2018

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

## EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

## EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsivgoulis

## ASSOCIATE EDITORS

M. Vikelis  
S. Giannopoulos  
E. Dardiotis  
G. Deretzi  
E. Kapaki  
G. Rudolf

## HNS SECRETARIAT

G. Tigaraki - M. Sintrofiou

## TECHNICAL MANAGEMENT

M. Syntrofiou

## WED-EDITION

HNS secretariat

## OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY  
10 Alkmanos str, Athens  
115 28 - 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.lychnia.com

## SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

## Contents

- ▲ THERAPEUTIC PROTOCOL OF DYSTONIA  
*Spanaki K.* 6

## REVIEWS

- ▲ MOLECULAR MECHANISMS LEADING TO DUCHENNE  
MUSCULAR DYSTROPHY AND GENE THERAPY APPROACHES  
– A LITERATURE REVIEW  
*Kaninia S., Papadimas G.-K., Papadopoulos K.* 10
- ▲ TRANSIENT GLOBAL AMNESIA: CURRENT DIAGNOSTIC  
APPROACH  
*Psychogios K., Kargiotis O., Safouris A., Magoufis G., Stamboulis E.,  
Tsivgoulis G.* 19
- ▲ A POST-INFECTIOUS COMBINED CENTRAL AND PERIPHERAL  
DEMYELINATION IN A 69-YEAR-OLD FEMALE LEADING  
MECHANICAL VENTILATION  
*Tsolaki C. A., Saoulidis A., Kolitsi I., Levantidou Z., Koukou S., Mitsopoulou E.,  
Michali F., Pertsas E., Dioritou O., Gerontidou M., Georgiadou D.,  
Michalis D. N.* 27
- ▲ ALCOHOL AND STRUCTURAL BRAIN LESIONS IN ADULT LIFE:  
A BRIEF REVIEW OF FINDINGS FROM IMAGING  
AND PATHOLOGICAL STUDIES  
*Kyziridis Chr. T., Diakogiannis A. I.* 32

## NEWS

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ

(ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΣΤΗΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ 2, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018)

Σπανάκη Κ.

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης

## THERAPEUTIC PROTOCOL OF DYSTONIA

Spanaki K.

Department of Neurology, University of Crete

Η δυστονία είναι ένα υπερκινητικό φαινόμενο με ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, συνεχείς ή διαλείπουσες, που μπορεί να προκαλούν παθολογικές, συχνά παραμορφωτικές, στάσεις ή/και επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Ανάλογα με την τοπογραφία των δυστονικών συσπάσεων ταξινομείται σε εστιακή, πολυεστιακή, τμηματική και γενικευμένη. Ανάλογα με το αν συνοδεύονται και από άλλα συμπτώματα και σημεία, τα δυστονικά νοσήματα διακρίνονται σε μεμονωμένες δυστονίες (όταν η δυστονία είναι το μόνο σύμπτωμα της νόσου), συνδυασμένες δυστονίες (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα κινητικά συμπτώματα και σημεία) και δυστονικά σύνδρομα (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα νευρολογικά και μη, συμπτώματα και σημεία).

Η φαρμακευτική θεραπεία της δυστονίας περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, την έγχυση αλλαντοτοξίνης και τη χειρουργική αντιμετώπιση. Το παρόν πρωτόκολλο εστιάζεται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

### Φαρμακευτική Θεραπεία

#### Σκεπτικό επιλογής θεραπείας

Η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας είναι μια κλιμακωτή απόφαση που στηρίζεται στις απαντήσεις στα ερωτήματα που ακολουθούν:

#### 1<sup>ο</sup> ερώτημα: Είναι η συμπτωματολογία του ασθενούς πραγματική δυστονία;

Η έναρξη φαρμακολογικής θεραπείας προϋποθέτει την τεκμηρίωση του κλινικού φαινομένου του ασθενούς ως πραγματική δυστονία και τον αποκλεισμό της ψυχογενούς δυστονίας και της ψευδοδυστονίας που χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης.

#### 2<sup>ο</sup> ερώτημα: Υπάρχει υποκείμενη νόσος που προκαλεί τη δυστονία και χρήζει συγκεκριμένης αιτιολογικής θεραπείας;

Παθήσεις που έχουν συγκεκριμένη αιτιολογική θεραπεία και εκδηλώνονται με δυστονία είναι η «δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα» (DRD), η νόσος Wilson, η νόσος Neimann-Pick τύπου C και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις με συσσώρευση μετάλλων στον εγκέφαλο (NBIA κα)<sup>1-3</sup>. Ειδικά η DRD απαντά εξαιρετικά καλά στη λεβοντόπα, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη δοκιμή αγωγής με λεβοντόπα σε όλα τα παιδιά με οποιαδήποτε μορφή δυστονίας, αλλιώς και σε ενήλικες που οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου τους δεν μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια τη διάγνωση της DRD<sup>4-5</sup>. Η δόση που χρησιμοποιείται αρχικά είναι χαμηλή. Κατά κανόνα ξεκινά από τα 50 mgr (1/4 δισκίου Madopar 200/50 mgr) και σταδιακά αυξάνεται, εφόσον χρειάζεται, μέχρι τα 300-400 mg ημερησίως σε ενήλικες, ή 4-5 mg/kg ΒΣ/ημέρα στα παιδιά, διαιρεμένη σε 3 ή 4 δόσεις. Κάθε δοσολογικό σχήμα διατηρείται τουλάχιστον για έναν μήνα πριν την αξιολόγηση του θεραπευτικού του αποτελέσματος και την απόφαση για περαιτέρω κλιμάκωση. Οι ασθενείς με DRD κατά κανόνα απαντούν εξαιρετικά σε χαμηλές δόσεις λεβοντόπα και δεν χρειάζονται κλιμάκωση. Αντίθετα μπορεί να χρειαστεί να αποκλιμακωθούν κατά την ενηλικίωση. Η απάντηση αυτή διατηρείται σε βάθος χρόνου. Τα φαινόμενα πρώιμης λήξης της δράσης της λεβοντόπα όπως και οι υπερκινησίες (χορειακές κινήσεις και δυστονίες) αιχμής δόσης που σχετίζονται με τη λεβοντόπα στη νόσο Πάρκινσον, είναι πολύ σπάνιες στην DRD<sup>5</sup>.

### **3<sup>ο</sup> ερώτημα: Πως επιλέγουμε τη συμπτωματική θεραπεία έναρξης (1<sup>ης</sup> επιλογής) μεταξύ αλλαντικής τοξίνης και φαρμακευτικών ουσιών;**

Η συμπτωματική θεραπεία είτε με φαρμακευτικά σκευάσματα είτε με αλλαντική τοξίνη έχει θέση στη θεραπεία όλων των δυστονικών νοσημάτων 1.

Η φαρμακευτική αγωγή από το στόμα χρησιμοποιείται:

- σε όλους τους ασθενείς με γενικευμένη δυστονία,
- σε ασθενείς με εστιακή και τμηματική δυστονία στην οποία η αλλαντική τοξίνη δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια ή δεν επαρκεί για να επιφέρει ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η αλλαντική τοξίνη χρησιμοποιείται:

- για συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες π.χ. την αυχενική δυστονία, το βλεφαρόσπασμο,
- σε περιπτώσεις περιορισμένης τμηματικής δυστονίας όπου οι προσβεβλημένοι μύς δεν είναι πολλοί, ώστε η ποσότητα αλλαντοτοξίνης που απαιτείται να εγκρίνεται από τους κεντρικούς μηχανισμούς ελέγχου,
- ως συμπληρωματική θεραπεία στη γενικευμένη δυστονία, επιλεκτικά σε συγκεκριμένους μύς, με σκοπό να ανακουφίσει τη δυσφορία που προκαλεί η δυστονική τους σύσπαση και να βελτιώσει την λειτουργικότητα και την φροντίδα της υγιεινής της περιοχής. Συνήθως συνδυάζεται με παράλληλη φαρμακευτική αγωγή από το στόμα.

### **4<sup>ο</sup> ερώτημα: Πως επιλέγουμε το καταλληλότερο φαρμακευτικό σκεύασμα από το στόμα σε κάθε τύπο δυστονίας;**

#### **Συνδυασμένες δυστονίες**

Η επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής καθορίζεται από τα επιπρόσθετα κινητικά συμπτώματα που συνοδεύουν τη δυστονία. Για παράδειγμα, για τις δυστονίες που συνοδεύονται από παρκινσονικά συμπτώματα και σημεία, όπως η DYT3 δυστονία, η DYT12 (ταχεία έναρξη δυστονίας-παρκινσονισμού ή RDP) και η NBIA, ως 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπείας συνιστώνται τα ντοπαμινεργικά φάρμακα λόγω της δυνατότητας τους να βελτιώσουν και τον παρκινσονισμό και τη δυστονία. Στην δυστονία DYT11 που κυριαρχεί ο μυόκλονος, 1<sup>η</sup> επιλογή είναι η κλοναζεπάμη που έχει δράση τόσο στο μυόκλονο όσο και στη δυστονία<sup>1, 6, 11-12</sup>.

#### **Μεμονωμένες δυστονίες**

##### **1<sup>η</sup> επιλογή: Αντιχολινεργικά**

Συνήθως ξεκινάμε με αντιχολινεργικά φάρμακα που περιλαμβάνουν την τριεξυφαινιδίλη, τη βενζατροπίνη, τη βιπεριδίνη, τη εθοπροπραζίνη, την ορφεναδρίνη και τη προκυκλιδίνη. Από αυτά συχνότερα χρησιμοποιείται η τριεξυφαινιδίλη. Η έναρξη γίνεται με 2 mgr ημερησίως και η δόση αυξάνεται αργά και

σταδιακά (κατά 2-3 mgr την εβδομάδα) μέχρι την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος ή την ανάδυση ανεπιθύμητων παρενεργιών. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι περισσότεροι ασθενείς είναι τα 15 mgr. Η μέγιστη δόση θεωρείται τα 30-40 mgr ημερησίως, εντούτοις συχνά στην καθημερινή πράξη κλιμακώνουμε αργά μέχρι και τα 100 mgr προκειμένου να δούμε σημαντικό κλινικό όφελος, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς. Φάρμακα όπως η τριεξυφαινιδίλη αργούν πολύ να δράσουν με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίο να περιμένουμε στο εκάστοτε δοσολογικό σχήμα 2-4 εβδομάδες, για να είμαστε σίγουροι για το αποτέλεσμα. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν παράδοση επιδείνωση της δυστονίας σε χαμηλές δόσεις που με την περαιτέρω αύξηση βελτιώνεται<sup>7</sup>. Εντούτοις, οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται και από περισσότερες παρενέργειες, ιδίως σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Οι παρενέργειες αυτές περιλαμβάνουν καταστολή, νοτική επιβράδυνση, σύγχυση, διαταραχές μνήμης, ψύχωση, χορεία, θάμβος οράσεως, ξηροστομία, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Τα αντιχολινεργικά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και γνωσιακή έκπτωση. Συνιστάται πολύ αργή αποκλιμάκωση και σταδιακή πάντα διακοπή καθώς η απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της δυστονίας, ακόμα και να πυροδοτήσει χολινεργική κρίση που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς<sup>8</sup>.

##### **2<sup>η</sup> επιλογή: Γκαμπαεργικά**

Επί ανεπαρκούς δράσης των αντιχολινεργικών, συνιστάται η αλληλαγή τους ή η προσθήκη γκαμπαεργικού φαρμάκου, αρχικά της μπακλοφαίνης και δευτερευόντως της κλοναζεπάμης ή διαζεπάμης. Η μπακλοφαίνη επιλέγεται ως 1<sup>η</sup> γραμμής στις περιπτώσεις που η δυστονία συνυπάρχει με σπαστικότητα και πόνο. Χρησιμοποιείται σε δόσεις που κυμαίνονται από 30 μέχρι 120 mg/ημερησίως. Η αρχική δόση είναι 10 mgr, την οποία αυξάνουμε αργά ανά 10 mgr την εβδομάδα μέχρι την μέγιστη δόση των 100 mgr ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Στις κλινικές μελέτες έχουν δοκιμαστεί μέχρι και 120 mgr ημερησίως. Λόγω της περιορισμένης διέλευσής της στο ΕΝΥ, μπορεί να χορηγηθεί και ενδοθηκικά. Η ενδοθηκική οδός χορήγησης επιλέγεται σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική γενικευμένη δυστονία με συμμετοχή του κορμού και στη δυστονία μετά από εγκεφαλική παράλυση με συμμετοχή των κάτω άκρων<sup>9-11</sup>. Στην τελευταία βοηθάει και λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης της στο σάκο εξαιτίας της βαρύτητας. Πριν την μόνιμη τοποθέτηση αντλίας μπακλοφαίνης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν μια δοκιμαστική δόση μπακλοφαίνης ενδοθηκικά ούτως ώστε να διασφαλιστεί η απάντηση της δυστονίας στη θεραπεία. Η χορήγηση μπακλοφαίνης εντός του κοιλιακού συστήματος

είναι μια χρήσιμη εναλλακτική οδός χορήγησης σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική δυστονία που δεν απαντάνε ή δεν ανέχονται την ενδοθηκική χορήγηση μπακλοφαίνης. Η απότομη διακοπή της ενδοθηκικής ή της ενδοκοιλιακής χορήγησης μπακλοφαίνης μπορεί να προκαλέσει δυστονική θύελλα. Απαραίτητη κρίνεται η σταδιακή αποκλιμάκωσή της μπακλοφαίνης, ανεξαρτήτως από την οδό χορήγησής της, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συνδρόμου απόσυρσης μπακλοφαίνης. Οι παρενέργειες της περιλαμβάνουν ζάλη, κόπωση και ναυτία<sup>9-10</sup>.

Από τις βενζοδιαζεπίνες, προτιμάται η κλιναζεπάμη, αλλιώς θεωρείται 2<sup>η</sup> επιλογή μετά την μπακλοφαίνη<sup>11, 12</sup>. Η θεραπεία με κλιναζεπάμη ξεκινάει με δόση 0.25 mg και κλιμακώνεται αργά (κατά 0.25 mg ανά εβδομάδα) μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 4-6 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε δύο 12ωρες δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 1-2 mg. Η διαζεπάμη και λιγότερο η λοραζεπάμη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με κάποιο αποτέλεσμα<sup>12</sup>.

Οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν την καταστολή, την κατάθλιψη, την νυχτερινή σιελορροια και την άρση αναστολών. Η απότομη διακοπή τους μπορεί να προκαλέσει στεφανιαίο σύνδρομο και επιληπτικές κρίσεις.

### **3<sup>η</sup> επιλογή: Φάρμακα που μεταβάλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση**

Επί αποτυχίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας των αντιχολινεργικών και γκαμπαεργικών φαρμάκων, μπορούν να δοκιμαστούν φάρμακα που τροποποιούν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση<sup>11-12</sup>. Αυτά κατατάσσονται σε αυτά που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως τα νευροληπτικά και την τετραβεναζίνη) και σε φάρμακα που ευοδώνουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως η λεβοντόπα και οι αγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων).

Από τα φάρμακα που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, η τετραβεναζίνη χρησιμοποιείται περισσότερο και θεωρείται 1<sup>η</sup> επιλογή σε ασθενείς με όψιμη δυσκινησία<sup>13</sup>. Οι κυριότερες παρενέργειες της περιλαμβάνουν την κατάθλιψη και τον παρκινσονισμό. Παρά το γεγονός ότι ντοπαμινεργικοί αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν δυστονικά φαινόμενα και όψιμες δυσκινησίες, κατά παράδοξο τρόπο φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν κάποιες μορφές δυστονίας. Γενικά όμως δεν χρησιμοποιούνται πολύ, λόγω του κινδύνου όψιμης δυσκινησίας. Η κλοζαπίνη είναι το μόνο πραγματικά άτυπο νευροληπτικό που μπλοκάρει τους D4 υποδοχείς, χωρίς να επηρεάζει τους D2 και ως εκ τούτου δεν προκαλεί όψιμη δυσκινησία.

Από τα ντοπαμινεργικά φάρμακα, η λεβοντόπα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της δυστονίας:

1. ως αιτιολογική θεραπεία στην DRD σε χαμηλή δόση με άριστα αποτελέσματα,

2. ως συμπτωματική θεραπεία των παρκινσονικών συμπτωμάτων που συνυπάρχουν με τη δυστονία σε κάποιες παθήσεις όπως στην RDP κ.ά.
3. ως συμπτωματική θεραπεία στις υπόλοιπες μορφές δυστονίας, που δυστυχώς συνήθως δεν απαντούν τόσο καλά όσο η DRD.

Η λεβοντόπα και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πολύ σπάνια πλέον χρησιμοποιούνται στη συμπτωματική ανακούφιση άλλων δυστονιών εκτός της DRD. Οι παρενέργειες τους περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση και τα ψυχωσικά φαινόμενα.

Από τα φάρμακα που δρουν στην ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και κατατάσσονται σε 3<sup>η</sup> γραμμή, αφού εξαιρεθεί το δοκιμαστικό trial με λεβοντόπα για τον αποκλεισμό της DRD, η τετραβεναζίνη αποτελεί συνήθως την 1<sup>η</sup> επιλογή. Ξεκινάει με δόση 12.5 mg (μισό δισκίο των 25mg) και κλιμακώνεται αργά (κατά 12.5 mg ανά εβδομάδα), μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 100 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 37,5 mg. Σπάνια έχει παραστεί η ανάγκη κλιμάκωσής της μέχρι τα 200 mg ημερησίως<sup>13</sup>. Εάν αποδειχθεί αναποτελεσματική ή προκαλεί σοβαρές παρενέργειες, επόμενη επιλογή συνήθως είναι η κλοζαπίνη.

### **4<sup>η</sup> επιλογή: Εναλλακτικές επιλογές σε φαρμακοανθεκτικές δυστονίες στις οποίες έχουν δοκιμαστεί χωρίς αποτέλεσμα αντιχολινεργικά, γκαμπαεργικά και ντοπαμινεργικά φάρμακα**

Εναλλακτικά φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν δείξει κλινικό όφελος σε περιορισμένο αριθμό ασθενών είναι η νατριούχος οξυβουτίνη (sodium oxybate) και η ζολπιδέμη.

Η νατριούχος οξυβουτίνη έχει δράση παρόμοια με αυτή του αλκοόλ και έχει θέση στην αντιμετώπιση διαταραχών που απαντούν στην αιθανόλη όπως τον ιδιοπαθή τρόμο, την μυοκλονική δυστονία, τη σπασμωδική δυσφωνία και το μεθυποξικό μυόκλονο. Δυστυχώς χρήζει ειδικής έγκρισης και στενής παρακολούθησης για την πιθανότητα εξάρτησης.

Η ζολπιδέμη είναι ένα υπναγωγό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε με κάποιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με εστιακή, τμηματική ή γενικευμένη δυστονία και συγκεκριμένα σε ασθενείς με DYT3 δυστονία, σε σύνδρομο Meige's, σε βλεφαρόσπασμο και δυστονία άκρας χείρας. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κυμαίνονται από 5 μέχρι 20 mg/ημέρα με μέση δόση 8-12 mg ημερησίως. Συχνότερη παρενέργεια της είναι η καταστολή.

### **Γενικοί Κανόνες Διαχείρισης της Φαρμακευτικής Αγωγής στη Δυστονία<sup>14-16</sup>**

- Η αγωγή οφείλει να ξεκινήσει με πολύ χαμηλές

δόσεις και να τιτλοποιηθεί πολύ αργά, μέχρι την ελάχιστη δόση που οδηγεί σε ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων, χωρίς να προκαλεί παρενέργειες. Ο ρυθμός τιτλοποίησης εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Συνιστάται αύξηση κάθε 3–4 ημέρες για τα παιδιά και ανά εβδομάδα για τους ενήλικες. Για τους υπερήλικες ασθενείς συνιστάται ακόμα πιο αργή τιτλοποίηση.

- Αν εμφανιστούν παρενέργειες κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να τις συνθίσει ο ασθενής. Αν αυτό δεν γίνει, χαμηλώστε τη δόση μέχρι να επιτευχθεί ανοχή.
- Αν οι παρενέργειες εξαφανιστούν και ο ασθενής εμφανίζει κάποια βελτίωση δοκιμάστε να αυξήσετε πάλι τη δόση, αλλιά με πιο αργό ρυθμό. Αν επανεμφανιστούν οι παρενέργειες, κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να υφεθούν. Εάν δεν υφεθούν, αποκλιμακώστε πάλι και σκεφτείτε να τη συνδυάσετε με άλλη κατηγορία φαρμάκων.
- Αν δεν υπάρχει κανένα όφελος από την 1<sup>η</sup> επιλογή παρά την κλιμάκωσή της σε ικανοποιητική δόση, αποκλιμακώστε τη σταδιακά με σκοπό την διακοπή της (ιδιαίτερη αργή αποκλιμάκωση συνιστάται για τα γκαμπαεργικά φάρμακα) και ταυτόχρονα εισάγετε και τιτλοποιήστε σταδιακά φάρμακο άλλης κατηγορίας.
- Αν η μονοθεραπεία με ένα σκεύασμα είχε κάποιο αποτέλεσμα αλλιά δεν ήταν ικανοποιητικό, είτε λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας είτε λόγω κακής ανοχής, τότε προσθέστε φάρμακο άλλης κατηγορίας ώστε ο ασθενής να λαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.
- Η θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων από διάφορες κατηγορίες που χτίζεται σταδιακά και προσεκτικά, αποτελεί τη συνήθη πρακτική στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

### Η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης στη θεραπεία τη δυστονίας

Η αλλαντική τοξίνη παρεμποδίζει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα, με αποτέλεσμα να προκαλείται αδυναμία του δυστονικού μυός. Καθώς δεν προσβάλλεται το σύνολο των νευρικών απολήξεων, ο δυστονικός μυς εξακολουθεί να συσπάται αλλιά με λιγότερη ισχύ, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η στάση και η λειτουργία του δυστονικού μέλους. Ο βαθμός της αδυναμίας που προκαλείται στο δυστονικό μυ εξαρτάται από τη δόση που εγχέεται και από τον υπότυπο της αλλαντικής τοξίνης που χρησιμοποιείται. Ο στόχος της θεραπείας με αλλαντοτοξίνη είναι να μειωθούν οι δυστονικοί σπασμοί και ο πόνος, χωρίς όμως η αδυναμία, που συνεπάγεται η έγχυσή της, να επιβαρύνει τη λειτουργικότητα του ασθενή.

Οι αλλαντικές τοξίνες τύπου Α και Β είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς στη θεραπεία της δυστονίας. Η αλλαντοτοξίνη τύπου Α κυκλοφορεί σε δύο μορφές ως BOTOX και ως DYSPORT. Το BOTOX έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, των εστιακών

σπασμών όπως ο ημίσπασμος προσώπου και για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας. Το DYSPORT έχει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας, τον βλεφαρόσπασμο και τον ημίσπασμο προσώπου. Η αλλαντική τοξίνη τύπου Β με το όνομα NEUROBLOC έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας, και σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην αλλαντική τοξίνη τύπου Α.

Παρά το ότι η αλλαντική τοξίνη έχει πάρει έγκριση και αποζημιώνεται μόνο για τη χρήση της στις συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες που αναφέρθηκαν, μπορεί να είναι ιδιαίτερα βοηθητική και σε ασθενείς που εμφανίζουν κρανιοπροσωπικές δυστονίες, δυστονίες άκρων στα πλαίσια παρκινσονικών συνδρόμων όπως για παράδειγμα στην δυστονία άνω άκρου που χαρακτηρίζει το φλοιοβασικό σύνδρομο, αλλιά και σε ασθενείς που πάσχουν από τμηματικές ή γενικευμένες δυστονίες. Η έγχυση της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ανακουφίσει συγκεκριμένους δυστονικούς μυς, των οποίων η παθολογική σύσπαση είτε είναι καθοριστικής σημασίας για την αναπηρία και την παραμορφωτική στάση, είτε συνεπάγεται πόνο και δυσφορία, είτε δυσκολεύει την καθημερινή φροντίδα και υγιεινή.

Σχετική αντένδειξη για τη χρήση της αλλαντοτοξίνης αποτελεί η μυασθένεια, η νόσος του κινητικού νευρώνα, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός καθώς και η ταυτόχρονη λήψη αμινογλυκοσιδών.

Η έγχυση αλλαντοτοξίνης θα πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας που έχουν γνώση της ανατομίας των εμπλεκόμενων μυών, της δυστονικής πάθησης, των ξεχωριστών ιδιοτήτων των διαφόρων τοξινών αλλιά και της τεχνικής έγχυσης τους. Η τεχνική έγχυσης εξαρτάται από την περιοχή που πάσχει και το είδος της δυστονίας (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ SPC των αντίστοιχων τοξινών). Η έγχυση αλλαντοτοξίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συμπληρωματική θεραπεία στην από του στοματος αγωγή. Ιδανικά, η ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του δυστονικού σπασμού μπορεί να καθοδηγήσει με ακρίβεια την ταυτοποίηση του δυστονικού μυ και τη σωστή στόχευση της έγχυσης της αλλαντικής τοξίνης ακολούθως. Παρόμοιο σκοπό εξυπηρετεί και η υπερηχογραφική προσπέλαση του δυστονικού μυ. Προκειμένου το θεραπευτικό όφελος να είναι βέλτιστο, η έγχυση αλλαντικής τοξίνης θα πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη φυσιοθεραπεία με σκοπό την ταυτόχρονη ενδυνάμωση των μη δυστονικών μυών ώστε να συμβάλουν στην ομαλοποίηση του δυστονικού προτύπου και τη βελτίωση της λειτουργικότητας.

Οι διάφορες εμπορικές μορφές της αλλαντικής τοξίνης διαφέρουν ως προς το δοσολογικό σχήμα τους, εξαιτίας των διαφορετικών ιδιοτήτων τους, όσον αφορά στην ισχύ και τη διάχυσή τους<sup>17</sup>. Οι μονάδες κάθε εμπορικού σκευάσματος που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι ειδικές για το εκάστοτε

σκεύασμα, καθορίζονται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή με βάση τις ανάγκες του και δεν προκύπτουν από μετατροπή των μονάδων άλλων σκευασμάτων αλλαντικής τοξίνης<sup>17</sup>. Μετά την έγχυση της, η τοξίνη αρχίζει να δρα σε 24-72 ώρες, και η δράση της κορυφώνεται μετά από 14 μέρες ενώ διαρκεί 3-6 μήνες. Οι συνήθεις επιπλοκές της, αφορούν τη διάχυση της σε παρακείμενους μη δυστονικούς μύς και την επακόλουθη αδυναμία αυτών. Συνήθεις είναι οι εκχυμώσεις στην περιοχή της έγχυσης. Συστηματικά γριπώδη συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν. Από την εκ παραδρομής ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκληθεί γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ενώ σε βάθος χρόνου μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα που δεσμεύουν την τοξίνη και ενοχοποιούνται για κάποιες περιπτώσεις με απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μακροπρόθεσμα. Η μεγάλη δόση έγχυσης και οι συχνές εγχύσεις σε μεσοδιαστήματα μικρότερα των 3 μηνών θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης εξουδερωτικών αντισωμάτων.

### Βιβλιογραφία

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):5-18.
2. Termsarasab P, Thammongkolchal T, Frucht SJ. Medical Treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 2016 19;3:19.
3. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28:1001-12.
4. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:1-5.
5. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991;41:174-81.
6. van den Heuvel CNA, Tijssen MA, van de Warrenburg BP, Delnooz CC. The symptomatic treatment of acquired dystonia: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2016. doi:10.1002/mdc3.
7. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983;33:1255-61.
8. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Martin M. Life-threatening cranial dystonia following trihexyphenidyl withdrawal. *Mov Disord*. 1989;4:349-53.
9. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, Donovan WH, Bontke CF. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology*. 1991;41:1141-2.
10. Butler C, Campbell S. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. AACPD Treatment Outcomes Committee Review Panel. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:634-45.
11. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001;16:1201-2.
12. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1166-73.
13. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. 2012;34:1487-504.
14. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33:77-100.
15. Bhidayasiri R, Tarsy D. Treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:863-86.
16. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123:251-8.
17. Ferrari A, Manca M, Tugnoli V, Alberto L. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: a critical appraisal. *Funct Neurol*. 2018 Jan/Mar;33(1):7-18.



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»

# ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗ ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ DUCHENNE ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

*Κανίνια Σ., Παπαδήμας Γ.-Κ., Παπαδόπουλος Κ.*

*Α΄ Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

## Περίληψη

Η Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (DMD) είναι μία φυλοσύνδετη νόσος με έναρξη στην πρώιμη παιδική ηλικία. Τα προσβεβλημένα αγόρια παρουσιάζουν αρχικά κεντρομελική αδυναμία και συνήθως πεθαίνουν στο τέλος της δεύτερης δεκαετίας της ζωής τους λόγω καρδιοαναπνευστικών εκδηλώσεων. Οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της δυστροφίνης, ενώ οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στη νόσο είναι περίπλοκοι. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες στρατηγικές για την τροποποίηση του γονιδίου της δυστροφίνης, όπως η καταστολή αντινοσηματικών νουκλεοτιδίων και η παράκαμψη εξονίων. Επιπλέον, έχουν γίνει προσπάθειες γονιδιακής θεραπείας με ιούς φορείς. Τα αποτελέσματα των θεραπευτικών προσεγγίσεων και η περαιτέρω σχεδίαση τεχνολογιών για τη γονιδιακή τροποποίηση του μεταλλαγμένου γονιδίου της δυστροφίνης έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση αυτής της συνηθισμένης παιδιατρικής πάθησης. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η περιγραφή των βασικών μηχανισμών που οδηγούν στη νόσο και η παρουσίαση των σημαντικότερων γονιδιακών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Μυϊκή Δυστροφία Duchenne, δυστροφίνη, καταστολή αντινοσηματικών νουκλεοτιδίων, παράκαμψη εξονίων, ουτροφίνη

# MOLECULAR MECHANISMS LEADING TO DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND GENE THERAPY APPROACHES – A LITERATURE REVIEW

*Kaninia S., Papadimas G.-K., Papadopoulos K.*

*1st Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital*

## Abstract

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is an X-linked disorder manifesting in early childhood. The affected boys initially experience proximal muscular weakness, with cardiorespiratory complications leading to death at the end of the second decade. DMD results from mutations in the dystrophin gene. The molecular mechanisms leading to muscle degeneration are complex. Dystrophin gene restoration methods have been developed and include nonsense mutations read-through and exon skipping. Viral-mediated gene therapy has been designed. The outcome of gene therapy approaches and further development of technologies for the modification of the dystrophin gene have presented encouraging results for the treatment of this common pediatric disorder. The aim of this study is to present the basic mechanisms leading to DMD and the most important gene therapy approaches.

**Key words:** Duchenne Muscular Dystrophy, dystrophin, nonsense mutations read-through, exon skipping, utrophin

## Εισαγωγή

Η Μυϊκή Δυστροφία Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) είναι μία κληρονομική φυλο-σύνδετη υπολειπόμενη νόσος, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση των μυών. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι στην πρώιμη παιδική ηλικία και τα προσβεβλημένα αγόρια πεθαίνουν συνήθως στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους αν δε λάβουν υποστηρικτική θεραπεία<sup>(1)</sup>.

Ο επιπολασμός της DMD έχει υπολογιστεί σε 4,78 ανά 100000 άρρενες παγκοσμίως<sup>(2)</sup>.

Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία. Τα πρώτα συμπτώματα παρατηρούνται μεταξύ του δεύτερου και πέμπτου έτους της ηλικίας και περιλαμβάνουν συχνές πτώσεις, βράδια επί των δακτύλων και δυσχέρεια στην άνοδο κλίμακας. Παρατηρείται ψευδοϋπερτροφία των γαστροκνημίων, λορδωτική στάση σώματος και το σημείο Gowers', το οποίο υποδηλώνει αδυναμία των κεντρομελικών μυών. Η πλειοψηφία των προσβεβλημένων αγοριών καθηλώνονται σε αναπηρικό αμαξίδιο μεταξύ του ένατου και δωδέκατου έτους της ηλικίας. Σοβαρή κυφωσκολίωση, αναπνευστική ανεπάρκεια και μυοκαρδιοπάθεια εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της νόσου και καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές οδηγούν στο θάνατο<sup>(1)</sup>. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν μαθησιακές δυσκολίες εξαιτίας της παρουσίας μίας ισομορφής της δυστροφίνης στον εγκέφαλο<sup>(3)</sup>.

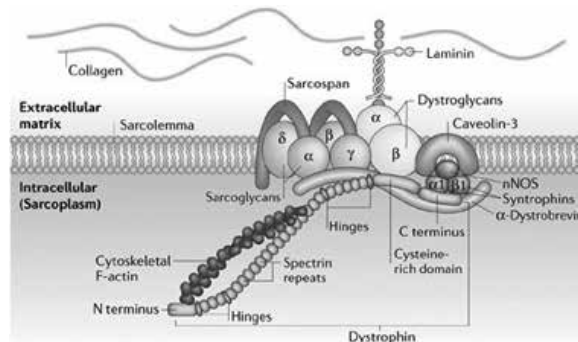
Η πλειοψηφία των θήλειων φορέων της νόσου είναι ασυμπτωματικές. Ωστόσο, σε μία κοόρτη φορέων της νόσου υπολογίστηκε ότι το 17% είχαν ήπια έως μέτρια μυϊκή αδυναμία, ενώ το 8% είχαν διατακτική μυοκαρδιοπάθεια με μέση ηλικία έναρξης τα 33 έτη<sup>(4)</sup>. Επιπλέον, εκτιμάται ότι το 10% των γυναικών με παθολογικά αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης ορού (Creatine Kinase, CK) είναι φορείς της νόσου<sup>(5)</sup>.

Η DMD είναι το αποτέλεσμα της έλλειψης δυστροφίνης στις μυϊκές ίνες, εξαιτίας μεταλλάξεων στο γονίδιο της δυστροφίνης. Η δυστροφίνη είναι μία πρωτεΐνη η οποία αποτελεί βασικό συστατικό του συμπλόκου των γλυκοπρωτεϊνών των σχετιζόμενων με τη δυστροφίνη (Dystrophin-associated Glycoprotein Complex, DGC) και αποτελείται από τέσσερις κύριες περιοχές (Εικόνα 1). Βασική της λειτουργία είναι να σταθεροποιεί και να συνδέει τον κυτταροσκελετό των μυϊκών ινών με το σαρκεϊλήθημα και τα στοιχεία του εξωκυττάρου στρώματος, ιδιαίτερα τη λαμινίνη<sup>(7)</sup>.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος είναι κληρονομική, ωστόσο περίπου 30% των περιστατικών είναι αποτέλεσμα αυτόματων νέων μεταλλάξεων<sup>(1)</sup>. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη δυστροφίνη είναι το μεγαλύτερο στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Βρίσκεται στο Χ χρωμόσωμα, αποτελείται από 2,4 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων και περιλαμβάνει 79 εξόνια.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των βασικότερων μοριακών και γενετικών μηχανισμών που οδηγούν στη DMD και θα γίνει επι-

**Εικόνα 1.** Η δυστροφίνη και η συσχέτισή της με το συμπλόκο γλυκοπρωτεϊνών. Η δυστροφίνη παρέχει ένα μηχανικό σύνδεσμο ανάμεσα στον κυτταροσκελετό και το εξωκυττάριο στρώμα<sup>(6)</sup>



λεκτική αναφορά στις σημαντικότερες εξελίξεις των γονιδιακών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

## Μηχανισμοί που οδηγούν στη DMD

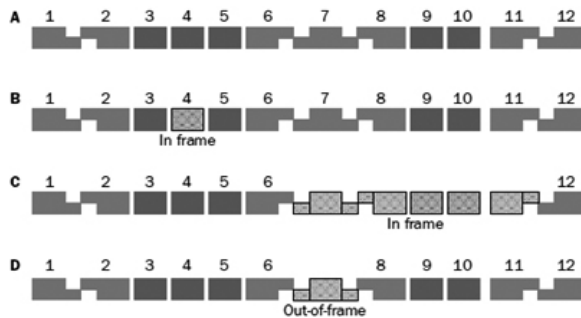
Έχουν ανιχνευτεί περισσότερες από 7000 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της δυστροφίνης, οι οποίες ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες. Οι μεταλλάξεις αλληλαγής του πλαισίου ανάγνωσης (out-of-frame mutations) είναι υπεύθυνες για την πλειοψηφία των ασθενών με DMD. Υπολογίζεται ότι περίπου 80% των ασθενών με DMD έχουν μεγάλες μεταλλάξεις (διαγραφές ή διπλοασιασμοί περισσότερων του ενός εξονίων). Οι σημειακές μεταλλάξεις ευθύνονται για το 11% του συνόλου των μεταλλάξεων. Συνολικά, 10% των ασθενών έχουν αντινοσηματικές μεταλλάξεις (nonsense mutations), οι οποίες οδηγούν σε πρώιμα κωδικόνια λήξης, τερματισμό της μετάφρασης στο ριβόσωμα και παραγωγή ενός «ακρωτηριασμένου» πρωτεϊνικού προϊόντος<sup>(8)</sup>.

Ωστόσο, σε ορισμένες μεταλλάξεις υπάρχει διατήρηση του πλαισίου ανάγνωσης (in-frame mutations) και παράγεται βραχύτερη, αλλά ωστόσο μερικώς λειτουργική δυστροφίνη. Αυτή η δυστροφινοπάθεια ονομάζεται Μυϊκή Δυστροφία Becker (Becker Muscular Dystrophy, BMD). Η βαρύτητά της εξαρτάται από τη λειτουργία του τμήματος της πρωτεΐνης που απουσιάζει. Η BMD έχει κλινικά ηπιότερο φαινότυπο και έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία<sup>(9)</sup>. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της BMD υπολογίζεται ότι είναι 1,53 ανά 100000 άρρενες<sup>(2)</sup>.

Συνεπώς, σύμφωνα και με την «υπόθεση του πλαισίου ανάγνωσης» (reading-frame hypothesis), η επίδραση των μεταλλάξεων στο φαινότυπο της νόσου δεν εξαρτάται από την έκταση της διαγραφής ή του διπλοασιασμού του τμήματος του γονιδίου, αλλά από το αν διαταράσσεται ή όχι το πλαισίο ανάγνωσης. (Εικόνα 2)<sup>(10)</sup>.

Παρόλο που η πρωταρχική αιτία της DMD είναι η απουσία της δυστροφίνης, οι μηχανισμοί που οδηγούν

**Εικόνα 2.** Σχηματική αναπαράσταση του αποτελέσματος της διαγραφής διαφορετικών εξονίων του γονιδίου της δυστροφίνης (A). Η διαγραφή του εξονίου 4 (B) και των εξονίων 7-11 (C) διατηρούν το πλαίσιο ανάγνωσης (in-frame mutations). Η διαγραφή του εξονίου 7 (D) οδηγεί σε αλλοίωση του πλαισίου ανάγνωσης (out-of-frame mutation)<sup>(10)</sup>



σε εκφύλιση των μυών και αντικατάστασή τους από ινοβλιώδη ιστό είναι περίπλοκοι. Η δυστροφίνη έχει βασικό δομικό ρόλο και η απουσία της επηρεάζει την ορθή έκφραση και λειτουργία του DGC. Το DGC είναι υπεύθυνο για την ορθή λειτουργία του σκελετικού μύος και την ακεραιότητα του σαρκειλήμματος, συνεπώς η μειωμένη έκφρασή του καθιστά τις μυϊκές ίνες λιγότερο ανθεκτικές σε μηχανικό στρες και επιρρεπείς σε τραυματισμούς<sup>(11)</sup>. Εξαιτίας της επηρεασμένης ακεραιότητας του σαρκειλήμματος υπάρχει παθολογική είσοδος ιόντων ασβεστίου στο σαρκόπλάσμα, η οποία έχει τοξική επίδραση στην έκφραση των μιτοχονδριακών γονιδίων. Συνεπώς, επηρεάζεται η παραγωγή ενέργειας των μυϊκών κυττάρων<sup>(12)</sup>.

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι στη DMD εκφράζονται αυξημένα επίπεδα καβεολίνης-3 και αυτό μπορεί να είναι μία επιπλέον ερμηνεία για την αυξημένη διαπερατότητα του σαρκειλήμματος. Η καβεολίνη-3 είναι δομική πρωτεΐνη των κυστιδίων καβεολίνης, όπου βρίσκονται πολλοί διάυλοι ιόντων και άλλες πρωτεΐνες. Επομένως, η υπερέκφραση της καβεολίνης-3 μπορεί να οδηγεί σε παθολογική λειτουργία των διαύλων ιόντων που βρίσκονται στα κυστίδια, συμπεριλαμβανομένων διαύλων ασβεστίου<sup>(13)</sup>.

Πέρα από το δομικό ρόλο, η δυστροφίνη έχει κρίσιμο ρόλο σε σηματοδοτικά μονοπάτια (signalling pathways). Η νευρωνική συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (neuronal Nitric Oxide Synthase, nNOS) είναι συστατικό του DGC και η δυστροφίνη εμπλέκεται στη ρύθμισή της. Σε φυσιολογικούς μύς, η nNOS ενεργοποιείται κατά τη σύσπαση και παράγει NO, επιτρέποντας την επαρκή αιματική ροή. Ωστόσο, στη DMD, εξαιτίας της έλλειψης δυστροφίνης, η nNOS δεν εκφράζεται ορθά και δυσλειτουργεί. Επομένως, δε συμβαίνει αντισταθμιστική αγγειοδιαστολή και ακολουθεί μυϊκή ισχαιμία και καταστροφή<sup>(14)</sup>.

Στη DMD έχει βρεθεί αυξημένη παραγωγή δραστι-

κών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) οι οποίες σηματοδοτούν φλεγμονώδεις διεργασίες, ενεργοποιώντας τον πυρηνικό παράγοντα κΒ (nuclear factor-κΒ, NF-κΒ). Ο NF-κΒ επάγει μοριακούς καταρράκτες οι οποίοι οδηγούν σε φλεγμονή, ίνωση και ατροφία, διεργασίες αξιοσημείωτες στα τελικά στάδια της νόσου<sup>(15)</sup>.

Τέλος, εξαιτίας της αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου ενεργοποιούνται και υπερεκφράζονται πρωτεολυτικά ένζυμα, στα οποία περιλαμβάνονται οι καλπαΐνες (calpains). Αυτό οδηγεί σε πρωτεολυτικούς καταρράκτες με συνέπεια τη νέκρωση των μυϊκών κυττάρων<sup>(16)</sup>.

## Τεχνικές τροποποίησης γονιδίων

### Καταστολή αντινοσηματικών (nonsense) βουκλεοτιδίων

Όπως προαναφέρθηκε, περίπου 10% των ασθενών με DMD έχουν αντινοσηματικές μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης, οι οποίες καταλήγουν σε πρώιμο κωδικόνιο λήξης. Σε αυτή την υποομάδα ασθενών μπορεί να γίνει αξιοποίηση της ιδιότητας της γενταμικίνης, ενός αντιβιοτικού που ανήκει στην ομάδα των αμινογλυκοσιδών, να καταστέλλει τα κωδικόνια λήξης, επιτρέποντας στα ριβοσώματα να συνεχίσουν τη μετάφραση<sup>(17)</sup>.

Όταν η γενταμικίνη χορηγήθηκε σε *mdx* επίμυες, ένα ζωικό μοντέλο για τη μελέτη της DMD το οποίο έχει μία σημειακή μετάλλαξη που οδηγεί σε ένα πρώιμο κωδικόνιο λήξης στο γονίδιο της δυστροφίνης, έγινε επαγωγή της έκφρασης της δυστροφίνης. Εκτιμήθηκε ότι τα επίπεδα της δυστροφίνης στο μυϊκό ιστό των *mdx* επίμυων που έλαβαν γενταμικίνη ήταν έως 20% των αντίστοιχων στον υγιή μυϊκό ιστό<sup>(18)</sup>.

Σε μία κλινική μελέτη<sup>(19)</sup> βρέθηκε ότι μετά από χορήγηση γενταμικίνης για διάστημα έξι μηνών σε 12 ασθενείς με DMD, τα επίπεδα δυστροφίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένα ( $p = 0.027$ ) σε τρεις ασθενείς, όπως μετρήθηκαν με μεθόδους ανοσοφθορισμού και Western Blot ανάλυση στη βιοψία μύος, πριν και μετά την παρέμβαση. Τα υψηλότερα εξ αυτών προσέγγιζαν το 15% των φυσιολογικών επιπέδων δυστροφίνης στον υγιή μυϊκό ιστό. Ωστόσο, σε έναν ασθενή ανιχνεύτηκε T-λεμφοκυτταρική αντίδραση εναντίον ενός επίτοπου της δυστροφίνης. Τα ανωτέρω αποτελέσματα είναι συμβατά με τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων που είχαν προηγηθεί στους *mdx* επίμυες, ωστόσο λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στους οποίους παρατηρήθηκε αύξηση της δυστροφίνης, καθώς και των δυνητικών παρενεργειών της γενταμικίνης (νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα), έγιναν προσπάθειες για την ανάπτυξη άλλων μορίων με παρόμοιες ιδιότητες.

Το PTC124 είναι ένα μόριο το οποίο έχει παρόμοια λειτουργία με τη γενταμικίνη και επάγει τη μετάφραση των πρώιμων κωδικονίων λήξης. Σε μυϊκό ιστό

*mdx* επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε η χημική ουσία PTC124 βρέθηκε επαγωγή της έκφρασης δυστροφίνης. Επιπλέον, ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα γ-σαρκογλυκάνης, εύρημα συμβατό με παραγωγή δυστροφίνης και σταθεροποίηση του DGC<sup>(20)</sup>.

Ακολούθησε μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με το εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη, στην οποία το φάρμακο ataluren (PTC124) ή placebo χορηγήθηκε σε 174 αγόρια με DMD για 48 εβδομάδες<sup>(21)</sup>. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στην απόσταση βάδισης στα έξι λεπτά (6-Minute Walk Distance, 6MWD). Υπολογίστηκε ότι σε μία υποομάδα ασθενών που έλαβαν το ataluren υπήρξε βελτίωση στο 6MWD σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Μία μελέτη φάσης III για το ataluren που θα αξιολογήσει τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά του και θα παρέχει περισσότερες πληροφορίες για το κλινικό όφελός του είναι στην παρούσα φάση σε εξέλιξη. (NCT02090959) Αυτή τη στιγμή το φάρμακο έχει λάβει προσωρινή έγκριση για χορήγηση σε επιλεγμένους ασθενείς άνω των πέντε ετών σε κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης με την εμπορική ονομασία Translarna™.

Έχουν σχεδιαστεί και άλλοι παράγοντες για καταστολή αντιγονοματικών νουκλεοτιδίων. Στην παρούσα φάση βρίσκεται σε εξέλιξη μία μελέτη φάσης II του παράγοντα Arbekacin Sulfate (NPC-14) (NCT01918384).

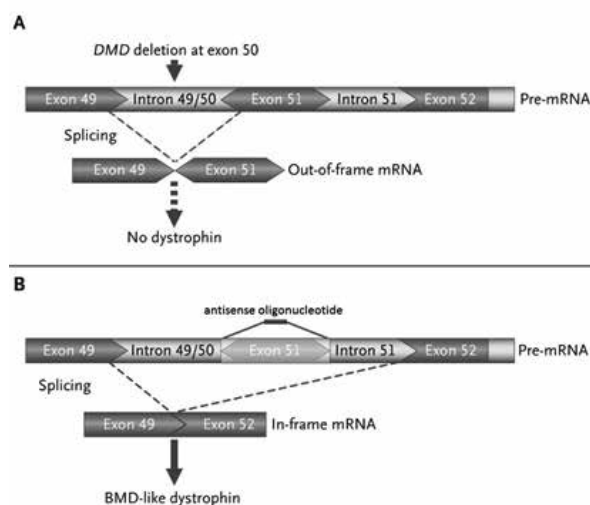
### Παράκαμψη Εξονίων (Exon Skipping)

Η παράκαμψη εξονίων είναι μία πολύ υποσχόμενη μέθοδος για τη θεραπευτική προσέγγιση της DMD. Η βασική αρχή της μεθόδου είναι η αποκατάσταση του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης του γονιδίου της δυστροφίνης και στηρίζεται σε αλληλοουσιότητες ολιγονουκλεοτιδίων (antisense oligonucleotides, AONs) οι οποίες είναι χημικώς συντιθέμενα DNA ή RNA μόρια, σχεδιασμένα προκειμένου να προσδένονται σε συμπληρωματική αλληλοουσιότητα του mRNA. Με αυτό τον τρόπο, συγκεκριμένα εξόνια δε συμπεριλαμβάνονται στο ώριμο mRNA και ο γενετικός κώδικας επανέρχεται εντός πλαισίου, παράγοντας μία βραχύτερη αλλά ωστόσο μερικώς λειτουργική δυστροφίνη, παρόμοια με εκείνη η οποία απαντάται στη BMD<sup>(22)</sup> (Εικόνα 3).

Η παράκαμψη εξονίων είναι μία θεραπευτική προσέγγιση ειδική για κάθε μετάλλαξη, διότι υπάρχουν πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες απαιτούν στόχευση διαφορετικών εξονίων. Οι Bladen et al.<sup>(8)</sup> υπολόγισαν ότι το 55% των συνολικών μεταλλάξεων και το 80% των διαγραφών θα μπορούσαν θεωρητικά να αντιμετωπιστούν με παράκαμψη εξονίων. Οι αρχικές κλινικές μελέτες στόχευσαν την παράκαμψη του εξονίου 51, καθώς αφορά ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με DMD.

Μετά από θετικά αποτελέσματα μελετών παράκαμψης εξονίων σε *mdx* επίμυες, σχεδιάστηκε μία κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν τέσσερα αγόρια με

**Εικόνα 3.** Σχηματική αναπαράσταση της παράκαμψης εξονίων, σε έναν ασθενή με DMD που έχει διαγραφή του εξονίου 50. (α) Η απουσία του εξονίου 50 οδηγεί σε δημιουργία ενός mRNA, το οποίο οδηγεί σε κωδικόνιο λήξης στο εξόνιο 51. (β) Μία αλληλοουσιότητα ολιγονουκλεοτιδίων συνδέεται στο εξόνιο 51 και το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης αποκαθίσταται, επιτρέποντας τη σύνθεση μίας μερικώς λειτουργικής δυστροφίνης<sup>(23)</sup>



DMD, τα οποία είχαν διαγραφές οι οποίες θα μπορούσαν να επιδιορθωθούν με παράκαμψη του εξονίου 51. Κάθε ασθενής έλαβε μία ενδομυϊκή ένεση της ουσίας PRO051 στον πρόσθιο κνημιαίο μυ, η οποία είναι ένα AON συμπληρωματικό μίας αλληλοουσιότητας νουκλεοτιδίων του εξονίου 51. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Έπειτα από 28 ημέρες έγινε βιοψία μύος και με τεχνικές αναστροφής PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR), ανοσοφθορισμού και Western Blot ανάλυση βρέθηκε ότι έγινε επαγωγή της έκφρασης δυστροφίνης στον πρόσθιο κνημιαίο μυ<sup>(23)</sup>.

Έπειτα από αυτά τα αποτελέσματα οι Goemans et al.<sup>(24)</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης φάσης II, στην οποία η ουσία PRO051 χορηγήθηκε υποδορίως σε 12 αγόρια με DMD. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη έκφραση δυστροφίνης στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ μετά από τρίμηνη επέκταση της θεραπευτικής παρέμβασης παρατηρήθηκε ικανοποιητική βελτίωση στο 6MWD.

Ωστόσο, μία μεγαλύτερη, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με το εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III στην οποία συμμετείχαν 186 αγόρια με DMD δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική υπεροχή στις λειτουργικές δοκιμασίες στους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο drisapersen (PRO051), σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν placebo<sup>(25)</sup>. Το 2018 ανεστάλη η περαιτέρω ανάπτυξη του drisapersen.

Τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης στην οποία συμμετείχαν επτά ασθενείς με DMD δημοσιεύτηκαν

το 2009<sup>(26)</sup>. Το μόριο AVI-4658, το οποίο είναι ένα AON που στοχεύει το εξόνιο 51, χορηγήθηκε ενδομυϊκώς στους ασθενείς και ελήφθησαν βιοψίες τέσσερις εβδομάδες αργότερα. Δεν παρατηρήθηκαν ανοσοολογικές αντιδράσεις έναντι της δυστροφίνης, ούτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έκφραση της δυστροφίνης ήταν ικανοποιητική και βρέθηκε αυξημένη στην κοόρτη στην οποία χορηγήθηκε υψηλότερη δόση AVI-4658. Η μέση έκφραση της δυστροφίνης στους μυς των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε AVI-4658 ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με εκείνη των μυών στους οποίους χορηγήθηκε placebo, όπως μετρήθηκε με μία μέθοδο ποσοτικής ανοσοϊστοχημείας. Επιπλέον, σε μία μελέτη που ακολούθησε παρατηρήθηκε ότι τέσσερις από τους προηγούμενους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν την υψηλότερη δόση του AVI-4658, είχαν αυξημένα επίπεδα έκφρασης των συστατικών του DGC, το οποίο είναι ένδειξη ότι η νεο-εκφραζόμενη δυστροφίνη είναι λειτουργική και μπορεί να αποκαταστήσει το DGC<sup>(27)</sup>.

Τα θετικά αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης οδήγησαν σε μία κλινική μελέτη φάσης II<sup>(28)</sup> στην οποία συμμετείχαν 19 ασθενείς με DMD στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως AVI-4658. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έκφραση της δυστροφίνης ήταν δοσοεξαρτώμενη και επτά ασθενείς, οι οποίοι ανήκαν στις κοόρτες που έλαβαν τις υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου, ανταποκρίθηκαν στην αγωγή. Η μέση έκφραση της δυστροφίνης, η οποία εκτιμήθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και Western Blot ανάλυση, κυμαινόταν μεταξύ 8.9% και 16.4% εκείνης των υγιών ιστών που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Επιπλέον, οι ασθενείς με την υψηλότερη έκφραση δυστροφίνης είχαν αποκατάσταση συστατικών του DGC στο σαρκείλλημα.

Το 2013 οι Mendell et al. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα μίας διπλής τυφλής, ελεγχόμενης με placebo μελέτης του eteplirsen (AVI-4658) στην οποία συμμετείχαν 12 ασθενείς. Βρέθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της έκφρασης δυστροφίνης ( $p \leq 0.002$ ) στους ασθενείς που έλαβαν eteplirsen σε σχέση με εκείνους που έλαβαν placebo, με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας και ανοσοφθορισμού. Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική υπεροχή στις λειτουργικές δοκιμασίες (6MWD) ( $p \leq 0.001$ ) στους ασθενείς που έλαβαν eteplirsen σε σύγκριση με το placebo<sup>(29)</sup>. Το 2016 το eteplirsen έλαβε προσωρινή έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία των ασθενών με DMD που έχουν μετάλλαξη δυνητικά επιδιορθώσιμη με παράκαμψη του εξονίου 51 και κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Exondys 51<sup>TM</sup>. Ωστόσο, πολύ πρόσφατα (Μάιος 2018) ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) δεν έδωσε έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου και πρόκειται να γίνουν περαιτέρω αξιολογήσεις. Στην παρούσα φάση μία μεγάλη επιβεβαιωτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του eteplirsen βρίσκεται σε εξέλιξη (NCT02255552).

Εκτός από το εξόνιο 51, υπολογίζεται ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών με DMD έχουν μεταλλάξεις που θα μπορούσαν να επιδιορθωθούν με στόχευση του εξονίου 53. Πολύ πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία μελέτη φάσης I, στην οποία συμμετείχαν 10 ασθενείς με DMD με μεταλλάξεις επιδιορθώμενες με στόχευση του εξονίου 53. Χορηγήθηκε το μόριο NS-065/NCNP-01 το οποίο είναι ένα AON που σχεδιάστηκε για να επάγει παράκαμψη του εξονίου 53. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ στη βιοψία μυός παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης δυστροφίνης στην πλειοψηφία των ασθενών<sup>(30)</sup>. Μία μελέτη φάσης II για το ανωτέρω φάρμακο βρίσκεται σε εξέλιξη (NCT03167255).

### Γονιδιακή θεραπεία (Viral-mediated gene therapy)

Ο στόχος της γονιδιακής θεραπείας στη DMD είναι η χορήγηση ενός λειτουργικού αντίγραφου του γονιδίου της δυστροφίνης, ώστε να αποκατασταθεί η μυϊκή λειτουργία. Παρόλο που η γενική ιδέα της γονιδιακής θεραπείας μοιάζει απλή, υπάρχουν διάφορα εμπόδια τα οποία περιπλέκουν την εφαρμογή της. Ένα εξ αυτών είναι το μεγάλο μέγεθος του γονιδίου της δυστροφίνης, το οποίο καθιστά δύσκολους τους χειρισμούς του<sup>(31)</sup>.

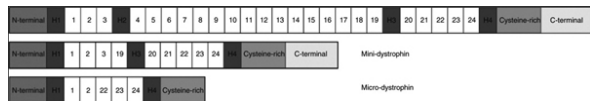
Η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με BMD έχουν ηπιότερη μορφή της νόσου οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η δυστροφίνη τους διατηρεί σημαντικό βαθμό λειτουργικότητας, παρόλο που είναι βραχύτερη. Είναι αξιοσημείωτη η αναφορά στη βιβλιογραφία ενός ασθενούς με BMD με διαγραφή ενός κεντρικού τμήματος του γονιδίου της δυστροφίνης. Η απύσχα περιοχή περιελάμβανε περίπου το ήμισυ της κωδικοποιούμενης πληροφορίας. Εντούτοις, ο ασθενής ήταν ακόμα περιπατητικός στην ηλικία των 61 ετών<sup>(32)</sup>.

Για το λόγο αυτό, έγιναν χειρισμοί στο γονίδιο της δυστροφίνης και κατασκευάστηκε cDNA δυστροφίνης πλήρους μήκους, που περιελάμβανε μόνο τις κωδικοποιούμενες περιοχές του γονιδίου. Επιπλέον, σχεδιάστηκαν γονίδια μινι-δυστροφίνης και μικρο-δυστροφίνης, τα οποία είναι βραχύτερα παραλλαγές του γονιδίου της δυστροφίνης (Εικόνα 4). Ο χειρισμός τους είναι ευκολότερος και είναι συμβατά με τη χωρητική ικανότητα των ιών φορέων<sup>(33)</sup>.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα αφορά θέματα ασφάλειας, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις οι ιοί φορείς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανοσοολογικές αντιδράσεις. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν κυκλοφορούντα αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον του ιού φορέα και αποτρέπουν τη διαμόρφωση ή το εισαχθέν γονίδιο μπορεί να κινητοποιήσει ανοσοολογικούς μηχανισμούς που θα οδηγήσουν στην καταστροφή των μυϊκών κυττάρων<sup>(31)</sup>.

Αρχικά, ο αδενοϊός θεωρήθηκε ο πλέον κατάλληλος φορέας για τη γονιδιακή θεραπεία της DMD λόγω της μεγάλης χωρητικότητας του ικανότητας. Ωστόσο, αποδείχτηκε ότι ήταν ανοσογενετικός και αντισώματα

**Εικόνα 4.** Το cDNA της δυστροφίνης πλήρους μήκους και βραχύτερες παραλλαγές μινι-δυστροφίνης και μικρο-δυστροφίνης<sup>(7)</sup>



έναντι του καψιδίου του αδενοϊού είναι πολύ κοινά στους ανθρώπους<sup>(34)</sup>.

Ακολουθώς χρησιμοποιήθηκε ένας ιός της οικογένειας των παρβοϊών, ο ιός που σχετίζεται με αδενοϊό (adeno-associated virus, AAV), ο οποίος είναι ένας μικρός, μη παθογόνος, DNA παρβοϊός μονής έλικας<sup>(34)</sup>. Οι Wang et al. κατασκεύασαν γονίδια μινι-δυστροφίνης που ενσωματώθηκαν μέσα σε AAV φορείς, οι οποίοι χορηγήθηκαν ενδομυϊκώς σε *mdx* επίμους. Δύο από τα γονίδια μινι-δυστροφίνης πέτυχαν αποτελεσματική και μακροχρόνια έκφραση στην πλειοψηφία των μυοϊνιδίων των μυών που στοχεύτηκαν και υπήρξε ένδειξη της αποκατάστασης των συστατικών του DGC. Επιπλέον, δεν ανιχνεύτηκε ανοσολογική αντίδραση έναντι των μυοϊνιδίων<sup>(35)</sup>.

Στη συνέχεια, δημοσιεύτηκαν μελέτες που έγιναν σε πειραματικά μοντέλα μεγαλύτερων ζώων. Σε μία μελέτη, ένας AAV8 φορέας που μετέφερε ένα γονίδιο μικρο-δυστροφίνης χορηγήθηκε ενδομυϊκώς σε πρωτεύοντα. Η γονιδιακή έκφραση ήταν αποτελεσματική και σταθερή. Ακολουθώς, το διαγονίδιο χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, ωστόσο η αποτελεσματικότητα της δι-αμόλυνσης επηρεαζόταν από την παρουσία αντισωμάτων έναντι του AAV8. Ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερη στα ζώα χωρίς προϋπάρχοντα αντισώματα σε σύγκριση με εκείνα με θετικό τίτλο αντισωμάτων. Ανοσολογική αντίδραση έναντι της μικρο-δυστροφίνης ή του φορέα δεν ανιχνεύτηκε<sup>(36)</sup>.

Σε μία πρόσφατη κλινική μελέτη<sup>(37)</sup> όπου συμμετείχαν έξι ασθενείς με DMD, ένας rAAV (recombinant AAV) φορέας που μετέφερε ένα γονίδιο μινι-δυστροφίνης χορηγήθηκε ενδομυϊκώς. Σε μερικούς ασθενείς μετά τη θεραπεία ανιχνεύτηκαν T-λεμφοκύτταρα που στόχευαν επιτόπους δυστροφίνης, ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε ανιχνεύσιμη έκφραση δυστροφίνης στη βιοψία μυός, εύρημα που είναι ένδειξη αποτελεσματικής μεταφοράς του γονιδίου. Επιπλέον, T-λεμφοκύτταρα είχαν ανιχνευτεί σε δύο ασθενείς πριν τη χορήγηση του θεραπευτικού γονιδίου, εύρημα που υποδηλώνει ότι η T-λεμφοκυτταρική ανοσία μπορεί να αποτρέψει την επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας, συνεπώς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Για την παράκαμψη εξονίων μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ιοί φορείς. Αυτή η προσέγγιση έγινε σε μία μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα ζωικό μοντέλο κυνοειδών (Golden Retriever Model of DMD, GRMD). Χορηγήθηκε ενδοκαρδιακώς ένας rAAV6 φορέας που έφερε ένα μικρό πυρηνικό RNA με μία αλληλουχία σχεδιασμένη ώστε να επάγει παράκαμψη

εξονίων και να υποκαθιστά το πλαίσιο ανάγνωσης της δυστροφίνης. Παρατηρήθηκε αποκατάσταση της έκφρασης της δυστροφίνης του καρδιακού μυός 13 μήνες μετά τη θεραπεία και η καρδιακή λειτουργία ελέγχθηκε βελτιωμένη με απεικονιστικές μεθόδους<sup>(38)</sup>.

Επιπλέον, πρόσφατα αναπτύχθηκε μία πρωτοποριακή μέθοδος για τη χορήγηση ολόκληρης της κωδικοποιούσας αλληλουχίας του γονιδίου της δυστροφίνης, το οποίο περιέχει δομές κρίσιμες για τη σωστή λειτουργικότητα της πρωτεΐνης και επομένως για την ακεραιότητα του σαρκεϊλήματος. Χρησιμοποιήθηκε ένα τριπλό σύστημα ανεξάρτητων AAV φορέων το οποίο φέρει «εν σειρά» όλες τις αλληλουχίες εξονίων του γονιδίου, επιτρέποντας την έκφραση ακέραιας της πρωτεΐνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα, παρακάμπτοντας το εμπόδιο του μεγάλου μεγέθους του γονιδίου της δυστροφίνης<sup>(39)</sup>.

Τέλος, ένα πολύ υποσχόμενο εργαλείο για τη γονιδιακή θεραπεία της DMD είναι η τεχνολογία CRISPR/Cas. Τα CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), τα οποία είναι DNA αλληλουχίες, καθώς και οι σχετιζόμενες με αυτά πρωτεΐνες Cas (CRISPR associated proteins, Cas) είναι βασικά στοιχεία της ανοσίας των βακτηρίων ενάντια στους ιούς και τα πλάσμιδια. Το CRISPR/Cas σύστημα επάγει δι-αμεσολαβούμενη από RNA στόχευση συγκεκριμένων αλληλουχιών εξωγενών νουκλεϊκών οξέων<sup>(40)</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Bengtsson et al.<sup>(41)</sup> χρησιμοποίησαν AAV φορείς προκειμένου να τροποποιήσουν συγκεκριμένες αλληλουχίες του γονιδίου της δυστροφίνης σε *mdx*<sup>4cv</sup> επίμους με την τεχνολογία CRISPR/Cas9. Η γονιδιακή τροποποίηση που επετεύχθη μέσω του συστήματος CRISPR/Cas9 ήταν αποτελεσματική στο να επάγει την έκφραση δυστροφίνης στο μυϊκό ιστό των *mdx*<sup>4cv</sup> επίμους. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενθαρρυντικά για την περαιτέρω ανάπτυξη ερευνητικών προσεγγίσεων βάσει αυτής της τεχνολογίας.

### Στρατηγικές τροποποίησης της έκφρασης ουτροφίνης

Η ουτροφίνη (utrophin) είναι μία πρωτεΐνη η οποία έχει πολλές ομοιότητες στη δομή της με τη δυστροφίνη. Εκφράζεται στο σαρκεϊλήμα των μυϊκών βλαστικών κυττάρων και προοδευτικά αντικαθίσταται από δυστροφίνη<sup>(42)</sup>. Σε μία μελέτη βιοψίας μυός ασθενών με DMD στους οποίους η δυστροφίνη δεν εκφράζεται, παρατηρήθηκε υπερέκφραση της ουτροφίνης, ενδεικτικό της ικανότητας της ουτροφίνης να υποκαθιστά μερικώς τη λειτουργικότητα της δυστροφίνης<sup>(43)</sup>.

Συνεπώς, μία θεραπευτική προσέγγιση για τη DMD θα ήταν η ενίσχυση της έκφρασης του γονιδίου της ουτροφίνης. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση της μυϊκής συστατικότητας και πτώση των επιπέδων της CK ορού στους *mdx* επίμους στους οποίους χορηγήθηκε για έξι εβδομάδες ενδοπεριτοναϊκώς ουτροφίνη συντηγμένη με το πεπτίδιο TAT, το οποίο διευκολύνει

την είσοδο της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης στα μυϊκά κύτταρα<sup>(44)</sup>. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι είναι εφικτή η αναπλήρωση της έλλειψης δυστροφίνης με άμεση αντικατάστασή της από ουτροφίνη σε *mdx* επίμυες.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης φάσης I στην οποία συμμετείχαν 12 ασθενείς με DMD. Χορηγήθηκε η ουσία SMT C1100, η οποία είναι τροποποιητής της έκφρασης ουτροφίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>(45)</sup>. Μία κλινική μελέτη φάσης II, η οποία θα αξιολογήσει τη δραστηριότητα και την ασφάλεια του SMT C1100, βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη. (NCT02858362)

### Συζήτηση και συμπεράσματα

Η DMD είναι ένα θανατηφόρο γενετικό νόσημα. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της δυστροφίνης εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους του, το οποίο το καθιστά επιρρεπές σε μεταλλάξεις.

Οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν σε μυϊκή εκφύλιση είναι περίπλοκοι. Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό να αποσαφηνιστούν, καθώς αυτό μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη θεραπειών οι οποίες στοχεύουν συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια<sup>(46)</sup>.

Η θεραπεία καταστολής αντινοσηματικών νουκλεοτιδίων μπορεί να εφαρμοστεί σε μία μειοψηφία ασθενών οι οποίοι έχουν αντινοσηματικές μεταλλάξεις. Από την άλλη, η παράκαμψη εξονίων είναι μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, η οποία θεωρητικά μετατρέπει τη DMD σε BMD. Ο τύπος της μετάλλαξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να γίνει σχεδιασμός των κατάλληλων AONs, συνεπώς η ακριβής γενετική διάγνωση είναι επιβεβλημένη. Εξαιτίας των πολλών διαφορετικών μεταλλάξεων που ανιχνεύονται στους ασθενείς με DMD πρέπει να σχεδιαστούν πολλές AONs αλληλοεξαιρούμενες, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να θεραπευτούν όλοι οι ασθενείς, ακόμα και με εξατομικευμένες θεραπείες, στην περίπτωση σπάνιων μεταλλάξεων<sup>(47)</sup>.

Σε αντίθεση με την παράκαμψη εξονίων, η γονιδιακή θεραπεία για τη DMD είναι ανεξάρτητη του τύπου της μετάλλαξης και θεωρητικά μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους ασθενείς με DMD<sup>(48)</sup>. Βασικοί προβληματισμοί είναι οι ανοσοολογικές αντιδράσεις εναντίον των ιών φορέων και των διαγονιδιακών προϊόντων τα οποία εισάγονται στον οργανισμό.

Οι μυϊκοί ιστός είναι ο μεγαλύτερος στον ανθρώπινο οργανισμό και είναι βασικό οποιαδήποτε θεραπεία να στοχεύει όλους τους μυς, συμπεριλαμβανομένων και των αναπνευστικών μυών. Εκτός από το σκελετικό μυ, η δυστροφίνη ανευρίσκεται και στον καρδιακό μυ. Η καρδιομυοπάθεια είναι μία από τις βασικές αιτίες θανάτου των ασθενών με DMD. Μία σημαντική πρόκληση θα ήταν η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν τον καρδιακό μυ εξίσου αποτελεσματικά με το σκελετικό μυ<sup>(49)</sup>.

Συμπερασματικά, οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στη DMD είναι περίπλοκοι. Παρόλο που οι υποστηρικτικές παρεμβάσεις έχουν επιτύχει παράταση της επιβίωσης και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, είναι σημαντικό να βρεθεί μία αποτελεσματική θεραπεία για αυτή τη συνηθισμένη παιδιατρική πάθηση. Παρόλο που ακόμα υπάρχουν πολλά εμπόδια, οι τρέχουσες εξελίξεις και οι κλινικές μελέτες δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

### Βιβλιογραφία

1. Verma, S., Y. Anziska, et al. (2010). «Review of Duchenne muscular dystrophy (DMD) for the pediatricians in the community. [Review]». *Clinical Pediatrics* 49(11): 1011-1017.
2. Mah, J.K., L. Korngut, et al. (2014). «A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy». *Neuromuscul Disord.* 24(6):482-91
3. Muntoni, F., S. Torelli, et al. (2003). «Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. [Review] [149 refs]». *Lancet Neurology* 2(12): 731-740.
4. Hoogerwaard, E.M., E. Bakker, et al. (1999). «Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study». *Lancet* 353(9170):2116-9.
5. Lee, S.H., J.H. Lee, et al. (2015). «Clinical and Genetic Characterization of Female Dystrophinopathy». *J Clin Neurol.* 11(3):248-51
6. Davies, K. E. and K. J. Nowak (2006). «Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. [Review] [134 refs]». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7(10): 762-773.
7. Pichavant, C., A. Aartsma-Rus, et al. (2011). «Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. [Review]». *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy* 19(5): 830-840.
8. Bladen, C.L., D. Salgado, et al. (2015). «The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations». *Hum Mutat.* 36(4):395-402
9. Monaco, A. P., C. J. Bertelson, et al. (1988). «An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus». *Genomics* 2(1): 90-95.
10. Muntoni, F., S. Torelli, et al. (2003). «Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes». *Lancet Neurol.* 2(12):731-40.
11. Fairclough, R. J., A. Bareja, et al. (2011). «Progress in therapy for Duchenne muscular dystrophy». *Experimental Physiology* 96(11): 1101-1113.
12. Chen, Y. W., P. Zhao, et al. (2000). «Expression profiling in the muscular dystrophies: identifica-



- tion of novel aspects of molecular pathophysiology». *Journal of Cell Biology* 151(6): 1321-1336.
13. Galbiati, F., D. Volonte, et al. (2000). «Transgenic overexpression of caveolin-3 in skeletal muscle fibers induces a Duchenne-like muscular dystrophy phenotype». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(17): 9689-9694.
  14. Lai, Y., G. D. Thomas, et al. (2009). «Dystrophins carrying spectrin-like repeats 16 and 17 anchor nNOS to the sarcolemma and enhance exercise performance in a mouse model of muscular dystrophy». *Journal of Clinical Investigation* 119(3): 624-635.
  15. Kumar, A., Y. Takada, et al. (2004). «Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. [Review] [195 refs]». *Journal of Molecular Medicine* 82(7): 434-448.
  16. Spencer, M. J. and R. L. Mellgren (2002). «Overexpression of a calpastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology». *Human Molecular Genetics* 11(21): 2645-2655.
  17. Aurino, S. and V. Nigro (2006). «Readthrough strategies for stop codons in Duchenne muscular dystrophy. [Review] [45 refs]». *Acta Myologica* 25(1): 5-12.
  18. Barton-Davis, E. R., L. Cordier, et al. (1999). «Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice». *Journal of Clinical Investigation* 104(4): 375-381.
  19. Malik, V., L. R. Rodino-Klapac, et al. (2010). «Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy». *Annals of Neurology* 67(6): 771-780.
  20. Welch, E. M., E. R. Barton, et al. (2007). «PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations». *Nature* 447(7140): 87-91.
  21. Bushby, K., R. Finkel, et al. (2014). «Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy». *Muscle Nerve* 50(4):477-87
  22. Aartsma-Rus, A. and G.-J. B. van Ommen (2009). «Less is more: therapeutic exon skipping for Duchenne muscular dystrophy». *The Lancet Neurology* 8(10): 873-875.
  23. van Deutekom, J. C., A. A. Janson, et al. (2007). «Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051». *New England Journal of Medicine* 357(26): 2677-2686.
  24. Goemans, N., M. Tulinius, et al. (2011). «Systemic Administration of PRO051 in Duchenne's Muscular Dystrophy». *N Engl J Med* 364(16):1513-22.
  25. Goemans, N., E. Mercuri, et al. (2018). «A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy». *Neuromuscul Disord.* 28(1):4-15.
  26. Kinali, M., V. Arechavala-Gomez, et al. (2009). «Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study.[Erratum appears in *Lancet Neurol.* 2009 Dec;8(12):1083]». *Lancet Neurology* 8(10): 918-928.
  27. Cirak, S., L. Feng, et al. (2012). «Restoration of the dystrophin-associated glycoprotein complex after exon skipping therapy in Duchenne muscular dystrophy». *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy* 20(2): 462-467.
  28. Cirak, S., V. Arechavala-Gomez, et al. (2011). «Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study». *Lancet* 378(9791): 595-605.
  29. Mendell, J.R., L.R. Rodino-Klapac, et al. (2013). «Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy». *Ann Neurol.* 74(5):637-47.
  30. Komaki, H., T. Nagata, et al. (2018). «Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy». *Sci Transl Med.* 10(437).
  31. Odom, G. L., G. B. Banks, et al. (2010). «Pre-clinical studies for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. [Review]». *Journal of Child Neurology* 25(9): 1149-1157.
  32. England, S. B., L. V. Nicholson, et al. (1990). «Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin». *Nature* 343(6254): 180-182.
  33. Harper, S. Q., M. A. Hauser, et al. (2002). «Modular flexibility of dystrophin: implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy». *Nature Medicine* 8(3): 253-261.
  34. Rodino-Klapac, L. R., L. G. Chicoine, et al. (2007). «Gene therapy for duchenne muscular dystrophy: expectations and challenges. [Review] [48 refs]». *Archives of Neurology* 64(9): 1236-1241.
  35. Wang, B., J. Li, et al. (2000). «Adeno-associated virus vector carrying human minidystrophin genes effectively ameliorates muscular dystrophy in mdx mouse model». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97(25): 13714-13719.
  36. Rodino-Klapac, L. R., C. L. Montgomery, et al. (2010). «Persistent expression of FLAG-tagged micro dystrophin in nonhuman primates following intramuscular and vascular delivery». *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy* 18(1): 109-117.
  37. Mendell, J. R., K. Campbell, et al. (2010). «Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystro-

- phy». *New England Journal of Medicine* 363(15): 1429-1437.
38. Bish, L. T., M. M. Sleeper, et al. (2012). «Long-term Restoration of Cardiac Dystrophin Expression in Golden Retriever Muscular Dystrophy Following rAAV6-mediated Exon Skipping». *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy* 20(3): 580-589.
  39. Koo, T., L. Popplewell, et al. (2014). «Triple trans-splicing adeno-associated virus vectors capable of transferring the coding sequence for full-length dystrophin protein into dystrophic mice». *Hum Gene Ther* 25(2):98-108.
  40. Barrangou R. (2015). «The roles of CRISPR-Cas systems in adaptive immunity and beyond». *Curr Opin Immunol.* 32:36-41.
  41. Bengtsson, N.E., J.K. Hall, et al. (2017). «Muscle-specific CRISPR/Cas9 dystrophin gene editing ameliorates pathophysiology in a mouse model for Duchenne muscular dystrophy». *Nat Commun.* 8:14454.
  42. Schofield, J., D. Houzelstein, et al. (1993). «Expression of the dystrophin-related protein (utrophin) gene during mouse embryogenesis». *Dev Dyn.* 198(4):254-64.
  43. Mizuno, Y., I. Nonaka, et al. (1993). «Reciprocal expression of dystrophin and utrophin in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients, female DMD-carriers and control subjects». *Journal of the Neurological Sciences* 119(1): 43-52.
  44. Sonnemann, K. J., H. Heun-Johnson, et al. (2009). «Functional substitution by TAT-utrophin in dystrophin-deficient mice». *PLoS Medicine / Public Library of Science* 6(5): 26.
  45. Ricotti, V., S. Spinty, et al. (2016). «Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SMT C1100, a 2-Arylbenzoxazole Utrophin Modulator, following Single- and Multiple-Dose Administration to Pediatric Patients with Duchenne Muscular Dystrophy». *PLoS One* 11(4):e0152840.
  46. Allen, D. G. and N. P. Whitehead (2011). «Duchenne muscular dystrophy-what causes the increased membrane permeability in skeletal muscle? [Review]». *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 43(3): 290-294.
  47. Guglieri, M. and K. Bushby (2010). «Molecular treatments in Duchenne muscular dystrophy. [Review]». *Current Opinion in Pharmacology* 10(3): 331-337.
  48. Goyenvalle, A., J. T. Seto, et al. (2011). «Therapeutic approaches to muscular dystrophy. [Review]». *Human Molecular Genetics* 20(R1): 15.
  49. Spurney, C. F. (2011). «Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions [Review]». *Muscle & Nerve* 44(1): 8-19.

## ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΣΦΑΙΡΙΚΗ ΑΜΝΗΣΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ψυχολιός Κ.<sup>1</sup>, Καργιώτης Ο.<sup>1</sup>, Σαφούρης Α.<sup>1</sup>, Μαγκούφης Γ.<sup>2</sup>, Σταμπουλής Ε.<sup>1</sup>, Τσιβγούλης Γ.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

<sup>2</sup> Τμήμα Επεμβατικής Νευροακτινολογίας, Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Μετροπόλιταν, Πειραιάς

<sup>3</sup> Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

### Περίληψη

Η παροδική σφαιρική αμνησία (ΠΣΑ) είναι μια σπάνια νευρολογική διαταραχή με καλή πρόγνωση που εμφανίζεται κατά κανόνα στις ηλικιακές ομάδες μεταξύ 50 και 70 ετών. Χαρακτηρίζεται από μια αναστρέψιμη εμπροσθόδρομη (και σε μικρότερο βαθμό οπισθόδρομη) αμνησία διάρκειας 2-24 ωρών. Δεν αφήνει κάποια μόνιμη γνωσιακή βλάβη, ενώ η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρή. Η διάγνωση είναι κατεξοχήν κλινική. Παθολογικό εύρημα αποτελεί η παρουσία αλλοίωσης μικρής διαμέτρου και υψηλού σήματος στην ακουθουθία διάχυσης της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, σε περιοχή του κροταφικού λοβού που αντιστοιχεί στα κύτταρα CA1 του ιπποκάμπου. Η αλλοίωση αυτή εμφανίζεται συνήθως μετά από 48-72 ώρες. Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη η παθοφυσιολογία της ΠΣΑ, παρότι έχουν προταθεί αρκετοί εναλλακτικοί μηχανισμοί (ισχαιμικός, επιληπτικός, ημικρανικός, ανεπάρκεια φλεβικού δικτύου, μεταβολικό stress). Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται διεξοδικά τα νεώτερα δεδομένα σε σχέση με την κλινική εικόνα, την επιδημιολογία, την νευροαπεικόνιση και την παθοφυσιολογία της διαταραχής.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Παροδική σφαιρική αμνησία, εμπροσθόδρομη αμνησία, παροδική αμνησία, μαγνητική τομογραφία, ισχαιμία

## TRANSIENT GLOBAL AMNESIA: CURRENT DIAGNOSTIC APPROACH

Psychogios K.<sup>1</sup>, Kargiotis O.<sup>1</sup>, Safouris A.<sup>1</sup>, Magoufis G.<sup>2</sup>, Stamboulis E.<sup>1</sup>, Tsvigoulis G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stroke Unit, Metropolitan Hospital, Pireus, Greece

<sup>2</sup> Neurointerventional Department, Metropolitan Hospital, Pireus, Greece

<sup>3</sup> Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, «Attikon» University Hospital, Athens, Greece

### Abstract

Transient global amnesia (TGA) is a rare neurological disorder, occurring predominantly in patients 50-70 years old. It consists of a reversible anterograde (and to a lesser degree retrograde) amnesia of an abrupt onset, lasting 2-24 hours. It is not associated with any residual cognitive deficit, and the possibility of recurrence is small. The diagnosis is primarily clinical. However, a specific neuroimaging finding is the presence of a small diameter, high signal intensity lesion in the DWI (Diffusion Weighted Imaging) sequence, in a region corresponding to the hippocampal CA1 cells. It is usually detected between 48-72 hours after symptoms onset. The pathophysiology of TGA has not been elucidated, although various alternative mechanisms (ischemic, epileptic, migrainous, venous insufficiency, metabolic stress) have been proposed. The present review summarizes the current literature regarding epidemiology, clinical presentation, neuroimaging findings and pathophysiology of this disorder.

**Key words:** Transient global amnesia, anterograde amnesia, transient amnesia, MRI, ischemia

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παροδική σφαιρική αμνησία (ΠΣΑ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από καθολική (εμπροσθόδρομη και οπισθόδρομη) αμνησία αιφνίδιας έναρξης, και διαρκεί από 2-24 ώρες [1].

Ο Γάλλος ψυχίατρος Raoul Benon (1909) υπήρξε ο πρώτος που περιέγραψε ένα τυπικό επεισόδιο αιφνίδιας αναστρέψιμης διαταραχής μνήμης («Ictus amnésique») σε ασθενή που δεν έπασχε από σύφιλη. Αναφορές σε ασθενείς με σύφιλη υπήρχαν ήδη από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. Η διαταραχή επανήλθε στο προσκήνιο 1956 με μελέτες/σειρές ασθενών από δύο ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών, τους Bender και Guyotat/Carjon [2]. Ο όρος παροδική σφαιρική αμνησία (transient global amnesia) προτάθηκε για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία με τις μελέτες των Fisher και Adams [3,4].

Πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας άρθρα και περιλήψεις που αναζητήσαμε στο Pubmed με τους όρους «transient global amnesia», «transient amnesia» και «transient amnesic syndromes». Συμπεριλήβαμε τα σημαντικά άρθρα ανεξαρτήτως χρονολογίας καθώς και βιβλιογραφικές αναφορές των συγκεκριμένων άρθρων με στόχο να αναλύσουμε διεξοδικά τα νεώτερα δεδομένα σε σχέση με την κλινική εικόνα, την επιδημιολογία, την νευροαπεικόνιση και την παθοφυσιολογία της διαταραχής αυτής.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τα δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες καταδεικνύουν μια ετήσια επίπτωση της ΠΣΑ μεταξύ 3 και 8/100.000 κατοίκους [5-7]. Η ηλικία εμφάνισης κυμαίνεται κατά κανόνα μεταξύ 50 και 70 ετών με ένα μέσο όρο τα 61 με 62 έτη. Είναι πολύ μικρός ο αριθμός των ασθενών με ΠΣΑ, που έχουν περιγραφεί στις ηλικίες κάτω των 40 και άνω των 80 ετών.

Σε ότι αφορά το φύλο φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στην μελέτη των Hodges και Warlow [5] φάνηκε μια επικράτηση των ανδρών. Στην μελέτη 142 ασθενών των Quinette et al. [6] φάνηκε μια μικρή αλληλά όχι στατιστικά σημαντική επικράτηση του γυναικείου φύλου. Ωστόσο στην μετανάλυση με 1333 ασθενείς από περιγραφές περιπτώσεων και σειρές ασθενών, που πραγματοποίησε η ίδια ομάδα ερευνητών, φάνηκε μια μικρή αλληλά όχι στατιστικά σημαντική επικράτηση του γυναικείου φύλου. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν στην μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που έχει περιγραφεί έως σήμερα με 5097 ασθενείς από την Σουηδία [8].

Το ποσοστό υποτροπής κυμαίνεται μεταξύ 2,9% [9] και 23% [10]. Σε μελέτες πριν το 1990 στις οποίες δεν εφαρμόζονταν αυστηρά κλινικά κριτήρια και συμπεριλαμβανόταν και ασθενείς με πιθανά παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ), τα ποσοστά υποτροπής ήταν ακόμη μεγαλύτερα (έως 40%). Σε πρόσφατη προοπτι-

κή μελέτη της Mayo Clinic με το μεγαλύτερο ποσοστό έως σήμερα χρονικό διάστημα προοπτικής παρακολούθησης ασθενών (μέση τιμή 12 έτη), το ποσοστό υποτροπής ήταν 5,4% με μέσο χρόνο εκδήλωσης τα 4 έτη από το αρχικό επεισόδιο [11].

Η συντριπτική πλειονότητα των βιβλιογραφικών δεδομένων δεν αποδεικνύει την αυξημένη παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) στους ασθενείς με ΠΣΑ συγκριτικά με μάρτυρες [6]. Αντιθέτως φαίνεται ότι σε σύγκριση με σταθμισμένους ως προς την ηλικία και το φύλο ασθενείς που έχουν υποστεί παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, η παρουσία αγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι μικρότερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό [12].

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση αφορά τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των ασθενών με ΠΣΑ. Στην μελέτη των Inzitari και συν [13], περιγράφονται φοβικά χαρακτηριστικά στο 82% των ασθενών. Έχει επίσης περιγραφεί πιο συχνή καταθλιπτική συμπτωματολογία και συννοσηρότητα με ψυχικά νοσήματα [14]. Στην μελέτη 142 ασθενών των Quinette και συν. όπου χρησιμοποιήθηκαν αυστηρά κριτήρια (με βάση το DSM-IV) βρέθηκε σε ποσοστό 35% συναισθηματική αστάθεια, επισημαίνοντας την πιθανή ευαισθητότητα των ασθενών με ΠΣΑ σε συνθήκες άγχους.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ΠΣΑ έχει αιφνίδια έναρξη και χαρακτηρίζεται από σοβαρή εμπροσθόδρομη αμνησία με διαταραχή της μακρόχρονης δηλωτικής βιωματικής μνήμης, κάτι που έχει σαν συνέπεια ο ασθενής να αδυνατεί να μαθαίνει και να ανακαλέει νέες πληροφορίες δηλωτικού τύπου (γνώσεις και βιωματικά συμβάντα) [15]. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών παρουσιάζει επιπλέον σε μικρότερο βαθμό διαταραχή οπισθόδρομης αμνησίας με συνέπεια να δυσκολεύονται να ανακαλέσουν πρόσφατα γεγονότα (από μήνες έως χρόνια), που συνέβησαν πριν την έναρξη της ΠΣΑ. Αντιθέτως δεν φαίνεται να επηρεάζονται άλλες μνημονικές λειτουργίες, όπως η βραχύχρονη μνήμη (δυνατότητα να επαναλάβει άμεσα μια πρόταση ή έναν αριθμό), η σημασιολογική δηλωτική μνήμη και η μη δηλωτική μνήμη. Αναφορικά με τις επιτελικές λειτουργίες υπάρχουν αναφορές ότι παραμένουν άθικτες κατά την διάρκεια του επεισοδίου [16] και άλλες μελέτες που δείχνουν ήπια διαταραχή [15,17].

Ο ασθενής με τυπική εικόνα ΠΣΑ δεν παρουσιάζει σύγχυση ή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, έχει επίγνωση της ταυτότητάς του αλλά είναι αποπροσανατολισμένος σε χρόνο και χώρο. Επαναλαμβάνει διαρκώς τις ίδιες ερωτήσεις προς τους οικείους του: «πως βρεθήκαμε εδώ;», «γιατί ήρθαμε εδώ;» κ.λπ. Απουσιάζουν αντικειμενικά νευρολογικά σημεία κατά την εξέταση, ωστόσο ο ασθενής μπορεί να αναφέρει και άλλα συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης, ναυτία/έμετο, παραισθησίες/ψυχρά άκρα, φόβο

επικείμενου θανάτου κ.λπ. [6,18]. Η ακριβής διάρκεια του επεισοδίου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί καθώς αποδράμει σταδιακά. Εξ ορισμού πρέπει να είναι κάτω από 24 ώρες, ενώ αναφέρεται ένας μέσος όρος διάρκειας μεταξύ 4 και 6 ωρών [19]. Σχεδόν πάντα μετά την αποδρομή, παραμένει ένα κενό μνήμης που αφορά τα γεγονότα κατά την διάρκεια του επεισοδίου.

Οι ασθενείς με ΠΣΑ συχνά αναφέρουν περίοδο με έντονη σωματική ή ψυχική καταπόνηση προ του επεισοδίου. Ως εκλητικά συμβάντα έχουν περιγραφεί κοιλύμπι σε κρύο νερό, ζεστό μπάνιο, έντονος σωματικός πόνος, ιατρικές πράξεις (π.χ. αγγειογραφία, εξαγωγή οδόντος), ανακοίνωση δυσάρεστων νέων και μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα (σεξ ή φυσική άσκηση ισοδύναμη με χειρισμό Valsalva π.χ κατάδυση) [6,20].

Συνοψίζοντας τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΣΑ οι Quinette και συν.[6] προτείνουν την κατηγοριοποίησή τους σε 3 μεγάλες υποομάδες: άνδρες στους οποίους ο εκλητικός παράγοντας είναι η έντονη φυσική δραστηριότητα, γυναίκες με ιστορικό άγχους/κατάθλιψης και ψυχοπαιστικούς παράγοντες και νέοι ασθενείς (<56 ετών) ανεξαρτήτως φύλου με ιστορικό ημικρανίας. Με βάση αυτή την ταξινόμηση θεωρούν ότι κάθε υπο-ομάδα σχετίζεται με διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο και κατά συνέπεια η ΠΣΑ μπορεί να αποτελεί την κοινή κλινική εκδήλωση διαφορετικών παθοφυσιολογικών δρόμων.

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΠΣΑ είναι κλινική και βασίζεται στα κριτήρια που προτάθηκαν από τον Carlan [21] και ακολούθως επικυρώθηκαν σε σειρά ασθενών από τους Hodges και Warlow [5]:

- Διαταραχή εμπροσθόδρομης αμνησίας κατά την διάρκεια του επεισοδίου.
- Παρουσία αντικειμενικού μάρτυρα που επιβεβαιώνει την συμπτωματολογία.

- Απουσία διαταραχής του επιπέδου συνείδησης, ο ασθενής διατηρεί επίγνωση της ταυτότητάς του και οι γνωσιακές διαταραχές είναι αυστηρά περιορισμένες στην αμνησία (δηλαδή δεν συνδυάζονται με αφασία, απραξία κ.λπ.).
- Απουσία νευρολογικής σημειολογίας κατά την διάρκεια και μετά το επεισόδιο.
- Απουσία συμπτωμάτων που παραπέμπουν σε πιθανό επιληπτικό επεισόδιο.
- Αποδρομή των συμπτωμάτων εντός 24 ωρών.
- Ο ασθενής δεν έχει υποστεί πρόσφατη κάκωση κεφαλής και δεν έχει ενεργό επιληψία (δηλαδή δεν λαμβάνει αντιεπιληπτική αγωγή και δεν αναφέρει επιληπτική κρίση κατά τα τελευταία 2 έτη).

Η διαφορική διάγνωση της ΠΣΑ περιλαμβάνει κυρίως το ΠΙΕ και την παροδική επιληπτική αμνησία. Παροδική αμνησική διαταραχή σπανίως μπορεί να συμπεριλαμβάνεται στις κλινικές εκδηλώσεις ενός ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [22,23]. Άλλες καταστάσεις που μπορούν να συνδυαστούν με οξεία αμνησική διαταραχή είναι μεταβολικές διαταραχές (υπογλυκαιμία), φαρμακευτικές (βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, αλκοόλη, αντιχολινεργικά, αντικαταθλιπτικά), μετατραυματική αμνησία, οξεία έναρξη ερπητικής ή μεταιχμιακής (θιμβικής) εγκεφαλίτιδας, ψυχογενή αίτια (μετατρεπτική διαταραχή) [24-28]. Από τους Deuschl και Bartsch έχουν προταθεί κάποια πρακτικά σημεία για την διαφορική διάγνωση της ΠΣΑ από καταστάσεις που μπορεί να την μιμηθούν (πίνακας 1) [29].

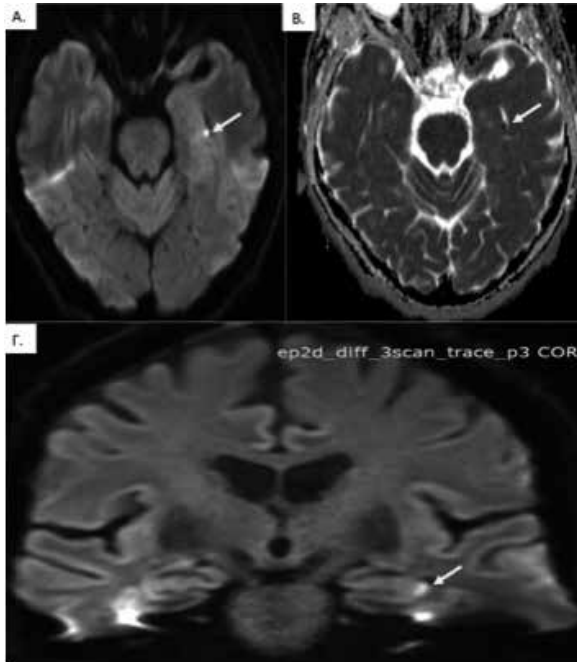
### ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη ότι η ΠΣΑ είναι μια καλήθης αναστρέψιμη διαταραχή στην οποία η απεικόνιση δεν έχει κάποια ιδιαίτερη αξία. Την δεκαετία του 1990 ωστόσο υπήρξαν οι πρώτες αναφορές ασθενών με αλλοιώσεις στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Το 1998 οι Strupp και συν. [30] παρουσίασαν ασθενείς με ΠΣΑ και αλλοιώσεις αυξημένους

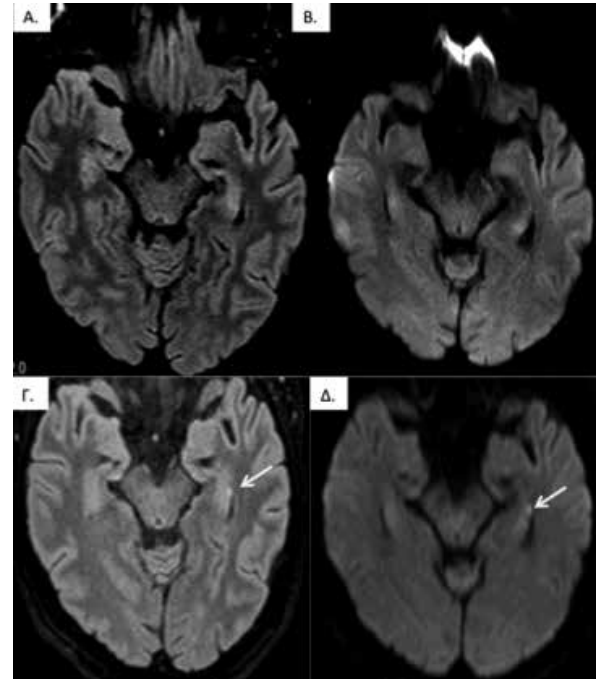
**Πίνακας 1.** Πρακτικός οδηγός για την διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με ΠΣΑ27

<p><b>Σημεία υποστηρικτικά της διάγνωσης:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Σωματική καταπόνηση ή συναισθηματικό στρες προ του επεισοδίου</li> <li>• Αμιγής διαταραχή μνήμης</li> <li>• Ο ασθενής επαναλαμβάνει διαρκώς την ίδια ερώτηση</li> <li>• Ο ασθενής είναι συνεργάσιμος, εκτελεί εντολές, κατονομάζει αντικείμενα</li> </ul>
<p><b>Σημεία εναντίον της διάγνωσης:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενδείξεις υπογλυκαιμίας, κάκωσης κεφαλής, επιληπτικής κρίσης, πρόσφατης αλλαγής φαρμακευτικής αγωγής</li> <li>• Παρουσία επιπρόσθετης νευρολογικής σημειολογίας</li> <li>• Υπνηλία, διέγερση</li> <li>• Ο ασθενής είναι σε θέση να περιγράψει την χρονική εξέλιξη του επεισοδίου καθώς και γεγονότα που συνέβησαν κατά την διάρκειά του</li> <li>• Αμιγής οπισθοδρομική αμνησία</li> <li>• Επαναλαμβανόμενα αμνησικά επεισόδια (&gt;3 ανά έτος)</li> </ul>

**Εικόνα 1Α.** Ασθενής με παροδική σφαιρική αμνησία. Αυξημένο σήμα στην εγκάρσια ακολουθία Diffusion (3T) στην περιοχή του ιπποκάμπου. 1B. Μειωμένο σήμα στην ακολουθία ADC. 1Γ. Το ίδιο εύρημα (αυξημένο σήμα στην ακολουθία διάχυσης) σε στεφανιαία τομή (coronal-DWI), όπου απεικονίζονται καλύτερα οι δομές του ιπποκάμπου.



**Εικόνα 2 Α, Β.** Ασθενής 72 ετών με παροδική σφαιρική αμνησία. Ακολουθίες FLAIR και High Resolution Diffusion χωρίς παθολογικά ευρήματα, κατά την προσέλευση στα ΤΕΠ 4 ώρες μετά την έναρξη του επεισοδίου. Γ,Δ Οι ίδιες ακολουθίες 72 ώρες μετά καταδεικνύουν υψηλό σήμα στον αριστερό ιπποκάμπο.



έντασης σήματος στην περιοχή του ιπποκάμπου στην ακολουθία διάχυσης της μαγνητικής τομογραφίας εγκέφαλου (Diffusion Weighted Imaging, DWI) κατά την οξεία φάση της διαταραχής. Ακολουθώντας υπήρξαν πολλές μελέτες που επιβεβαίωσαν το εύρημα αυτό. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι σε μερικούς ασθενείς με ΠΣΑ αναδεικνύονται αλληιώσεις υψηλού σήματος και πολύ μικρής διαμέτρου (1-5 mm) σε περιοχές του έσω κροταφικού λοβού που αντιστοιχούν στην κατανομή των CA1 νευρώνων του ιπποκάμπου [31-32]. Οι αλληιώσεις αυτές αφορούν αυξημένο σήμα στις ακολουθίες DWI (εικόνα 1) και χαμηλό σήμα στους χάρτες διάχυσης (ακολουθία ADC, Apparent Diffusion Coefficient) και υψηλό σήμα στις ακολουθίες T2 και FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Συχνά οι αλληιώσεις αυτές είναι αμφοτερόπλευρες. Τέτοιες αλληιώσεις αντιστοιχούν σε ανάπτυξη κυτταροτοξικού οιδήματος και δεν είναι πολύ ειδικές γιατί απαντώνται σε διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς: ισχαιμικούς, επιληπτικούς ή φλεγμονώδεις. Με βελτιστοποίηση του πρωτοκόλλου απεικόνισης (High Resolution DWI, 3T MRI) και αύξηση της ευαισθησίας της DWI (b2000/b3000) η ανάδειξη των βλαβών αυτών μπορεί να φτάσει το 90% [33-34].

Αυτό που έχει ιδιαίτερη αξία και πρέπει να τονιστεί είναι ότι σε αντίθεση με το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), οι αλληιώσεις της ΠΣΑ στην

DWI εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό ασθενών κατά τις πρώτες ώρες [35]. Παρουσιάζουν έτσι, ένα ξεχωριστό τύπο διακύμανσης (εικόνα 2): αναδεικνύονται με την μέγιστη πιθανότητα στις 48-72 ώρες και ακολουθώντας εξαφανίζονται χωρίς να αφήνουν υπολειμματική βλάβη μετά από 10-14 ημέρες [31,36,37]. Στους ασθενείς αυτούς ωστόσο αναγνωρίζονται post-mortem περισσότερες και μεγαλύτερες κοιλότητες στην περιοχή Lorente de No του ιπποκάμπου (που αντιστοιχεί στους CA1 νευρώνες) συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Είναι ερώτημα το αν αυτές οι κοιλότητες αποτελούν υπολειμματικές αλληιώσεις ή αν απλά αναδεικνύουν την ευαλωτότητα της περιοχής σε υποξικές ή μεταβολικές διαταραχές [38].

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΠΣΑ παραμένει αινιγματικός. Διαφορετικές υποθέσεις έχουν προταθεί: αρτηριακή ισχαιμία, διαταραχή της φλεβικής ροής, επιληψία και ημικρανία. Πιο πρόσφατα έχει προταθεί ο μηχανισμός του μεταβολικού γλουταμινεργικού stress.

Η ισχαιμία ως πιθανός μηχανισμός, υποστηρίζεται από την αιφνίδια έναρξη της συμπτωματολογίας αλλά και απεικονιστικά από την αύξηση του σήματος στην ακολουθία DWI. Ωστόσο η εξέλιξη της βλάβης στην ΠΣΑ όπως τονίστηκε δεν ακολουθεί την κλασσική

**Πίνακας 2.** Αξιολόγηση της απόφραξης έσω σφαγιτίδας και ανεπάρκειας βαλβίδας της έσω σφαγιτίδος (ΑΒΕΣ) με υπερηχογραφικό έλεγχο εξωκράνιων φλεβών

- Η έλλειψη σήματος Doppler στην έσω σφαγιτίδα μετά από βαθιές εισπνοές είναι διαγνωστική για την απουσία ροής.
- Η ΑΒΕΣ ελέγχεται άμφω μετά από 3 επαναλαμβανόμενους χειρισμούς Valsalva μέγιστης προσπάθειας (διάρκειας  $\geq 5$ sec).
- Η αναστροφή ροής εκτιμάται τόσο κατά την αυτόματη αναπνοή όσο και μετά από χειρισμούς Valsalva.
- Ως σφαγιτιδική παλινδρόμηση ορίζεται η αναστροφή ροής διάρκειας  $>0.88$  sec.

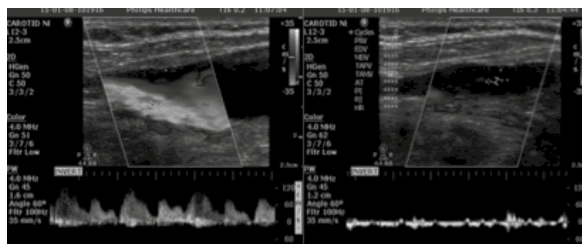
πορεία των ισχαιμικών ΑΕΕ και δεν αφήνει υπολειμματική μόνιμη αλλοίωση [39]. Εξάλλου (παρά τα λίγα δεδομένα) σε μελέτες διαταραχής αιμάτωσης (perfusion) με μαγνητική τομογραφία, δεν έχουν παρατηρηθεί αλληλαγές συμβατές με αυτές που παρατηρούνται στην οξεία ισχαιμία [40]. Από την αρχική μελέτη των Hodges και Warlow αλλά και σε πολλές μελέτες που ακολούθησαν [5, 6, 9, 11], έχει φανεί ότι το επιδημιολογικό προφίλ των ασθενών με ΠΣΑ διαφέρει σημαντικά από τους ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό ημικρανίας αλλά μικρότερο σε ό,τι αφορά κλασσικούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το παλιό ΑΕΕ και η κοιλιακή μαρμαρυγή [41-43]. Τέλος, σε μεγάλη αναδρομική μελέτη [44] φάνηκε ότι ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος για ΑΕΕ δεν αυξάνεται μετά από ένα επεισόδιο ΠΣΑ, αντιθέτως είναι πολύ μικρότερος από ασθενείς-μάρτυρες που είχαν υποστεί παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ.

Ο μηχανισμός της φλεβικής ανεπάρκειας προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Lewis [45]. Η παρατήρηση ότι σε πολλούς ασθενείς με ΠΣΑ προηγείται χειρισμός Valsalva οδήγησε στην ακόλουθη υπόθεση: ένα μικρό επεισόδιο αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης οδηγεί σε παροδική συμφόρηση των φλεβών και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου και ακολούθως ισχαιμία των δομών του έσω κροταφικού λοβού. Απαραίτητη προϋπόθεση για να συμβεί κάτι τέτοιο είναι η ανεπάρκεια των βαλβίδων της έσω σφαγιτίδας (ΑΒΕΣ). Για να υποστηριχτεί επομένως αυτή η υπόθεση θα έπρεπε να αποδειχθεί ο υψηλότερος επιπολασμός της ΑΒΕΣ στους ασθενείς με ΠΣΑ. Πράγματι σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων φάνηκε μια διπλάσια περίπου συχνότητα της ΑΒΕΣ σε ασθενείς με ΠΣΑ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (επίπτωση 73%-81% έναντι 25%-47%) και είναι ακόμη πιο συχνή στην υποομάδα των ασθενών με ΠΣΑ στους οποίους προηγείται χειρισμός Valsalva [46-49]. Οι μελέτες αυτές ωστόσο παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια ως προς την μέθοδο και τα υπερηχογραφικά κριτήρια για την τεκμηρίωση της ΑΒΕΣ. Σε πρόσφατη ελληνική μελέτη με 9 ασθενείς από το Αττικό Νοσοκομείο όπου χρησιμοποιήθηκαν τεκμηριωμένα κριτήρια [50] για τον προσδιορισμό της ΑΒΕΣ (βλέπε πίνακας 2), φάνηκε χαμηλός επιπολασμός της ΑΒΕΣ (33%), ενώ οι ασθενείς με ΑΒΕΣ (εικόνα 3) είχαν μεγαλύτερη διάρκεια του επεισοδίου της ΠΣΑ [51].

Στην μελέτη των Baracchini και συν [52] αξιολογήθηκε όχι μόνο η παρουσία ΑΒΕΣ αλλά και οι ροές των σημαντικών ενδοκράνιων φλεβών που παροχετεύουν τις δομές του ιπποκάμπου: τις φλέβες του Rosenthal, και την φλέβα του Γαληνού. Ενώ φάνηκε εκ νέου η παρουσία ΑΒΕΣ σε ποσοστό 70%, κάτι τέτοιο δεν είχε σαν συνέπεια την διαταραχή της φλεβικής ροής στους ενδοκράνιους κλάδους τόσο προ όσο και κατά την διάρκεια δοκιμασίας Valsalva. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Lochner και συν. [53] που μελέτησαν επιπλέον την μεταβολή στις ενδοκράνιες φλεβικές ροές σε σχέση με την στάση του σώματος. Τα ευρήματα αυτά αμφισβητούν την φλεβική υπόθεση. Επιπλέον η φλεβική υπόθεση δεν μπορεί να ερμηνεύσει επαρκώς κάποιες απλές παρατηρήσεις: γιατί η ΠΣΑ είναι κατά κανόνα ένα μοναδικό επεισόδιο εφ' όρου ζωής σε ασθενείς που έχουν «πάντα» ΑΒΕΣ; Γιατί η ΠΣΑ δεν είναι πιο συχνή σε ασθενείς με αυξημένη ενδοθωρακική φλεβική πίεση όπως είναι οι ασθενείς με οξεία ή χρόνια πνευμονική υπέρταση ή οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια;

Η επιληπτική υπόθεση έχει πρακτικά απορριφθεί στην βιβλιογραφία. Η παροδική επιληπτική αμνησία είναι ένα διαφορετικό φαινόμενο, με διακριτά χαρακτηριστικά, που κυρίως αφορούν την διάρκεια και την επαναληψιμότητα των συμπτωμάτων [54]. Εξάλλου από ετών έχει φανεί ότι η ανάλυση του ΗΕΓ των ασθενών με ΠΣΑ κατά την οξεία φάση αλλά και αργότερα, δεν παρουσιάζει επιληπτόμορφη δραστηριότητα [55, 56].

**Εικόνα 3.** Ασθενής με παροδική σφαιρική αμνησία. Έλεγχος του εξωκράνιου φλεβικού δικτύου με high resolution echo-color Doppler sonography. Κατά την εξέταση του δεξιού σφαγιτιδικού συστήματος αγγείων ελέγχεται **αυτόματη αναστροφή ροής της ΔΕ έσω σφαγιτίδας σε όλες τις φάσεις της αναπνοής**. Χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά τον έλεγχο του αριστερού σφαγιτιδικού συστήματος αγγείων



Η ημικρανική υπόθεση προτάθηκε αρκετά χρόνια πριν από τους Olesen και Jorgensen [57] οι οποίοι πρότειναν ότι οι εκλυτικοί παράγοντες της ΠΣΑ οδηγούν σε απελευθέρωση γλουταμινικού οξέως στα κύτταρα του ιπποκάμπου και ακολούθως φλοιώδη μετακινούμενη καταστολή (ΦΜΚ) με αποτέλεσμα την παροδική δυσλειτουργία της περιοχής. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από πολλαπλές επιδημιολογικές παρατηρήσεις που έχουν ήδη αναφερθεί, και συσχετίζουν την ΠΣΑ με υψηλό επιπολασμό ημικρανίας ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς. Ωστόσο το φαινόμενο της ΦΜΚ δεν είναι δυνατόν να περιοριστεί στον ιππόκαμπο [58], γεγονός που θα έπρεπε να σημαίνει ότι τα επεισόδια ΠΣΑ θα έπρεπε να συνδυάζονται με τυπικές κρίσεις ημικρανίας, κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από τις παρατηρήσεις (αντιθέτως η ταυτόχρονη εμφάνιση ΠΣΑ και ημικρανίας είναι κάτι εξαιρετικά σπάνιο) [59].

Η τελευταία υπόθεση που έχει προταθεί σχετικά πρόσφατα [29] αφορά στην ευαισθησία του ιπποκάμπου στο stress. Η θεωρία αυτή βασίζεται στην παρατήρηση ότι σε ποσοστό έως 90% προηγείται κάποιο στρεσογόνο γεγονός (σωματικό ή συναισθηματικό) [6], ενώ και η προϋπάρχουσα φοβία θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για εμφάνιση ΠΣΑ [13]. Η περιοχή CA1 του ιπποκάμπου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο μεταβολικό ή οξειδωτικό stress όπως για παράδειγμα συνθήκες υποξίας [60] ή παρουσία β-αμυλοειδούς [61]. Πιο ειδικά, στους ασθενείς με ΠΣΑ πιθανολογείται μια γενετικά καθορισμένη [62] ευαισθησία στο γλουταμινικό οξύ, στην οποία επιπροστίθεται η αύξηση της γλουταμινοεργικής νευρομεταβίβασης που επάγεται από ορμόνες του stress. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπερευαισθησία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων [63], που οδηγεί σε μεταβολικές απαντήσεις με τελικό αποτέλεσμα την τοξική δράση στα κύτταρα CA1 του ιπποκάμπου και την διαταραχή των λειτουργικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στην μνήμη/μάθηση [64].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ασθενής με ΠΣΑ πρέπει να τεθεί υπό παρακολούθηση μέχρι την πλήρη αποδρομή της συμπτωματολογίας του. Όταν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια και η κλινική εικόνα είναι τυπική, στην πραγματικότητα δεν χρειάζεται ιδιαίτερα εκτενής διαγνωστικός έλεγχος. Ωστόσο καλό είναι να διενεργείται απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ακολούθιες διάχυσης στην οξεία φάση. Επιπλέον η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας στις 48-72 ώρες μετά την έναρξη του επεισοδίου μπορεί να είναι υποστηρικτική της διάγνωσης. Η διενέργεια ΗΕΓφηματος ή τοξικολογικού ελέγχου θα πρέπει να γίνεται μόνο εάν υπάρχει ισχυρή υποψία επιληπτικών κρίσεων ή κατάχρησης φαρμάκων και ουσιών. Ο έλεγχος της ΑΒΕΣ με υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου έχει ένδειξη μόνο σε ερευνητική βάση και εφόσον ο ασθενής αναφέρει

ότι τα συμπτώματα εκδηλώθηκαν χρονικά μετά από πιθανή δοκιμασία Valsalva. Δεν υπάρχει κάποια ειδική φαρμακευτική αντιμετώπιση. Χρήσιμο είναι να καθησυχάζουμε τον ασθενή (μετά την αποκατάσταση των ελλειμμάτων) και τους οικείους του, σε σχέση με την καλοήγη πορεία της διαταραχής που δεν αφήνει νευρολογικά ελλείμματα, καθώς και για την ελάχιστη πιθανότητα υποτροπής. Στο βαθμό που δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως η παθοφυσιολογία της διαταραχής, θα πρέπει να γίνεται βέλτιστη ρύθμιση σε ασθενείς με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και ενδεχομένως προσθήκη ασπιρίνης.

## Βιβλιογραφία

1. Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(2): 86–97
2. Pearce JM, Bogousslavsky J. « Les ictus amnésiques » and transient global amnesia. *Eur Neurol* 2009; 62:188–92.
3. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc* 1958; 83:143–6.
4. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand Suppl* 1964; 40 (Suppl. 9): 1–83.
5. Hodges, J. R. & Warlow, C. P. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 113, 639–657 (1990).
6. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain*. 2006;129 (pt 7):1640–1658.
7. Berli, R., Hutter, A., Waespe, W. & Bachli, E. B. Transient global amnesia—not so rare after all. *Swiss Med. Wkly* 139, 288–292 (2009). (Abstract)
8. Zhu J, Lu D, Sveinsson O, Wirdefledt K., Fall K., Piehl F. et al. Is a cancer diagnosis associated with subsequent risk of transient global amnesia? *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122960.
9. Melo TP, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia A case control study. *Brain* 1992; 115: 261–70.
10. Klotzsch C, Sliwka U, Berlitz P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 504–8.
11. Arena JE, Brown RD, Mandrekar J and Rabinstein A. Long-term outcome in patients with transient global amnesia: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):399–405.
12. Jang JW, Park SY, Hong JH, Park YH, Kim JE, Kim S. Different risk factor profiles between transient global amnesia and transient ischemic attack: a large case-control study. *Eur Neurol*. 2014;71(1–2): 19–24.
13. Inzitari, D., Pantoni, L., Lamassa, M., Pallanti



- S., Pracucci G., Marini P. Emotional arousal and phobia in transient global amnesia. *Arch. Neurol.* 1997; 54, 866–873.
14. Pantoni, L., Bertini, E., Lamassa, M., Pracucci G., Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur. J. Neurol.* 2005 ;12, 350–356
  15. Jager T, Bazner H, Kliegel M, Szabo M, Hennerici MG. The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31:8–19.
  16. Quinette, P., Guillery, B., Desgranges, B., de la Sayette V., Viader F., Eustache F. Working memory and executive functions in transient global amnesia. *Brain* 2009; 126: 1917–1934.
  17. Baron, J. C., Petit-Taboué, M. C., Le Doze, F., Desgranges B, Ravenel N, Marchal G. Right frontal cortex hypometabolism in transient global amnesia: A PET study. *Brain* 1994; 117: 545–552.
  18. Hodges JR, Oxbury SM: Persistent memory impairment following transient global amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:904–920.
  19. Zeman AZ, Hodges JR: Transient global amnesia. *Br J Hosp Med* 1997; 58:257–260.
  20. Rösler, A., Mras, G. J., Frese, A., Albert, I. & Schnorpfeil, F. Precipitating factors of transient global amnesia. *J. Neurol* 1999; 246, 53–54.
  21. Caplan L. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology*, Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 20518.
  22. Yoon B, Yoo JY, Shim YS, Lee KS, Kim JS. Transient global amnesia associated with acute intracerebral hemorrhage at the cingulate gyrus. *Eur Neurol* 2006; 56:54.
  23. Michel P, Beaud V, Eskandari A, Maeder P, Demonet JF, Eskoglou E. Ischemic amnesia: Causes and Outcome. *Stroke*. 2017 Aug; 48(8):2270–2273.
  24. Szabo K, Forster A, Jager T, Kern R, Griebe M, Hennerici GM, et al. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings. *Stroke* 2009; 40: 2042–45.
  25. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007; 61: 587–98.
  26. Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 435–43.
  27. Kritchevsky M, Zouzounis J, Squire LR. Transient global amnesia and functional retrograde amnesia: contrasting examples of episodic memory loss. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352: 1747–54.
  28. Sandson TA, Price BH. Transient global amnesia. *Semin Neurol* 1995; 15: 183–187
  29. Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol* 2010; 9:205–14
  30. Strupp M, Bruning R, Wu RH, Deimling M, Reiser M, Brandt T. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 1998; 43(2): 164–70.
  31. Sedlaczek O, Hirsch JG, Grips E, Peters, A. Gass, J. Wöhrle, et al. Detection of delayed focal MR changes in the lateral hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2004; 62:2154–5
  32. Bartsch T, Alfke K, Stingele R, Rohr A, Freitag-Wolf S, Jansen O et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain* 2006; 129:2874–84.
  33. Choi BS, Kim JH, Jung C, Kim SY. High-resolution diffusion-weighted imaging increases lesion detectability in patients with transient global amnesia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(9): 1771–4
  34. Kim J, Kwon Y, Yang Y, Jang IM, Chang Y, Park YH et al. Clinical experience of modified diffusion-weighted imaging protocol for lesion detection in transient global amnesia: an 8-year large-scale clinical study. *J Neuroimaging* 2014; 24(4): 331–7.
  35. Ahn S, Kim W, Lee Y-S, Kim WY, Lee JH, Oh BJ et al. Transient global amnesia: seven years of experience with diffusion-weighted imaging in an emergency department. *Eur Neurol* 2011; 65(3): 123–8.
  36. Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, Jansen O. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Ann Neurol* 2007; 62:475–480.
  37. Enzinger C, Thimary F, Kapeller P, Ropele S, Schmidt R, Ebner F et al. Transient global amnesia: diffusion-weighted imaging lesions and cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39(8): 2219–25
  38. Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT. High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005; 64:1170–4.
  39. Förster A, Griebe M, Gass A, Kern R, Hennerici MG, Szabo K et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(2):104-15
  40. Toledo M, Pujadas F, Grive E, Alvarez-Sabin J, Quintana M, Rovira A. Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke* 2008; 39:476–479.
  41. Zorzon M, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular

- risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995; 26:1536–1542.
42. Pantoni L., Bertini E., Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D. Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *European Journal of Neurology* 2005, 12: 350–356
  43. Jang JW, Park SY, Hong JH, Park YH, Kim JE, Kim S. Different risk factor profiles between transient global amnesia and transient ischemic attack: a large case-control study. *Eur Neurol.* 2014; 71(1-2): 19-24.
  44. Mangla A, Navi BB, Layton K, Kamel H. Transient Global Amnesia and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2014; 45:389-393
  45. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 1998; 352:397–399.
  46. Sander D, Winbek K, Etgen T, Knapp R, Klingelhöfer J, Conrad B Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 2000; 356:1982–1984
  47. Akkawi NM, Agosti C, Anzola GP, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2001; 49: 67–71.
  48. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol* 2005; 252:1482–6.
  49. Cejas C, Cisneros LF, Lagos R, Zuk C, Ameriso SF. Internal jugular vein valve incompetence is highly prevalent in transient global amnesia. *Stroke* 2010; 41:67–71.
  50. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* 2005; 15:70- 75.
  51. Triantafyllou S., Kontaxopoulou D, Fragkiadaki S, Chondrogianni M, Liantinioti C, Papadimitropoulos G. et al. Low prevalence of Internal Jugular Valve Insufficiency in Transient Global Amnesia: a pilot, single-center study. 2<sup>nd</sup> Congress of the European Academy of Neurology. Copenhagen 2016.
  52. Baracchini, C., Tonello, S., Farina, F., Viaro F, Atzori M, Ballotta E et al. Jugular Veins in Transient Global Amnesia Innocent Bystanders. *Stroke* 2012; 43(9), 2289-2292.
  53. Lochner P, Nedelmann M, Kaps M, Stolz E. Jugular Valve Incompetence in Transient Global Amnesia. A Problem Revisited. *J Neuroimaging.* 2014 Sep-Oct; 24(5): 479-83
  54. Butler C. R., Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw J, Zeman A. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann. Neurol.* 2007; 61, 587–598.
  55. Cole AJ, Gloor P, Kaplan R. Transient global amnesia: the electroencephalogram at onset. *Ann Neurol* 1987; 22:771–2.
  56. Miller JW, Yanagihara T, Petersen RC, Klass DW. Transient global amnesia and epilepsy. Electroencephalographic distinction. *Arch Neurol* 1987; 44:629–33.
  57. Olesen J, Jorgensen MB. Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia: a hypothesis. *Acta Neurol Scand.* 1986; 73:219-220.
  58. Wernsmann B, Pape HC, Speckmann EJ, Gorji A. Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci* 2006; 23:1103–10.
  59. Donnet A. Transient Global Amnesia Triggered by Migraine in a French Tertiary-Care Center: An 11-Year Retrospective Analysis. *Headache.* 2015 Jun; 55(6): 853-9.
  60. Calabresi P, Centonze D, Pisani A, Cupini L., Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischemic brain. *Lancet Neurol* 2003; 2:622–9.
  61. Kosuge Y, Imai T, Kawaguchi M, Kihara T., Ishige K., Ito Y. Subregion-specific vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons. *Neurochem Int* 2008; 52:1204–11.
  62. Segers-van Rijn J, de Bruijn SF. Transient global amnesia: a genetic disorder? *Eur Neurol* 2010; 63:186–7.
  63. Griebel M, Nees F., Gerber B., Ebert A., Flor H., Wolf OT et al. Stronger pharmacological cortisol suppression and anticipatory cortisol stress response in transient global amnesia. *Front Behav Neurosci.* 2015 Mar 9;9:63
  64. Döhring J, Schmuck A., Bartsch T. Stress-related factors in the emergence of transient global amnesia with hippocampal lesions. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8:287.

# ΜΕΤΑ-ΛΟΙΜΩΔΗΣ, ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ 69-ΧΡΟΝΗ ΑΣΘΕΝΗ, ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΟΝΙΜΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Τσολλάκη Χ. Α.<sup>1</sup>, Σαουλιδής Η. Α.<sup>1</sup>, Κολίτσι Ι.<sup>1</sup>, Λεβαντίδου Ζ.<sup>1</sup>, Κούκου Σ.<sup>1</sup>, Μιτσοπούλου Ε.<sup>1</sup>, Μιχάλη Φ.<sup>1</sup>, Πέρτσας Ε.<sup>1</sup>, Διορίτου Ο.<sup>2</sup>, Γεροντίδου Μ.<sup>3</sup>, Γεωργιάδου Δ.<sup>3</sup>, Μιχάλης Ν.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογική Κλινική, 1<sup>ο</sup> Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>2</sup> Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, 1<sup>ο</sup> Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>3</sup> Ακτινολογικό τμήμα, 1<sup>ο</sup> Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

## Περίληψη

Οι φλεγμονώδεις απομυελινωτικές παθήσεις συμπεριλαμβάνουν πολλαδιά διαφορετικά σύνδρομα με κοινό χαρακτηριστικό την καταστροφή της μυελίνης με ή χωρίς συνοδό αξονική βλάβη, μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Το περιστατικό που ακολουθεί αναφέρεται σε μία σπάνια περίπτωση μετα-λοιμώδους, συνδυασμένης κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης σε γυναίκα ασθενή 69 ετών που προκάλεσε τη μακρά νοσηλεία της και οδήγησε τελικά σε μόνιμο μηχανικό αερισμό αυτής. Η διαφορική διάγνωση των απομυελινωτικών παθήσεων είναι πολλές φορές δυσχερής λόγω της έλλειψης ειδικών βιοχημικών δεικτών. Οι ασθενείς με συνδυασμένη απομυελίνωση κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος έχουν άσχημη πρόγνωση, και επί του παρόντος δεν υπάρχει αιτιολογική, αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Φλεγμονώδεις απομυελινωτικές παθήσεις, συνδυασμένη απομυελίνωση κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος

## A POST-INFECTIOUS COMBINED CENTRAL AND PERIPHERAL DEMYELINATION IN A 69-YEAR-OLD FEMALE LEADING MECHANICAL VENTILATION

Tsolaki C. A.<sup>1</sup>, Saoulidis A.<sup>1</sup>, Kolitsi I.<sup>1</sup>, Levantidou Z.<sup>1</sup>, Koukou S.<sup>1</sup>, Mitsopoulou E.<sup>1</sup>, Michali F.<sup>1</sup>, Pertsas E.<sup>2</sup>, Dioritou O.<sup>2</sup>, Gerontidou M.<sup>3</sup>, Georgiadou D.<sup>3</sup>, Michalis D. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurology Department, 1st General Hospital of Thessaloniki «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

<sup>2</sup> Intensive Care Unit, 1st General Hospital of Thessaloniki «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

<sup>3</sup> Radiology Department, 1st General Hospital of Thessaloniki «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

## Abstract

Inflammatory demyelinating diseases include various disorders characterized by Immune-mediated myelin damage, often accompanied by axonal loss. We present a rare case of a post-infectious combined central and peripheral demyelination (CCPD) of a 69-year old female patient which led to long-term hospitalization in an Intensive Care Unit and a permanent need for mechanical ventilation. Differential diagnosis of demyelinating diseases is a difficult issue due to the lack of specific biological marker. Patients with CCPD show a worse prognosis, and there is currently a lack of effective treatment.

**Key words:** Inflammatory demyelinating diseases, combined central and peripheral demyelination

## Background

Inflammatory demyelinating diseases include various disorders characterized by immune-mediated myelin damage, often accompanied by axonal loss. Acute Disseminated EncephaloMyelitis (ADEM) is a heterogeneous syndrome with diverse etiologies and presentation (1). Guillain-Barré syndrome, on the other hand, is an acute inflammatory polyradiculopathy characterized by rapidly progressive, relatively symmetric limb weakness, areflexia, with or without the involvement of respiratory muscles or cranial nerve-innervated muscles (2). It is supposed to be the most frequent cause of acute flaccid paralysis. The simultaneous occurrence of Combined Central and Peripheral Demyelination (CCPD) is rare and data are limited (3). Patients with CCPD show a worse prognosis and a higher relapse rate compared to central nervous system (CNS) restricted variants (4). A documented infection preceded CCPD onset in 65% of cases, suggesting a triggering mechanism of the subsequent autoimmune process (3).

## Case Report

A 69 years old female patient was transferred from a provincial hospital to the Neurological Emergencies (NER) as a probable Guillain-Barré syndrome. Regarding her medical history, she had a recent (five days ago) respiratory infection with fever, productive cough and rhinorrhea. She received antibiotic treatment (clarithromycin) at home, and three days later, she also presented diarrhea. The patient was admitted to the hospital. Physical examination revealed limb weakness and impaired bladder function, for which a catheter was induced. Then she was transferred to G.H. «Agios Pavlos».

**Medical History:** Breast Cancer operated in 2007, followed by radiotherapy and chemotherapy, hypertension, dyslipidemia, hypothyroidism

During her examination in NER, she presented fatigue, no fever and low blood pressure (80/60

mmHg), and was fully oriented to time and place. She had a left upper motor neuron type facial nerve palsy while the rest cranial nerves examination was normal, mild inarticulacy, lower limb weakness (muscle strength of lower limbs 3/5, upper limbs 4+/5), normal flexor plantar reflexes and mild symmetrical Tendon Reflexes (DTRs).

The emergency Brain Computed Tomography (CT) which was performed without intravenous contrast agent to rule out hemorrhage and space-occupying lesion, was normal. A lumbar puncture was performed, and the results showed a mild protein increase (64,5 mg/dl) and a modest increase in cell count (< 100 cells/  $\mu$ L), polymorphonuclear type (see Table 1). Cerebrospinal Fluid (CSF) culture was sterile. She was treated with empirical antibiotic therapy: Ampicillin – Sulbactam, Ceftriaxone, Metronidazole. Unfortunately, the amount of CSF was not enough for further investigation for antibodies and PCR for viral DNA of common neurotropic viruses to be performed.

Laboratory results revealed normocytic normochromic anemia, increased Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), a mild increase in C-reactive protein, low serum sodium and normal procalcitonin (PCT). The admission chest X-ray was normal.

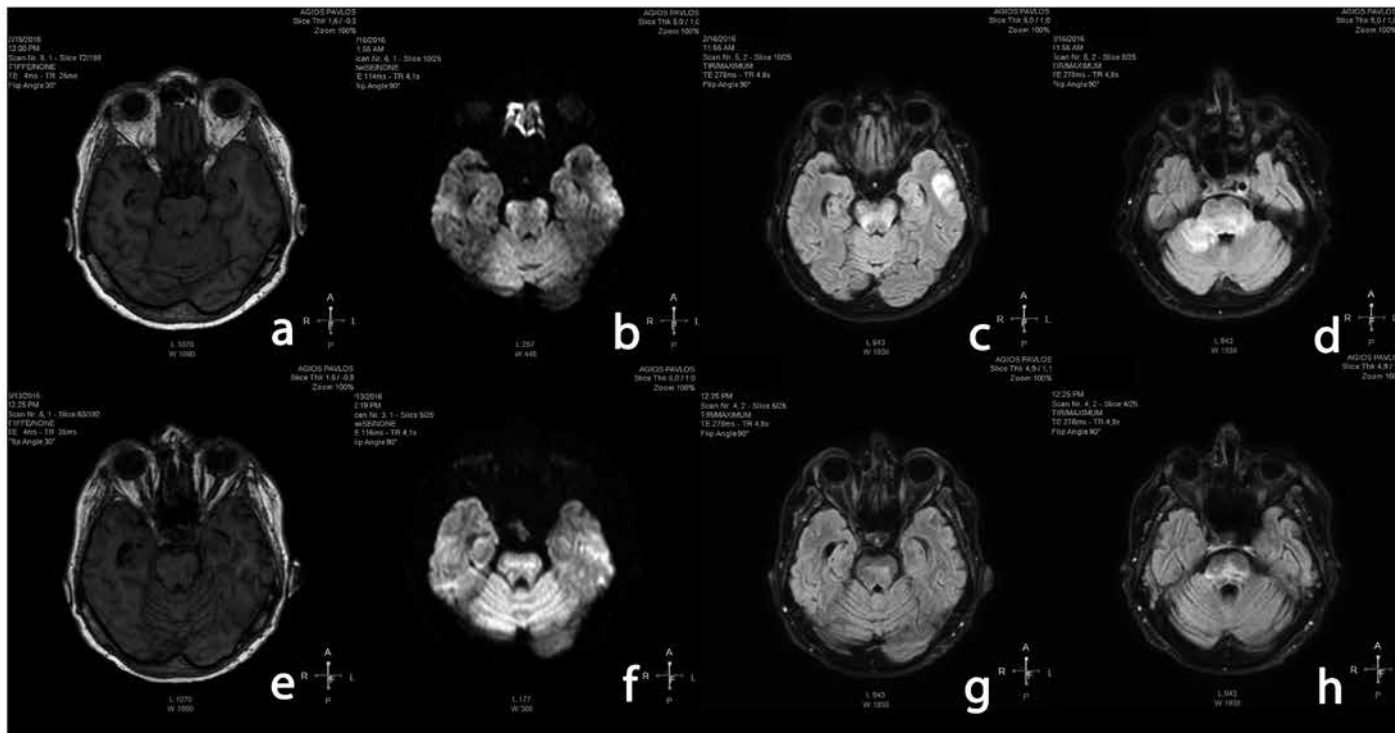
Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI), performed the day after her admission (see Figure 1), revealed abnormal signal intensity in the pons and right cerebellar peduncle, as well as in left temporal lobe cortically and subcortically, with diffusion deterioration. Differential diagnosis of ischemia or encephalitis was not possible by the imaging findings. Heart ultrasonography (Transthoracic and transesophageal) was performed to exclude infectious endocarditis. CT of thorax, superior, inferior abdomen and retroperitoneum was performed to exclude paraneoplastic syndrome, due to patient's medical history of breast cancer.

The patient clinical condition gradually deteriorated the next 72 hours. She presented bilateral lower mo-

**Table 1.** CSF biochemical tests and culture

Examination	1 <sup>st</sup> LP	2 <sup>nd</sup> LP	Normal values
CSF Glucose	67	79	50-60% of serum glucose
CSF LDH	< 30	58	1/10 of serum U/L
CSF protein	<b>64,5</b>	<b>1015,9</b>	14-15 mg/dl
CSF cells	<b>55/mm<sup>3</sup></b>	<b>22/mm<sup>3</sup></b>	Adults 0-5 cells
Cell type	Polymorphonuclear	Polymorphonuclear	
Gram stain	Negative	Negative	
Koch culture	Negative	Negative	

**Figure 1. First Brain MRI (upper row): a. Axial brain T1w, b. Axial Brain Diffusion-weighted imaging, c,d. Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR):** Abnormal signal in left temporal lobe cortically and subcortically Abnormal signal intensity in the pons and right cerebellar peduncle with diffusion deterioration. **Second Brain MRI four months after hospital admission (lower row): e. Axial brain T1w, f. Axial Brain Diffusion-weighted imaging g, h. Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR):** Decrease of the pathologic area in the left temporal lobe. There are gliotic lesions in the pons and right cerebellar hemisphere



tor neuron type facial palsy, horizontal, torsional and vertical nystagmus in upper gaze, muscle strength 4/5 in upper limbs and 1/5 in lower limbs, absent plantar reflex bilaterally and absent DTR in lower limbs, right arm ataxia, impaired sensation in lateral aspect of the calf and plantar aspect of foot bilaterally. Impaired vocalization (volume lowering), difficulty in swallowing although preserved elevation of the soft palate. The patient complained about fatigue and weakness. The arterial blood gasses were within normal, but she was assessed by intensivists due to her easy fatigue even with breathing and talking. Her condition rapidly deteriorated, and finally, she was intubated, under mechanical ventilation and transferred to the ICU.

In ICU, she remained sedated, in mechanical ventilation. When she regained consciousness, she was fully oriented to place and time but with flaccid tetraplegia. A second lumbar puncture was performed (Table 1), on the eleventh day admission, which showed high protein levels and a decrease in the initial cell number. She was treated with intravenous immune globulin (IVIG) in three five-day courses (26/2-1/3, 21/3-25/3, 25/4-29/4) resulting in gradual improvement of upper limbs mobility.

During her three-month staying in ICU, she had multiple infectious/ septic incidents which were treated according to cultures and antibiograms. Despite the multiple efforts, the patient was incapable of weaning from the ventilator, as could not use the intercostal muscles. She was transferred to a neurologic clinic with a mechanical ventilator (MV PSV IPAP 24, PEEP,  $F_{O_2}$  0.29,  $V_T$  ~500ml, RR ~18/mm) while being hemodynamically stable, having a large, painless, coccyx pressure ulcer.

The new neurological examination revealed a fully oriented patient, with left hypoglossal palsy, right horizontal nystagmus and vertical at the upper gaze, diplopia at left gaze (upper, middle, lower) and mild, upper motor neuron type, left facial palsy. Plantar reflexes were absent bilaterally, muscle strength: lower limbs 0/5, upper limbs 4/5. DTRs were absent in lower limbs, decreased in upper limbs. Sensation of pain, light touch, and temperature till T6 dermatome, as well as joint position sense and vibration were absent.

Nerve conduction study revealed prolonged distal latencies, decreased motor conduction velocity, great decrease of motor potentials, most prominent in lower limbs, absence of sensory potentials, delayed

**Figure 2. Thoracic Spine four months after hospital admission. a. Sagittal T1w post gadolinium b. Sagittal T2w-SPAIR, c. Sagittal T2w-TSE.** There is a patchy high T2 signal from T6 to the middle of T12. There is also a mild enhancement of the lower segment of the spinal cord



F- wave without Chrono- dispersion. Electromyography revealed active neurogenic lesion in both upper and lower limbs, distally.

A new MRI of brain and thoracic spinal cord was performed due to the level of hyposensation. The examination revealed gliotic lesions in the pons and right cerebellar hemisphere, decrease of the pathologic area in left temporal lobe (see Figure 1). The spinal cord had a patchy high T2 signal from T6 to the middle of T12 and a mild enhancement of the lower segment of the spinal cord (see Figure 2). These findings combined with the medical history and clinical presentation led to the diagnosis of post-infectious encephalomyelitis.

### Discussion

Differential diagnosis of demyelinating diseases is a difficult issue due to the lack of specific biological markers. In our case, a respiratory infection preceded. The CSF in admission was positive for CNS inflammation (55 polymorph nuclear cells, and mildly elevated protein) and the MRI presented multifocal lesions with impaired diffusion predominantly in white matter. However, the patient's intact consciousness and orientation level were inconsistent with the diagnosis of encephalitis. The gradual deterioration with the symmetrical lower limb weakness and areflexia, the almost intact sensation at first and the cranial nerve involvement came along with the diagnosis of the Guillain-Barré syndrome. This syndrome usually presents with low serum sodium and the characteristic CSF albumin cytologic dissociation, which was present in the second lumbar puncture of the patient. Nerve conduction study/electromyography showed prolonged distal latencies, decrease of motor conduction velocity, delayed F- wave without

Chrono- dispersion, and electromyography revealed active neurogenic lesion in both upper and lower limbs, distally, findings, also consistent to polyradiculoneuritis.

The patient did not suffer from pain or paresthesia in the beginning or after the admission in ICU which would be expected in ADEM and Guillain-Barré syndrome respectively. The only hint of myelitis was the early impairment of urination, covered by catheterization.

We also believe that Critical Illness Neuropathy (CIN) involved partially in our patient's prognosis. She remained three months in ICU, faced various septic episodes while being under essential sedation and received corticosteroids when it was necessary. However, we are confident that CIN was a cofactor to another underlying inflammatory demyelinating condition as MRI and CSF findings revealed.

Unfortunately, our patient was unable to wean off the mechanical ventilation, due to thoracic spinal cord myelitis and the resulting intercostal muscle weakness. She partially responded to multiple IVIG courses, regaining the mobility of the upper limbs. The large, painless, coccyx pressure ulcer, was unlikely to heal, and her total prognosis was poor. She died fifteen days after hospital discharge, at home, by cardiac arrest.

Our case, presents a rare (31 known cases) (3), severe combined central and peripheral demyelination, probably triggered by a virus (negative PCT), which required ICU admission and resulted in flaccid paraplegia and mechanical ventilation. The second MRI which was performed three months later, despite the partial resolution of imaging changes was not followed by similar clinical recovery.

### Disclosure statement

The authors report no actual or potential conflict of interest. This paper is not under consideration by any other journal, and it has not previously published. The corresponding author takes full responsibility for the data, the analyses and interpretation and the conduct of the research, as well as access to all of the data. All authors have seen and agreed with the contents of the manuscript.

### References

1. Deshmukh IS, Bang AB, Jain MA, Vilhekar KY. Concurrent acute disseminated encephalomyelitis and Guillain-Barré syndrome in a child. *J Pediatr Neurosci* [Internet]. Medknow Publications; 2015 [cited 2016 Jul 3];10(1):61–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878749>.
2. van Doorn P, Ruts L, Jacobs B. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939–50.
3. Cortese A, Franciotta D, Alfonsi E, Visigalli N, Zardini E, Diamanti L, et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2016 Jul 3];363:182–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000248>.
4. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, Tavazzi E, Minoli L, Baldanti F, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2016 Jul 3];80(10):882–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325908>.

## ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ: ΜΙΑ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

*Κυζιρίδης Χ. Θ., Διακογιάννης Α. Ι.*

*Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ*

### Περίληψη

Η κατάχρηση και η εξάρτηση από το αλκοόλ οδηγούν σε πλήθος σωματικών και ψυχικών διαταραχών. Η νευροτοξική του δράση στον εγκέφαλο είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και γνωστή εδώ και πολλά χρόνια. Αυτό κατέστη εφικτό με τη χρήση τόσο απεικονιστικών μεθόδων, ιδιαίτερα της μαγνητικής τομογραφίας, όσο και παθολογοανατομικών μελετών. Αυτή η νευροτοξική δράση επηρεάζει πρακτικά όλο τον εγκέφαλο, τόσο τη φαιά όσο και τη λευκή ουσία, οδηγώντας ακόμη και σε ατροφία αλληλά προκαλεί και βλάβες σε επιμέρους δομές, όπως στον ιππόκαμπο, στην παρεγκεφαλίδα, στο μεσολόβιο και στον προμετωπιαίο φλοιό.

Περιγράφουμε συνοπτικά αυτές τις βλάβες με βάση τόσο απεικονιστικές όσο και παθολογοανατομικές μελέτες και αναφερόμαστε συνοπτικά στους μηχανισμούς με τους οποίους προκαλούνται από το αλκοόλ στον εγκέφαλο. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών και η γνώση των βλαβών βοηθούν στην καλύτερη διαχείριση των νευρογνωσιακών και ψυχικών διαταραχών των αλκοολικών ασθενών, στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, στην προσπάθεια αποκατάστασης και στην πρόγνυσή τους.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αλκοόλ, απεικονιστικές μελέτες, εγκέφαλος, παθολογοανατομικές βλάβες

## ALCOHOL AND STRUCTURAL BRAIN LESIONS IN ADULT LIFE: A BRIEF REVIEW OF FINDINGS FROM IMAGING AND PATHOLOGICAL STUDIES

*Kyziridis Chr. T., Diakogiannis A. I.*

*3rd Psychiatric Clinic, Aristotle University of Thessaloniki*

### Abstract

Alcohol abuse and alcohol dependence cause many physical and mental disorders. Its neurotoxic effect on brain has a strong evidence base and is well known since many years. This was achieved using both neuroimaging methods, especially magnetic resonance imaging, as well as pathological studies. This neurotoxic action affects practically the whole brain, both gray and white matter, and can eventually cause even brain atrophy. Alcohol also affects anatomical structures such as hippocampus, cerebellum, corpus callosum and prefrontal cortex.

We briefly describe these lesions based both on neuroimaging and pathological studies. We also mention in brief the pathophysiologic mechanisms through which alcohol affects the brain. Understanding of these mechanisms and knowledge of the brain lesions caused by alcohol help us better manage the neurocognitive and mental disorders of alcoholic patients, their therapeutic treatment, and, finally, their rehabilitation and prognosis.

**Key words:** Alcohol, brain, imaging studies, pathological lesions



## Εισαγωγή

Από τις αιτίες θανάτου, που μπορούν να προληφθούν, η κατάχρηση αλκοόλη κατέχει την τρίτη θέση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οδηγεί σε σημαντική επιδείνωση της νοσηρότητας ατόμων με χρόνια σωματικά νοσήματα, σε θανάτους από τροχαία ατυχήματα, σε σοβαρούς τραυματισμούς, απώλεια εισοδημάτων και αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας, σοβαρά κοινωνικά προβλήματα και διατάραξη της λειτουργίας πολλών οικογενειών (1).

Οι επιδράσεις του αλκοόλη στον εγκέφαλο ποικίλουν και εξαρτώνται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία έναρξης χρήσης του και η ποσότητα που λαμβάνεται, η διάρκεια χρήσης, η ηλικία του ατόμου, το φύλο, γενετικοί παράγοντες και οικογενειακό ιστορικό. Η γενικότερη σωματική και ψυχική υγεία διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο (2).

Η υπερβολική και παρατεταμένη χρήση αλκοόλη μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες δομικές και λειτουργικές βλάβες του εγκεφάλου (3), με το ποσοστό δομικών βλαβών να ανέρχεται ως και το 78% των ασθενών από νεκροτομικές μελέτες (4, 5), σημαντική ατροφία, βλάβη στις ίνες της λευκής ουσίας, ελαττωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων της φαιάς ουσίας με συνέπειες γνωστικά και κινητικά προβλήματα. Αυτά τα ελλείμματα, κατά κανόνα, επιμένουν ακόμη και μετά από χρόνια αποχή (6-8).

Νευροαπεικονιστικές και παθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν σημαντική απώλεια λευκής ουσίας, ιδιαίτερα στο μεσολόβιο, στην παρεγκεφαλίδα και στον προμετωπιαίο φλοιό, στον τελευταίο μάλιστα οι παρατηρούμενες βλάβες είναι γενικά έντονες και χαρακτηρίζονται από ελάττωση όγκου και πυκνότητας νευρώνων (3, 9, 10). Η λευκή ουσία αποτελεί σημαντικό στόχο της τοξικότητας του αλκοόλη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (11-15). Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλη μπορεί να οδηγήσει σε διά βίου ελλείμματα της εγκεφαλικής λειτουργίας και γνωστικά ελλείμματα που μπορούν να φτάσουν ως και την άνοια. Σε αντίθεση με τις άλλους τύπου άνοιες, αυτή από αλκοόλη παρατηρείται κατά κανόνα σε μεσήλικους (16).

## Μηχανισμοί τοξικής δράσης του αλκοόλη στον εγκέφαλο

Ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που έχει προταθεί για να ερμηνεύσει αυτές τις βλάβες είναι ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλη οδηγεί σε απώλεια νευρώνων μέσω οξειδωτικού στρες, γλυουταμινεργικής τοξικότητας και διαταραχής της νευρογένεσης (17). Αυτός ο μηχανισμός της νευροτοξικότητας έχει καταδειχθεί και σε ζωικά μοντέλα με δοσοεξαρτώμενες βλάβες από αλκοόλη σε ανατομικές δομές, όπως στον ιππόκαμπο, στον υποθάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα (18, 19).

Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται είναι η επαγόμενη από αλκοόλη ένδεια θειαμίνης (βι-

ταμίνης B<sub>1</sub>), που παρατηρείται συχνά σε αλκοολικούς ασθενείς για δύο λόγους: αφενός εξαιτίας της κακής διατροφής και αφετέρου λόγω της διαταραχής του μεταβολισμού της θειαμίνης που προκαλεί το αλκοόλη (20), το οποίο καταστέλλει την απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα, επηρεάζει την αποθήκευσή της και μπορεί να ελαττώσει τη φωσφορυλίωσή της που είναι απαραίτητη για την κυτταρική λειτουργία (21-23). Η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις και αδυναμία ρύθμισης της οσμωτικής ισορροπίας με αποτέλεσμα διατάραξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, κυτταροτοξικό οίδημα και μόνιμη νευρωνική απώλεια στις εγκεφαλικές περιοχές με τις υψηλότερες μεταβολικές απαιτήσεις (24).

Μελέτες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι η άμεση νευροτοξικότητα από αλκοόλη και η έλλειψη θειαμίνης προκαλούν εγκεφαλικές βλάβες που περιλαμβάνουν την απώλεια κυττάρων στη βασική μοίρα του πρόσθιου εγκεφάλου και ελάττωση της φαιάς και λευκής ουσίας στον μετωπιαίο λοβό, καθώς και βλάβες του ιπποκάμπου, με τις επιδράσεις να είναι πιθανώς συνεργικές (25, 26) και ότι η βαριά έκθεση στο αλκοόλη οδηγεί σε νευροεκφύλιση και γνωστική δυσλειτουργία (27, 28).

Αυξανόμενες ενδείξεις σήμερα τείνουν προς την κατεύθυνση της υπόθεσης ότι η διαμεσοθαλούμενη από αλκοόλη εγκεφαλική βλάβη μπορεί, εν μέρει, να αποτελεί συνέπεια της ηπατικής βλάβης μέσω ενός άξονα ήπατος-εγκεφάλου (29). Η αλκοολική ηπατική βλάβη περιορίζει την ικανότητα του ήπατος για αποτοξίνωση της αιθανόλης, κατά συνέπεια τόσο ο εγκέφαλος όσο και άλλα όργανα καθίστανται ευάλωτα στις τοξικές της επιδράσεις (29, 30).

Παρουσιάζουμε τις ανατομικές βλάβες που προκύπτουν στον εγκέφαλο συνεπεία της τοξικής δράσης του αλκοόλη, τόσο από απεικονιστικές όσο και από παθολογοανατομικές μελέτες. Στις πρώτες εστιάζουμε, σχεδόν αποκλειστικά, σε μελέτες απεικόνισης με τη χρήση αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Δεν προχωρούμε στη συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με την κλινική εικόνα που μπορεί να προκύψει ούτε αναφερόμαστε στις βιοχημικές και παθοφυσιολογικές τοξικές επιδράσεις του αλκοόλη. Παρουσιάζουμε τόσο γενικότερα ευρήματα όσο και ειδικότερα που παρατηρούνται σε νοσολογικές οντότητες συνδεόμενες με το αλκοόλη (π.χ. σύνδρομο Wernicke-Korsakoff).

## Απεικονιστικές μελέτες

### Αξονική και μαγνητική τομογραφία

#### Γενικότητες

Οι πρώτες μελέτες με τη χρήση αξονικής τομογραφίας είχαν δείξει ατροφία του εγκεφάλου η οποία, κατά κανόνα, συσχετιζόταν με τον ρυθμό και την ποσότητα λήψης αλκοόλη κατά τη διάρκεια της ζωής (31-33). Αν και, στις παλαιότερες μελέτες κατά τις δεκαετίες του 70

και του 80, υπήρχε η πίστη ότι αυτή η ατροφία ήταν αναστρέψιμη με την αποχή από το αλκοόλ, σήμερα δεν φαίνεται να ισχύει κάτι τέτοιο (34, 35).

Οι παλαιότερες μελέτες με αξονική τομογραφία είχαν καταδείξει διεύρυνση κοιλιών, ιδίως της τρίτης κοιλίας (36-38), χωρίς να μπορούν να ανιχνεύσουν οίδημα ή εστιακές βλάβες (39), κάτι που, αργότερα, με την εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας στην κλινική πράξη, έγινε εφικτό (40). Μετωπιαία ατροφία συμμετρικά είναι σύνηθες εύρημα σε χρόνιους αλκοολικούς ασθενείς με τη συχνότητα να αυξάνεται γραμμικά σχεδόν με την ηλικία για όσους καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (35, 41). Ελάττωση του όγκου της λευκής ουσίας παρουσιάζεται και στους κροταφικούς λοβούς, ιδιαίτερα σε αλκοολικούς με ιστορικό σπασμών, και στον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας (42, 43).

Επιπλέον, όξι σπάνια, απεικονίζονται εστίες αυξημένου σήματος κατά την εξέταση αλκοολικών ασθενών με μαγνητική τομογραφία, οι οποίες είναι ενδεικτικές διεργασιών, όπως οιδήματος, απομυελίνωσης ή γλιόωσης (44). Το πιο χαρακτηριστικό ίσως απεικονιστικό εύρημα με τη μαγνητική τομογραφία είναι αμφοτερόπλευρες εστίες αυξημένου σήματος σε μαστία, πρόσθιους και μέσους θαλαμικούς πυρήνες, περικοιλιακή φαιά ουσία, και, κάποιες φορές, στην παρεγκεφαλίδα (42, 45-47), ευρήματα τα οποία βρίσκονται γενικά σε συμφωνία με αντίστοιχα από νεκροτομικές μελέτες (48-51). Σε χρόνιες καταστάσεις μπορεί να παρατηρηθεί ατροφία, ιδιαίτερα σε δομές όπως τα μαστία (52). Κοινή συνισταμένη είναι η ελάττωση του όγκου του εγκεφάλου και του αριθμού των εγκεφαλικών κυττάρων (53).

Απεικονιστικές μελέτες σε πειρατόζωα επιβεβαιώνουν τις, παρατηρούμενες σε ανθρώπους, εγκεφαλικές βλάβες από έλλειψη θειαμίνης (23, 54-56).

### **Σύνδρομο Wernicke-Korsakoff**

Στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke η απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία δείχνει κυτταροτοξικό και αγγειογενές οίδημα, προσβολή του μέσου τμήματος του θαλάμου, της 3<sup>ης</sup> κοιλίας και του υδραγωγού, των μαστίων και της περικοιλιακής φαιάς ουσίας συμμετρικά (57, 58).

Νευροαπεικονιστικά, στο σύνδρομο Korsakoff διαπιστώνονται αμφοτερόπλευρες μακροαιμορραγίες στον πρόσθιο θάλαμο και στην ψαλίδα ενώ, σε χρόνιες περιπτώσεις, διεύρυνση της τρίτης κοιλίας και ατροφία σε θάλαμο, ιππόκαμπο και παραϊπποκάμπειες περιοχές (16, 59).

### **Σύνδρομο Marchiafava-Bignami**

Στην αξονική τομογραφία ασθενών με αυτό το σύνδρομο απεικονίζονται διάχυτες υπόπυκνες εστίες περικοιλιακά και υπόπυκνες εστίες στο γόνυ και στο σπληνίο του μεσολοβίου (60). Στη μαγνητική τομογραφία,

απεικονίζονται βλάβες στο σώμα του μεσολοβίου, στο γόνυ, στο σπληνίο και στη λευκή ουσία γύρω από αυτό (61, 62). Ο όγκος του μεσολοβίου είναι σημαντικά ελαττωμένος σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε όσους συνυπάρχουν διαιτητικά ελλείμματα (63-65), ενώ υπάρχει και διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής του οργάνου (66, 67).

Οι βλάβες στην υποφλοιώδη λευκή ουσία χαρακτηρίζονται, στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία, από αμφοτερόπλευρες, συμμετρικές υπόπυκνες περιοχές, ενώ, με την ίδια εξέταση, απεικονίζονται υψηλής έντασης σήματα στο μεσολόβιο (68).

### **Κεντρική γεφυρική μυελινοδύση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια**

Στην αξονική τομογραφία ασθενών με το πρώτο σύνδρομο απεικονίζονται υπόπυκνες βλάβες στη γέφυρα ή σε άλλες προσβεβλημένες περιοχές (69).

Στην απεικονιστική μελέτη με μαγνητική τομογραφία ασθενών με χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια οι βλάβες μοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο μικρών αγγείων και, επιπλέον, μπορεί να παρατηρήσει κάποιος υψηλής έντασης σήματα στα βασικά γάγγλια (συχνότερα στην ωχρά σφαίρα), στον μεσεγκεφαλο, στην αδενούπόφυση, στον υποθαλαμικό πυρήνα, ενώ σε οξείες περιπτώσεις φαίνεται επηρεασμένος ο φλοιός (70-73).

Γενικότερα πάντως, ευρήματα όπως η απώλεια λευκής και φαιάς ουσίας, θεωρούνται μη ειδικά ή μη διαγνωστικά καθώς, μάλλον, αντικατοπτρίζουν τη νευροεκφύλιση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης παρά τις επιδράσεις της οξείας εγκεφαλοπάθειας (74).

### **Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων**

Μετά από λήψη αλκοόλ σε *κοινωνικούς χρήστες* έχει παρατηρηθεί ελάττωση της αιματικής ροής στην παρεγκεφαλίδα (75) και γενικότερη ελάττωση της μεταβολικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, ανεξαρτήτως του ιστορικού χρήσης αλκοόλ (76). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι ελαττωμένος σε όλο τον εγκέφαλο των αλκοολικών ασθενών, ιδιαίτερα σε μετωπιαίους λοβούς και παρεγκεφαλίδα (77).

### **Diffusion Tensor Imaging**

Έχουν βρεθεί τοπικές βλάβες στη μικροαρχιτεκτονική της λευκής ουσίας (78, 79).

### **Παθολογοανατομικές μελέτες**

#### **Γενικότητες**

Τα πιο συχνά ευρήματα που αναφέρονται από νεκροτομικές μελέτες σε εγκεφάλους αλκοολικών ασθενών περιλαμβάνουν διεύρυνση αυλάκων, διάταση κοιλιών, ατροφία, περισσότερο ίσως λευκής ουσίας, βλάβες στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα (5, 80-82). Υπάρ-

χει απώλεια νευρώνων από συγκεκριμένες περιοχές στον φλοιό, στον υποθάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα, στον ιππόκαμπο, όπου η ελάττωση του όγκου μπορεί να είναι έμμεση από απώλεια λευκής ουσίας, και στο μεσολόβιο (49, 83, 84). Ιδιαίτερα ευάλωτος φαίνεται να είναι ο μετωπιαίος λοβός, ο οποίος παρουσιάζει ελάττωση της πυκνότητας των νευρώνων (10, 85-88).

### **Οξεία δηλητηρίαση**

Μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία στην κοιλιακή μοίρα του διεγκεφάλου, στον μεσεγκέφαλο και στα βασικά γάγγλια, αηλιά, επιπλέον, και σε σοβαρό οίδημα της λευκής ουσίας στην καλύπτρα της γέφυρας και του μυελού και στα εγκεφαλικά ημισφαίρια. Η αγγειοπάθεια με τη συνοδό δευτερογενή ισχαιμική βλάβη είναι ίσως το πιο σημαντικό εύρημα και, σε αντίθεση με τα κύτταρα της γλοίας που βλάπτονται κυρίως στην περιοχή του στελέχους, βλάβες στους νευρώνες εντοπίζονται κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό, στον θάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα (89, 90).

### **Σύνδρομο Wernicke-Korsakoff**

Στην οξεία φάση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke διαπιστώνονται συμμετρικές αιμορραγικές βλάβες στα μαστία, στον θάλαμο, στον υποθάλαμο, στο στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα. Πρόκειται για πρόσφατες πετεχειώδεις αιμορραγίες που εντοπίζονται στα μαστία, στις περικοιλιακές ζώνες περίξ της 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> κοιλίας και του υδραγωγού (91, 92). Σε χρόνιες καταστάσεις παρατηρούνται διάταση της 3<sup>ης</sup> και των πηλαγίων κοιλιών και βλάβες στον μετωπιαίο φλοιό, στα μαστία, στον ιππόκαμπο, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα (93).

### **Σύνδρομο Marchiafava-Bignami**

Παθολογοανατομικά, διαπιστώνονται κυστική νέκρωση, απομυελίνωση και οίδημα του μεσολοβίου με διαφορετικούς βαθμούς βλάβης του ωοειδούς κέντρου και του πρόσθιου συνδέσμου (94, 95). Ο όγκος του μεσολοβίου είναι σημαντικά ελαττωμένος και αυτό ισχύει περισσότερο πιθανώς για τους ασθενείς με συνυπάρχοντα διαιτητικά ελλείμματα (48, 65, 96). Η εκφύλιση του μεσολοβίου μπορεί να φτάσει ως και τη νέκρωση. Η απομυελίνωση του μεσολοβίου συνοδεύεται από διήθηση από μακροφάγα κύτταρα, η οποία οδηγεί τελικά σε λήπτυνση, ενώ η νέκρωση οδηγεί σε κυστικές κοιλότητες, κυρίως στο γόνυ και στο σπληνίο (60-62, 97).

### **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια**

Στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια, οι εγκεφαλικές βλάβες είναι κατά κανόνα παθοφυσιολογικό επακόλουθο των αυξημένων επιπέδων μαγανίου και αμμωνίας, που μπορούν να εισέλθουν στον εγκέφαλο επάγοντας

διαταραχές στη λειτουργία νευρώνων και αστροκυττάρων, αντιδραστική γλοίωση και νευρωνική απώλεια σε βασικά γάγγλια και άλλες δομές του μεσεγκεφάλου (98-101).

Το κυριότερο παθολογοανατομικό εύρημα στην οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι το μη φλεγμονώδες διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα συνεπεία της υπεραμμωναιμίας. Υπάρχει σημαντική αναλογία αστροκυττάρων Alzheimer τύπου II στη φαιά ουσία, ιδιαίτερα στον φλοιό και στους εν τω βάθει εγκεφαλικούς πυρήνες (102-104).

Στη χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρατηρείται σπογγιώδης εκφύλιση των εν τω βάθει στρωμάτων του φλοιού (105).

### **Εγκεφαλοπάθεια από περλήγγρα**

Παρατηρούνται συχνότερα κεντρική χρωματόλυση των νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος, ιδιαίτερα στη βάση της γέφυρας, στους οδοντωτούς πυρήνες της παρεγκεφαλίδας, στους πυρήνες της III, VI, VII και VIII εγκεφαλικής συζυγίας, στους δικτυωτούς πυρήνες και στα κύτταρα των οπίσθιων κεράτων του νωτιαίου μυελού (106).

### **Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση**

Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρα περιγεγραμμένη περιοχή στη βάση της γέφυρας, με εκφύλιση της μυελίνης και ενδομυελινικό οίδημα, σχετική διατήρηση των πυρήνων της γέφυρας και διήθηση μικρογλοιακών κυττάρων (107-109). Αυτή η απομυελινωτική διεργασία χαρακτηρίζεται από δημιουργία κοιλοτήτων και ενδομυελινικό διαχωρισμό (110, 111).

### **Αλκοολική άνοια**

Παρατηρείται ατροφία του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον μετωπιαίο λοβό, στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα, διεύρυνση των αυλάκων και διάταση των κοιλιών. Γενικότερα, τα παθολογοανατομικά ευρήματα δείχνουν διάφορες βλάβες που, συνηθέστερα, εντοπίζονται σε δομές της κοιλιακής μοίρας του μέσου εγκεφάλου και σε περικοιλιακές δομές (16, 112).

### **Εκφύλιση λευκής ουσίας**

Η ατροφία όλου του εγκεφάλου είναι επαρκώς τεκμηριωμένο εύρημα σε χρόνιες καταστάσεις (11). Αρχικά είχε αποδοθεί σε ελάττωση της λευκής ουσίας κυρίως, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά μοντέλα, αηλιά, αργότερα, με τη χρήση νεότερων απεικονιστικών μεθόδων, δεν επιβεβαιώθηκε απόλυτα κάτι τέτοιο καθώς φάνηκε να υπάρχει και φλοιική ατροφία (11, 113-116).

### **Βλάβες φαιάς ουσίας**

Πρόκειται για βλάβες στο μεταιχμιακό σύστημα με

ατροφία των σχετικών δομών (θάλαμος, ιππόκαμπος, παραιπιποκάμπειος έλικα, αμυγδαλή) με εκφύλιση των ιών λευκής ουσίας, απώλεια συναπτικών συνδέσεων και σχετική διατήρηση των κυτταρικών σωμάτων των νευρώνων (83, 117).

### **Παρεγκεφαλίδα**

Προσβάλλονται κυρίως τα κύτταρα Purkinje, τα κοκκώδη κύτταρα και οι ίνες της λευκής ουσίας, το πρόσθιο μέσο τμήμα του σκώληκα με σημαντική ατροφία, καθώς και η μοριώδης στοιβάδα, που παρουσιάζει ήλιπτυνση (118, 119), ο δε όγκος της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδας είναι ηλαττωμένος (84, 120).

### **Επίλογος-συζήτηση**

Ο αλκοολισμός είναι μία χρόνια ψυχική διαταραχή με σημαντικό σωματικό, ψυχικό και κοινωνικό κόστος. Οι τοξικές επιδράσεις του αλκοόλ σε όλα τα όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, μεταξύ αυτών και η νευροτοξική του δράση σε κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, είναι επαρκώς τεκμηριωμένες και η κατάχρησή του για μεγάλες περιόδους προκαλεί γνωστικές διαταραχές.

Στον εγκέφαλο, ο αλκοολισμός προκαλεί σημαντικές βλάβες τόσο σε όλο το όργανο, με ατροφία που μπορεί να οδηγήσει σε κλινική εικόνα ανοϊκής συνδρομής, όσο και σε επιμέρους τμήματα που έχουν σπουδαίες λειτουργίες- μετωπιαίος φλοιός, παρεγκεφαλίδα, ιππόκαμπος, μεσολόβιο.

Οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι, ιδιαίτερα η μαγνητική τομογραφία, έχουν παράσχει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά δομικές και λειτουργικές διαταραχές στους εγκεφάλους αλκοολικών ασθενών. Επιπλέον, νέες τεχνικές στη μοριακή βιολογία και σε παθολογοανατομικές μεθόδους εμπλουτίζουν σε σημαντικό βαθμό αυτές τις γνώσεις.

Η γνώση αυτών των ανατομικών βλαβών και της τοξικότητας του αλκοόλ σε αυτές είναι σημαντική για δύο λόγους: την καλή κατανόηση της κλινικής εικόνας και την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση.

### **Βιβλιογραφία**

1. Bouchery EE, Harwood HJ, Sacks JJ, Simon CJ, Brewer RD. Economic costs of excessive alcohol consumption in the US, 2006. *Am J Prev Med* 2011; 41(5): 516-524.
2. Oscar-Berman M & Marinkovic K. Alcoholism and the brain: An overview. *Alcoh Res Health* 2003; 27(2): 125-133.
3. Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol* 2009; 44: 136-140.
4. Goldstein G & Shelly C. Neuropsychological investigation of brain lesion localization in alcoholism. *Adv Exp Med Biol* 1980; 126: 731-743.
5. Harper CG. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuro Exp Neurol* 1998; 57: 101-110.
6. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a five-year interval. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 905-912.
7. Oscar-Berman M. Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism. In: Noronha A, Eckardt M and Warren K, eds. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000. pp. 437-472
8. Sullivan EV. Human brain vulnerability to alcoholism: Evidence from neuroimaging studies. In: Noronha A, Eckardt M & Warren K, eds. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA Research Monograph No. 34. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000. pp. 473-508
9. Sullivan EV, Harding, AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH et al. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 301-309.
10. Harper CM & Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 73-78.
11. de la Monte SM. Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988; 45(9): 990-992.
12. Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17(1): 2-11.
13. Norman AL, Crocker N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15(3): 209-217.
14. Buhler M & Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(10): 1771-1793.
15. Konrad A, Vucurevic G, Lorscheider M, Bernow N, Thümmel M, Chai C et al. Broad disruption of brain white matter microstructure and relationship with neuropsychological performance in male patients with severe alcohol dependence. *Alcohol* 2012; 47(2): 118-126.
16. Matsui T, Sakurai H, Toyama T, Yoshimura A, Matsushita S, Higuchi S. Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai zasshi* 2012; 47(3): 125-134.
17. Bates ME, Barry D, Bowden SC. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 193-212.
18. Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity, and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1540-1557.
19. Crews FT, Collins MA, Dlugos C, Littleton J, Wilk-

- sons L, Neafsey EJ et al. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 350-364.
20. Sechi GP & Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-455.
  21. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35: 2-7.
  22. Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 220-231.
  23. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 134-142.
  24. Leevy CM. Thiamine deficiency and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 378: 316-326.
  25. Riberio AM & Pereira SR. Animal models of alcohol-induced dementia. In De Deyn PP & Van Dam D, eds: *Neuromethods*. Volume 48. Springer; 2011. pp. 665-683.
  26. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 596-608.
  27. Lukoyanov NV, Pereira PA, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Nerve growth factor improves spatial learning and restores hippocampal cholinergic fibers in rats withdrawn from chronic treatment with ethanol. *Exp Brain Res* 2003; 148(1): 88-94.
  28. Tiwari V & Chopra K. Resveratrol abrogates alcohol-induced cognitive deficits by attenuating oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in the adult rat brain. *Neurochem Int* 2013; 62(6): 861-869.
  29. de la Monte SM, Longato L, Tong M, DeNucci S, Wands JR. The liver-brain axis of alcohol-mediated neurodegeneration: role of toxic lipids. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6(7): 2055-2075.
  30. Chen CH, Walker J, Momenan R, Rawlings R, Heilig M, Hommer DW. Relationship between liver function and brain shrinkage in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36(4): 625-632.
  31. Cala LA, Jones B, Mastaglia FL, Wiley B. Brain atrophy and intellectual impairment in heavy drinkers: a clinical, psychometric computerized tomography study. *Aust N Z J Med* 1978; 8: 147-153.
  32. Ron MA, Acker W, Lishman WA. Morphological abnormalities in the brains of chronic alcoholics. A clinical, psychological and computerised axial tomographic study. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (Suppl 286): 41-46.
  33. Harding AJ, Halliday GM, Ng JL, Harper CG, Kril JJ. Loss of vasopressin immunoreactive neurons in alcoholics is dose-related and time dependent. *Neuroscience* 1996; 72: 699-708.
  34. Carlen PL, Wortzmann G, Holgate RC, Wilkinson DA, Rankin JC. Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 1978; 200: 1076-1078.
  35. Namura I. Alcoholic brain damage and dementia viewed by MRI, with special consideration on frontal atrophy and white matter damage in dyslipidemic patients. *Psychogeriatrics* 2006; 6: 119-127.
  36. Escobar A, Aruffo C, Rodriguez-Carbajal J. Wernicke's encephalopathy. A case report with neurophysiologic and CT-scan studies. *Acta Vitaminol Enzymol* 1983; 5: 125-131.
  37. Mensing JW, Hoogland PH, Slooff JL. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy: a radiological neuropathological correlation. *Ann Neurol* 1984; 16: 363-365.
  38. Shimamura AP, Jernigan TL, Squire LR. Korsakoff's syndrome: radiological (CT) findings and neuropsychological correlates. *J Neurosci* 1988; 8: 4400-4410.
  39. Gallucci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R. Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients. *AJR* 1990; 155: 1309-1314.
  40. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR* 1998; 171: 1131-1137.
  41. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 357-368.
  42. Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A. Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 2000; 14: 341-352.
  43. Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 348-354.
  44. Jernigan TL, Butters N, Ditraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M et al. Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 418-427.
  45. Schroth G, Wichmann W, Valavanis A. Blood-brain-barrier disruption in acute Wernicke en-

- cephalopathy: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 1059–1061.
46. Nicolas J, Fernandez-Sola J, Robert J, Antúnez E, Cofán M, Cardenal C et al. High ethanol intake and malnutrition in alcoholic cerebellar shrinkage. *QJM* 2000; 93: 449–456.
  47. Bae SJ, Lee HK, Lee JH, Choi CG, Suh DC. Wernicke's encephalopathy: atypical manifestation at MR imaging. *AJNR* 2001; 22: 1480–1482.
  48. Harper CG & Kril JJ. Corpus callosal thickness in alcoholics. *Br J Addict* 1988; 83: 577–580.
  49. Harper CG & Kril JJ. Neuropathology of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1990; 25: 207–216.
  50. Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983–998.
  51. Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 1999; 91: 429–438.
  52. Sheedy D, Lara A, Garrick T, Harper C. Size of mamillary bodies in health and disease: useful measurements in neuroradiological diagnosis of Wernicke's encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1624–1628.
  53. Viola A, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Ranjeva JP, Cozzone PJ. Applications de la spectrométrie de résonance magnétique (SRM) à l'étude des perturbations métaboliques affectant le cerveau au cours de l'alcoolisme. *Pathol Biol (Paris)* 2001; 49: 718–725.
  54. Witt E. Neuroanatomical consequences of thiamine deficiency: a comparative analysis. *Alcohol Alcohol* 1985; 20: 201–221.
  55. Pentney RJ, Alletto JJ, Acara MA, Dlugos CA, Fiel RJ. Small animal magnetic resonance imaging: a means of studying the development of structural pathologies in the rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1301–1308.
  56. Langlais PJ & Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. *Behav Brain Res* 1995; 68: 75–89.
  57. Zuccoli G & Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR* 2009; 192: 501–508.
  58. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev* 2012; 22(2): 181–194.
  59. Nazarov B, Jeannin S, Mejdoubi M, Signate A, Smadja D. Teaching neuroimages: bilateral anterior thalamic and fornix macrohemorrhage in Wernicke–Korsakoff syndrome. *Neurology* 2011; 77(22).
  60. Ihn YK, Hwang SS, Park YH. Acute Marchiafava-Bignami disease: diffusion-weighted MRI in cortical and callosal involvement. *Yonsei Med J* 2007; 48: 321–324.
  61. Arbelaez A, Pajon A, Castillo M. Acute Marchiafava-Bignami disease: MR findings in two patients. *AJNR* 2003; 24: 1955–1957.
  62. Gambini A, Falini A, Moiola L, Comi G, Scotti G. Marchiafava-Bignami disease: longitudinal MR imaging and MR spectroscopy study. *AJNR* 2003; 24: 249–253.
  63. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men. A magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 752–757.
  64. Estruch R, Nicolas JM, Salamero M et al. Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci* 1997; 146: 145–151.
  65. Lee ST, Jung YM, Na DL, Park SH, Kim M. Corpus callosum atrophy in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* 2005; 15: 367–372.
  66. Schulte T, Sullivan EV, Muller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1384–1392.
  67. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 994–1009.
  68. Aggunlu L, Oner Y, Kocer B, Akpek S. The value of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Marchiafava–Bignami disease: apropos of a case. *J Neuroimaging* 2008; 18(2): 188–190.
  69. Rippe DJ, Edwards MK, D'Amour PG, Holden RW, Roos KL. MR imaging of central pontine myelinolysis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 724–726.
  70. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR* 1991; 12: 909–914.
  71. Morgan MY. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 273–290.
  72. Cordoba J, Ragner N, Flavia M, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology* 2003; 38: 1026–1033.
  73. Matsusue E, Kinoshita T, Ohama E, Ogawa T. Cerebral cortical and white matter lesions in chronic hepatic encephalopathy: MR–pathologic correlations. *AJNR* 2005; 26: 347–351.
  74. Guevara M, Baccaro ME, Gomez-Anson B, Frisoni G, Testa C, Torre A et al. Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 55(3): 564–573.

75. Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S. Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res* 1988; 24: 201–209.
76. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Wong CT, Pappas NR et al. Alcohol intoxication induces greater reductions in brain metabolism in male than in female subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 909–917.
77. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pascani K et al. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149(8): 1016–1022.
78. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Serventi K, Sullivan EV. Corpus callosum, pons and cortical white matter in alcoholic women. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 400–405.
79. Pfefferbaum A & Sullivan EV. Microstructural but not macrostructural disruption of white matter in women with chronic alcoholism. *Neuroimage* 2002; 15: 708–718.
80. Lishman WA. Alcohol and the Brain. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 635–644.
81. Pfefferbaum A, Lim K, Zipursky R, Mathalon D, Rosenbloom M, Lane B et al. Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: A quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 1078–1089.
82. Parsons OA & Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin* 1993; 11: 205–218.
83. Harding AJ, Wong A, Svoboda M, Kril JJ, Halliday GM. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans. *Hippocampus* 1997; 7(1): 78–87.
84. Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE et al. Cerebellar volume deficits and neuropsychological functions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 63A.
85. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 521–529.
86. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: Which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 276–281.
87. Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 667–675.
88. Dirksen CL, Howard JA, Cronin-Golomb A, Oscar-Berman M. Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery. *Neuropsych Dis Treat* 2006; 2: 327–333.
89. Mizuguchi M & Tomonaga M. Acute encephalopathy with symmetrical, widespread, edematous and necrotic lesions—an autopsy case report. *No to shinkei* 1989; 41(8): 789–794.
90. Sripathirathan K, Brown J 3rd, Neafsey EJ, Collins MA. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo. *J Neurotrauma* 2009; 26(2): 261–273.
91. Cavanagh JB. Selective vulnerability in acute energy deprivation syndromes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19(6): 461–470.
92. Gui QP, Zhao WQ, Wang LN. Wernicke's encephalopathy in non alcoholic patients: clinical and pathologic features of three cases and literature reviewed. *Neuropathol: Off J Jpn Soc Neuropathol* 2006; 26(3): 231–235.
93. Sullivan EV & Marsh L. Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's Syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1716–1719.
94. Heepe P, Nemeth L, Brune F, Grant JW, Kleihues P. Marchiafava-Bignami disease. A correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237(2): 74–79.
95. Shiota JY, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136(1–2): 90–93.
96. Tarnowska-Dziduszko E, Bertrand E, Szpak GM. Morphological changes in the corpus callosum in chronic alcoholism. *Folia Neuropathol* 1995; 33: 25–29.
97. Spampinato MV, Castillo M, Rojas R, Palacios E, Frascheri L, Descartes F. Magnetic resonance imaging findings in substance abuse: alcohol and alcoholism and syndromes associated with alcohol abuse. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 223–230.
98. Rao KV & Norenberg MD. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 67–78.
99. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 221–227.
100. Hazell AS. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem Int* 2002; 41: 271–277.
101. Normandin L & Hazell AS. Manganese neurotoxicity: an update of pathophysiologic mechanisms. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 375–387.
102. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; 6(1–2): 1–12.
103. Butterworth RF. Cerebral dysfunction in chronic alcoholism: role of alcoholic liver disease. *Alcohol* 1994; Suppl 2: 259–265.

104. Hazell AS & Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222(2): 99–112.
105. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44(5): 345–396.
106. Hauw JJ, De Baecque C, Hausser-Hauw C, Serdaru M. Chromatolysis in alcoholic encephalopathies. Pellagra-like changes in 22 cases. *Brain* 1988; 111(Pt 4): 843–857.
107. Ibrahim NB. Central pontine myelinolysis. *Postgrad Med J* 1981; 57(665): 178–180.
108. Roh JK, Nam H, Lee MC. A case of central pontine and extrapontine myelinolysis with early hypermetabolism on 18FDG-PET scan. *J Korean Med Sci* 1998; 13(1): 99–102.
109. Takefuji S, Murase T, Sugimura Y, Takagishi Y, Hayasaka S, Oiso Y, Murata Y. Role of microglia in the pathogenesis of osmotic-induced demyelination. *Exp Neurol* 2007; 204(1): 88–94.
110. Wright DG, Lauren R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979; 102: 361–385.
111. Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res* 2006; 28: 360–366.
112. Harada T, Ishizaki F, Horie N, Katsuoka H, Nitta Y, Yamada T et al. Alcohol-induced persistent mild cognitive impairment with successful withdrawal from alcohol dependence—a case report. *Hiroshima J Med Sci* 2011; 60(1): 11–13.
113. Harper C & Kril J. Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 211–217.
114. Hansen LA, Natelson BH, Lemere C, Niemann W, De Teresa R, Regan TJ et al. Alcohol-induced brain changes in dogs. *Arch Neurol* 1991; 48: 939–942.
115. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1177–1191.
116. Mann K, Agartz I, Harper C, Shoaf S, Rawlings RR, Momenan R et al. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1045–1095.
117. Suzuki Y, Oishi M, Ogawa K, Mizutani T. Atrophy of the parahippocampal gyrus and regional cerebral blood flow in the limbic system in chronic alcoholic patients. *Alcohol* 2010; 44(5): 439–445.
118. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Oshima K, Ishizu H, Matsushita M et al. Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1,509 postmortems. *Acta Neuropathol* 2006; 112(1): 43–51.
119. Kapogiannis D, Kissler J, Davatzikos C, Ferrucci L, Metter J, Resnick SM. Alcohol consumption and premotor corpus callosum in older adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(10): 704–710.
120. Phillips SC, Harper CG, Kril J. A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain* 1987; 110: 301–314.



δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

# Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

## 2019

- ❖ **8-9 Μαρτίου 2019, Σχολείο Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας «Μονάδες Αγγειακών Εγκεφαλικών», Αθήνα**
- ❖ **26-31 Μαρτίου 2019: The 14<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's and Parkinson Diseases, Lisbon, Portugal**
- ❖ **04-07 Απριλίου 2019: The 13<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology, Madrid, Spain**
- ❖ **22-23 Απριλίου 2019: The 15<sup>th</sup> International Conference on Alzheimers Disease, Dementia & Ageing, Rome, Italy**
- ❖ **4-10 Μαΐου 2019: American Academy of Neurology, Annual Meeting, Philadelphia**
- ❖ **16-19 Μαΐου 2019: 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Χαλκιδική**
- ❖ **22-24 Μαΐου 2019: The 5th European Stroke Organisation Conference, Milan, Italy**
- ❖ **22-26 Ιουνίου 2019: The 33rd International Epilepsy Congress, Bangkok, Thailand**
- ❖ **29 Ιουνίου – 2 Ιουλίου 2019: The 5th Congress of the European Academy of Neurology, Oslo, Norway**
- ❖ **11-14 Σεπτεμβρίου 2019: Ectrims 2019, Stockholm, Sweden**
- ❖ **27-31 Οκτωβρίου 2019: XXIV World Congress of Neurology (WCN 2019), Dubai, United Arab Emirates**

# Βιβλιοπαρουσιάσεις

κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε

