

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  
Κ. Βουμβουράκης  
Γ. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας  
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ  
Μέλη: Σ. Γιαννόπουλος  
Κ. Κουμάκης  
Κ. Κυλινθρέας  
Ν. Τριανταφύλλου

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ν. Γρηγοριάδης

#### ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Τσιβγούλης

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Τσιβγούλης  
Γ. Ρούντολφ  
Μ. Βικελής  
Ε. Δαρδιώτης  
Ε. Καπάκη  
Γ. Δερετζή  
Σ. Γιαννόπουλος

#### 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.lychnia.com

#### ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:  
7159ISSN 1106 - 3106

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 28, Τεύχος 5, Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2019

## Περιεχόμενα

### ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

- ▲ ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

*Μιχάλης Βικελής, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης, Κωνσταντίνος Σπίγγος, Ευθύμιος Δαρδιώτης, Κωνσταντίνος Μπίλιας, Γεώργιος Τσιβγούλης, Γιομπστ Ρούντολφ, Παναγιώτης Μήτσιος*

6

### ΑΡΘΡΑ

- ▲ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΕ 1091 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΤΟ 2018. ΔΗΜΟΣΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ, ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ, ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

*Εμμανουήλ Δερμιτζάκης, Κωνσταντίνος Μπίλιας, Ελένη Βλάχου, Ευαγγελία Μπάρμπα, Μιχάλης Βικελής*

12

- ▲ Η ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΗΣ ΝΩΤΙΑΙΑΣ ΜΥΪΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΣΗΜΕΡΙΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

*Παναγιώτης Παρασκευόπουλος, Άγγελος Σωρανίδης, Δημήτριος Παρίσης, Νικόλαος Γρηγοριάδης*

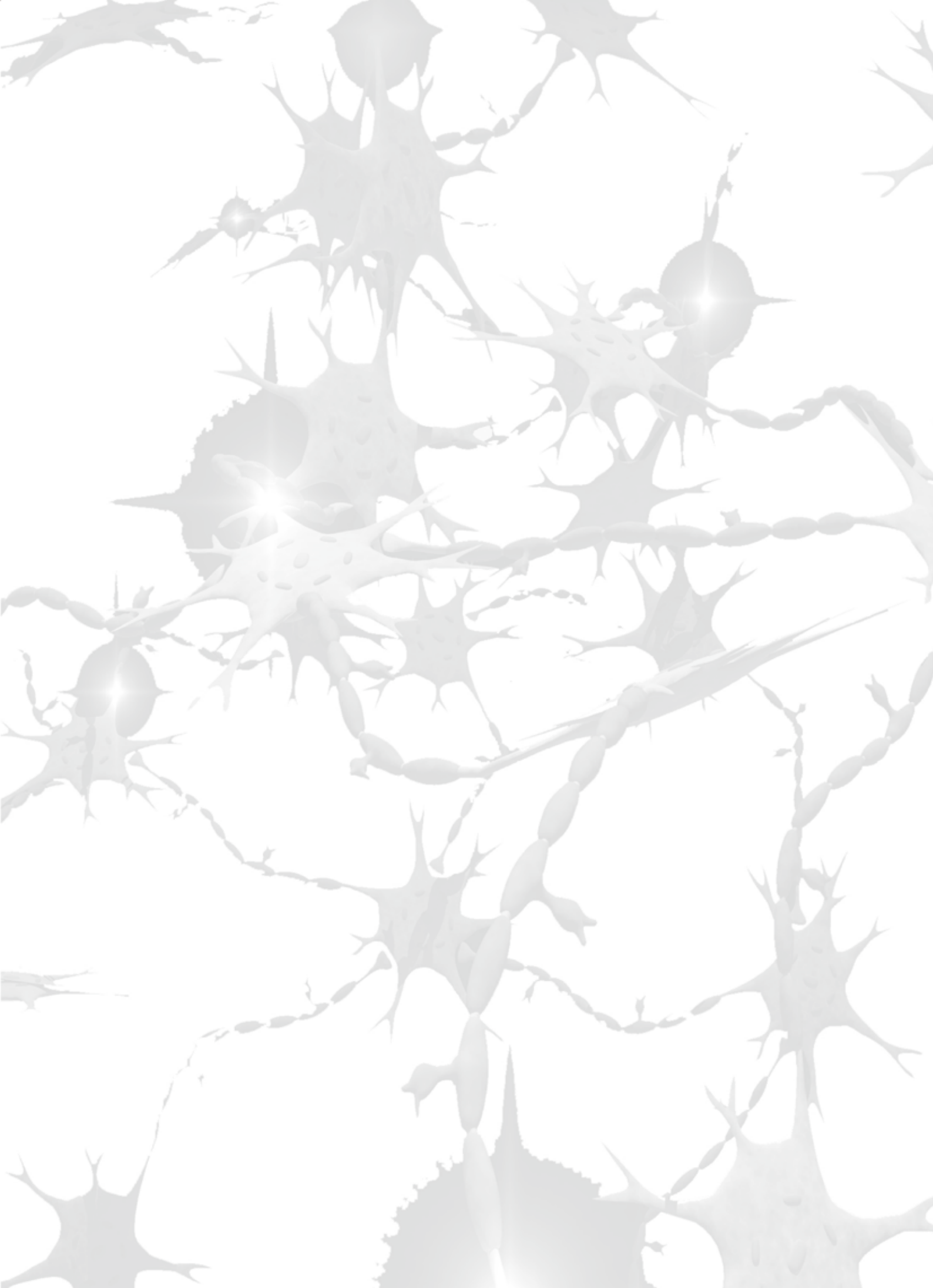
18

- ▲ ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΚΡΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΩΝ ΑΠΟ ΑΦΑΣΙΚΟΥΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΑΦΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BROCA

*Νικόλαος Κατσαούνης, Ηλίας Δρυστελλας*

29

### ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ



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  
K. Voumvourakis  
Gen Secretary: K. Vadikolias  
Treasurer: J. Rudolf  
Members: S. Giannopoulos  
K. Koumakis  
K. Kilintireas  
N. Triantafyllou

#### EDITOR IN CHIEF

N. Grigoriadis

#### EDITORS

K. Vadikolias - G. Tsvigoulis

#### ASSOCIATE EDITORS

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

#### 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

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 28:5 September - October 2019

## Contents

### CONSENSUS DOCUMENTS

- ▲ CONSENSUS STATEMENT: THE POSITION OF THE HEADACHE SECTION OF THE HELLENIC SOCIETY OF NEUROLOGY ON THE INCORPORATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE IN CLINICAL PRACTICE IN GREECE

*Michail Vikelis, Emmanouil Dermitzakis, Konstantinos Spingos, Efthimios Dardiotis, Konstantinos Biliias, Georgios Tsvigoulis, J. Rudolf, P. Mitsias*

6

### ARTICLES

- ▲ RESULTS OF AN ONLINE SURVEY OF 1.091 PATIENTS WITH MIGRAINE IN GREECE IN 2018. EPIDEMIOLOGICAL DATA, TREATMENT OPTIONS AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT. THE SOCIAL, ECONOMIC AND EMOTIONAL IMPACT OF THE DISEASE

*Emmanouil Dermitzakis, Konstantinos Biliias, Eleni Vlachou, Evangelia Barmpa, Michail Vikelis*

12

- ▲ THE CHALLENGE OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY AND THE NEW THERAPEUTIC DATA

*Panayiotis Paraskevopoulos, Angelos Soranidis, Dimitrios Parisis, Nikolaos Grigoriadis*

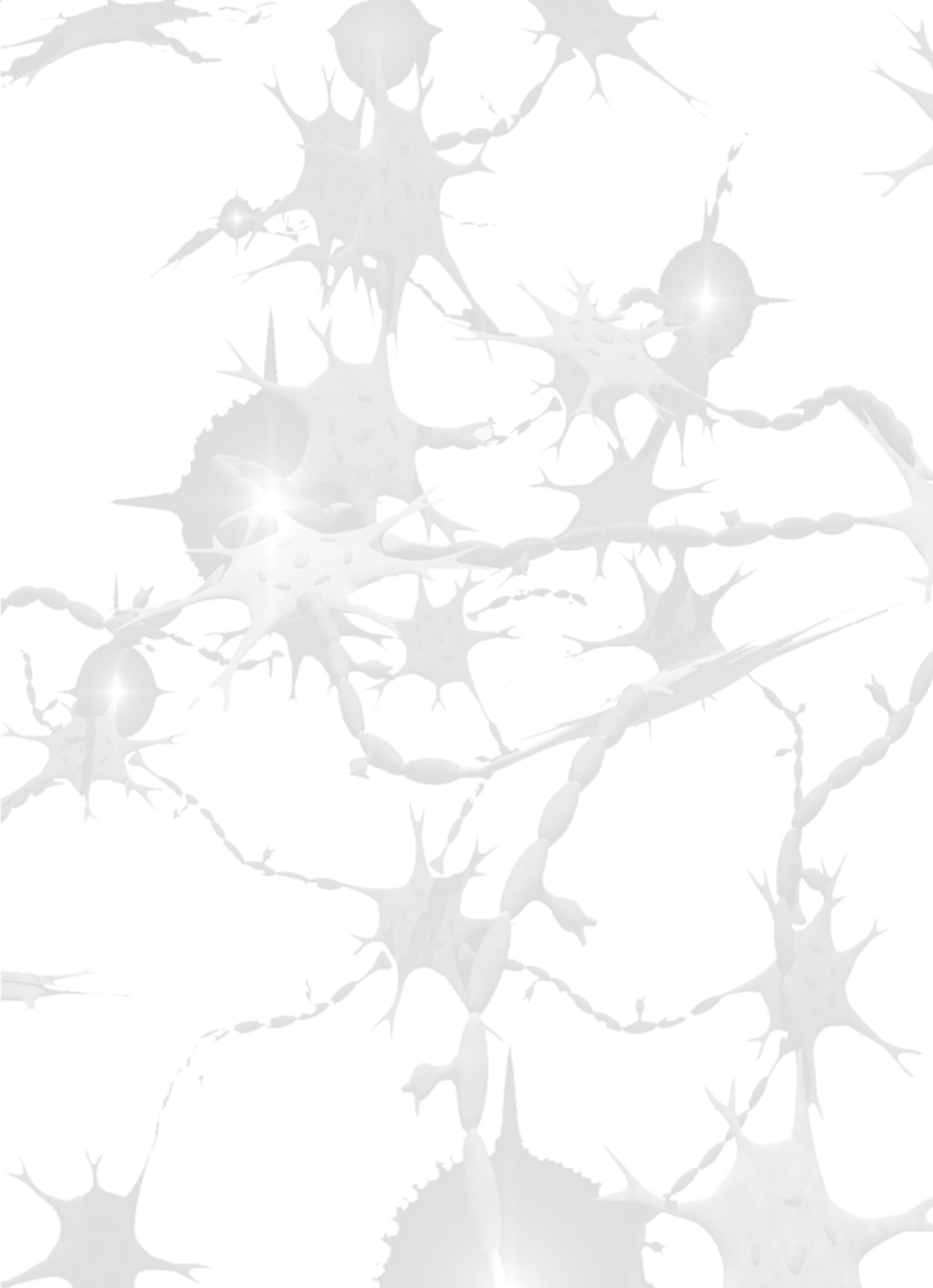
18

- ▲ COMPREHENDING COGNITIVE AND CONVENTIONAL METAPHORS IN PATIENTS WITH APHASIA: EVIDENCE FROM A CASE STUDY IN BROCA'S APHASIA

*Nikolaos Katsaounis, Ilias Drystellas*

29

### NEWS



δραστηριότητες  
συνεδριολογία  
βιβλία

## ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ



ημερίδες  
νευρολογικά  
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»

# ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ: Η ΑΠΟΨΗ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Μιχάλης Βικελής<sup>1</sup>, Εμμανουήλ Δερμιτζάκης<sup>2</sup>, Κωνσταντίνος Σπίγγος<sup>3</sup>, Ευθύμιος Δαρδιώτης<sup>4</sup>, Κωνσταντίνος Μπιλίσις<sup>5</sup>, Γεώργιος Τσιβγούλης<sup>6</sup>, Γιόμπστ Ρούντολφ<sup>7</sup>, Παναγιώτης Μήτσιας<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Ιατρείο Κεφαλαλγίας Γλυφάδας και Ιατρείο Κεφαλαλγίας Νοσοκομείου Mediterraneo

<sup>2</sup> Νευρολόγος, Γενική Κλινική Euromedica Θεσσαλονίκης

<sup>3</sup> Νευρολόγος, Κέρκυρα

<sup>4</sup> Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

<sup>5</sup> Γενικός Γραμματέας Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος

<sup>6</sup> Καθηγητής Νευρολογίας, Β Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ

<sup>7</sup> Διευθυντής ΕΣΥ, Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου»

<sup>8</sup> Καθηγητής Νευρολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

## Περίληψη

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου και στην Ελλάδα. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν άρθρο ομοφωνίας, κατόπιν ανεξάρτητης επιστημονικής αξιολόγησης των επίσημων εγκριτικών μελετών, των κατευθυντήριων συστάσεων της American Headache Society και της European Headache Federation, αλληλά και της σύγκρισης ελληνικής πραγματικότητας. Στο πρώτο μέρος του άρθρου, γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του, ενώ στο δεύτερο παρέχονται συναινετικές κλινικές συστάσεις, βάσει κλινικών κριτηρίων, ως προς τις αποφάσεις έναρξης, αξιολόγησης και διακοπής αυτών των θεραπειών. Οι συστάσεις αυτές κρίνεται ότι θα πρέπει να επαναξιολογηθούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 1 έτος από την παρούσα δημιουργία τους.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Κείμενο ομοφωνίας, ημικρανία, προφυλακτική θεραπεία, CGRP, μονοκλωνικά αντισώματα

## CONSENSUS STATEMENT: THE POSITION OF THE HEADACHE SECTION OF THE HELLENIC SOCIETY OF NEUROLOGY ON THE INCORPORATION OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE IN CLINICAL PRACTICE IN GREECE

Michail Vikelis<sup>1</sup>, Emmanouil Dermizakis<sup>2</sup>, Konstantinos Spingos<sup>3</sup>, Eftimios Dardiotis<sup>4</sup>, Konstantinos Bilias<sup>5</sup>, Georgios Tsvigoulis<sup>6</sup>, Jobst Rudolf<sup>7</sup>, Panayiotis Mitsias<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Glyfada Headache Clinic and Mediterraneo Hospital Headache Clinic

<sup>2</sup> Neurologist, Thessaloniki and Euromedica Clinic Thessaloniki

<sup>3</sup> Neurologist, Corfu

<sup>4</sup> As. Professor of Neurology, University of Thessaly

<sup>5</sup> Sec. General, Greek Society of Migraine and Headache Patients

<sup>6</sup> Professor of Neurology, University of Athens

<sup>7</sup> Neurologist, "Papageorgiou" Hospital

<sup>8</sup> Professor of Neurology, School of Medicine, University of Crete

## Abstract

Three monoclonal antibodies against CGRP or its receptor have already been approved for use in the prophylactic treatment of migraine in the European Union and, hence, in Greece. Current indication for all of them includes prevention of migraine in patients with 4 or more migraine days per month. In order to facilitate the smooth integration of these new medications into the clinical practice of the Greek neurologists, as well as considering the limitations of public health resources, the Headache Section of the Hellenic Neurological Society decided to create the present consensus paper, which also integrates the views of Greek patients with migraine, as well as the relevant recommendations of the American Headache Society and those of the European Headache Federation, that were created in a similar way and rationale, all adapted to the standards of Greece. In the first part, a brief reference is made to the clinical data, while in the second part, consensual clinical guidance is provided, in the form of recommendations based on clinical criteria, on the decisions regarding the initiation, evaluation and discontinuation of these therapies. The current recommendations should be re-evaluated in no more than one year.

**Key words:** Consensus article, migraine, prophylactic treatment, CGRP, monoclonal antibodies

## Εισαγωγή

Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CGRP ή του υποδοχέα του έχουν ήδη λάβει έγκριση για χρήση στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση και, ως εκ τούτου, και στη χώρα μας [1-3]. Η ένδειξη τους αφορά σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες μέρες με ημικρανία το μήνα. Ένα από αυτά ήδη τη στιγμή που γράφεται το παρόν κείμενο (Ιούλιος 2019) κυκλοφορεί και πωλείται στην Ελλάδα, ενώ έχει κινηθεί η διαδικασία αξιολόγησης για το αν θα αποζημιώνεται, και υπό ποιες προϋποθέσεις, από το δημόσιο ασφαλιστικό σύστημα. Δύο άλλα μονοκλωνικά αντισώματα ακολουθούν. Ήδη, υπάρχουν ασθενείς που έχουν ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με κάποιο από αυτά τα φάρμακα, είτε μέσω προγράμματος ατομικής πρώιμης πρόσβασης, είτε μέσω αγοράς του φαρμάκου, άλλοτε με χρήση ιδιωτικών ασφαλιστικών προγραμμάτων και άλλοτε όχι. Τα σκευάσματα αυτά, πέρα από τα φαρμακολογικά και κλινικά δεδομένα που διαθέτουν και στα οποία θα γίνει αναφορά στη συνέχεια, έχουν το επιπρόσθετο χαρακτηριστικό ότι είναι σκευάσματα μεγάλου οικονομικού κόστους.

Ο Κλάδος Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, προκειμένου να διευκολύνει την ομαλή ενσωμάτωση των νέων αυτών φαρμάκων στην κλινική πρακτική των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά και τις αρχές στις όποιες αποφάσεις τους, και αξιολογώντας τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα αποφάσισε να δημιουργήσει το παρόν κείμενο ομοφωνίας. Το κείμενο αυτό έχει διαμορφωθεί και εγκριθεί από μέλη του Κλάδου Κεφαλαλγίας, αλλά και από τους ασθενείς, καθώς στη δημιουργία του συμμετείχε και εκπρόσωπος του Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος, όπως πλέον γίνεται διεθνώς για τη δημιουργία τέτοιων κειμένων. Στο πρώτο μέρος του κειμένου γίνεται μια συνοπτική αναφορά στα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα στην προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας, ενώ στο δεύτερο

μέλος ακολουθεί το κείμενο κλινικής καθοδήγησης, για την έναρξη, αξιολόγηση και διακοπή αυτών των θεραπειών. Είναι κατανοητό πως το παρόν κείμενο δεν σκοπεύει να δεσμεύσει τις κλινικές αποφάσεις των Ελλήνων νευρολόγων, αλλά να τους διευκολύνει στη λήψη τους.

## Μονοκλωνικά αντισώματα για την προφυλακτική θεραπεία της ημικρανίας

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) είναι ομοιογενείς πληθυσμοί ανοσοσφαιρινών, που προέρχονται από ένα μοναδικό πλάσματοκύτταρο με προκαθορισμένη ειδικότητα προς ένα αντιγονικό επίτοπο και δυνατότητα για *in vitro* ατέρμονα παραγωγή. Ειδικά τα mAbs που μελετήθηκαν και κυκλοφόρησαν για την πρόληψη της ημικρανίας μπλοκάρουν την έκφραση του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (*Calcitonin gene-related peptide – CGRP*), ενός νευροπεπτιδίου που βρίσκεται στις απολήξεις των C και Αδ αισθητικών νευρικών ινών του τρίδυμο-αγγειακού συστήματος και έχει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό του πόνου στην ημικρανία, προκαλώντας μεταξύ άλλων έντονη αγγειοδιαστολή [4,5].

Αυτή τη στιγμή τρία μονοκλωνικά αντισώματα για την πρόληψη της επεισοδιακής ή/και χρόνιας ημικρανίας έχουν μελετηθεί και έχουν πάρει έγκριση για χρήση στην Ευρωπαϊκή Ένωση, για χρήση σε ασθενείς με 4 ή περισσότερες ημέρες με ημικρανία το μήνα. Είναι τα Erenumab (Aimovig), Fremanezumab (Ajovy), Galcanezumab (Emgality), με το πρώτο να έχει ως στόχο τον υποδοχέα του CGRP ενώ τα δύο υπόλοιπα το ίδιο το CGRP. Ένα τέταρτο μονοκλωνικό αντίσωμα, το eptinezumab, βρίσκεται ακόμη σε προ-εγκριτικό στάδιο. Το erenumab είναι 100% ανθρώπινο αντίσωμα (human με κατάληξη ονομασίας -umab), ενώ τα υπόλοιπα είναι ανθρωποποιημένα (humanized με κατάληξη ονομασίας -zumab). Λόγω του μεγάλου μεγέθους τους, δεν διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και η δράση τους περιορίζεται στο τρίδυμο-αγγειακό σύστημα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής όλων των

mAbs είναι μεγάλοι και χορηγούνται υποδορίως μια φορά τον μήνα (ή και μια φορά το τρίμηνο τα 625 mg του fremanezumab), εκτός από το eptinezumab που χορηγείται μια φορά το τρίμηνο ενδοφλεβίως [4,5].

Οι κυριότερες κλινικές μελέτες που τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα, ανά μονοκλωνικό αντίσωμα, είναι οι ακόλουθες (σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρονται παρακάτω, η διαφορά με την ομάδα σύγκρισης είναι στατιστικά σημαντική):

Η μελέτη ARISE [6], η οποία διεξήχθη και σε ερευνητικά κέντρα της χώρας μας, έδειξε σε ασθενείς με επεισοδιακή ημικρανία, μείωση των ημερών ημικρανίας ανά μήνα κατά 2,9 στην μηνιαία υποδόρια χορήγηση 70 mg erenumab σε σχέση με 1,8 στο εικονικό φάρμακο (placebo). Στην μελέτη STRIVE [7], σε επεισοδιακή ημικρανία, τα 70 και τα 140 mg erenumab (μηνιαίως για 6 μήνες) μείωσαν κατά 3,2 και 3,7 ημέρες αντίστοιχα τις ημέρες ημικρανίας σε σχέση με 1,8 ημέρες στο εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ημερών ημικρανίας/μήνα στο Baseline ήταν 8,3.

Η μελέτη HALO [8] για επεισοδιακή ημικρανία έδειξε μείωση κατά 3,7 ημέρες ημικρανίας τον μήνα στις 12 εβδομάδες όταν χορηγούνταν η δόση των 225 mg fremanezumab μηνιαία υποδορίως και μείωση κατά 3,4 ημέρες ημικρανίας τον μήνα όταν χορηγούνταν η δόση των 625 mg fremanezumab ανά τρίμηνο. Η αντίστοιχη μείωση στις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα με το εικονικό φάρμακο ήταν 2,2 στις 12 εβδομάδες.

Η μελέτη EVOLVE-2 [9] για επεισοδιακή ημικρανία με μείωση κατά 4,3 και 4,2 ημέρες ημικρανίας ανά μήνα για τα 120 και 240 mg υποδορίως galcanezumab αντίστοιχα, σε σχέση με 2,3 ημέρες ανά μήνα για το εικονικό φάρμακο. Στην μελέτη REGAIN [10] για χρόνια ημικρανία οι αντίστοιχες μηνιαίες ημέρες μείωσης της ημικρανίας ήταν 4,8 για τα 120 mg και 4,6 για τα 240 mg, ενώ η μηνιαία μείωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 2,7.

Η ενδοφλέβια χορήγηση 300 mg eptinezumab μείωσε τις ημέρες ημικρανίας ανά μήνα από τις 8,5 στο baseline κατά 3,9 τον μήνα στις 12 εβδομάδες, τα 100 mg κατά 3,9 ημέρες/μήνα, τα 30 mg κατά 4,0 ημέρες/μήνα και το εικονικό φάρμακο κατά 3,2 ημέρες/μήνα [11].

Στις κλινικές μελέτες των μονοκλωνικών αντισωμάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ήπιες μέχρι μέτριας σοβαρότητας, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης για τις περισσότερες ΑΕ μεταξύ των ομάδων του ενεργού φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή των mAbs συνέβησαν σε χαμηλά ποσοστά, μεταξύ 1-4% και ήταν κυρίως δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στην κόπωση, με παρόμοια ποσοστά εμφάνισης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα >2% περιλάμβαναν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ναυτία, ιγμορίτιδα, φαρυγγίτιδα, ουρολοίμωξη, αρθραλγίες, ζάλη. Δεν διαπιστώθηκε ηπατοτοξικότητα, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή αυξημένος κίνδυνος

για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ρητά ότι τα mAbs που χρησιμοποιούνται στην ημικρανία δεν επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της μεγάλης τους εκλεκτικότητας με το CGRP ή με τον υποδοχέα του. Σε αυτό διαφέρουν από τα mAbs που χρησιμοποιούνται σε άλλες παθήσεις στην νευρολογία, όπως την Πολλαπλή Σκλήρυνση. Στοιχεία από τις κλινικές μελέτες έδειξαν την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων από 0 μέχρι 3,1% και αυτή την στιγμή δεν θεωρείται αναγκαίο στην κλινική πράξη η αναζήτηση τους [6-11].

### **Συστάσεις σχετικά με την εισαγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων στην κλινική πράξη**

Τη στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο το πρώτο από τα φάρμακα αυτά έχει κυκλοφορήσει στην Ελλάδα (Aimovig™) ενώ ακολουθούν και τα άλλα δύο που έχουν πάρει έγκριση για κυκλοφορία στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ajovy™ και Emgality™), αλλά δεν έχει καθοριστεί τιμή πώλησης και έτσι δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας. Τα φάρμακα αυτά μέχρι σήμερα δεν αποζημιώνονται από τα δημόσια ασφαλιστικά ταμεία στη χώρα μας και δεν είναι γνωστό αν, πότε και υπό ποιες προϋποθέσεις θα γίνει αυτό. Ωστόσο, θεωρητικά υπάρχει η δυνατότητα να χορηγηθούν μέσω του ΕΟΠΥΥ/ΕΟΦ με τη διαδικασία της κατ' εξαίρεση πρόσβασης, είτε σε φάρμακο που κυκλοφορεί στην Ελλάδα (Aimovig™), είτε σε φάρμακα εξωτερικού (Ajovy™ και Emgality™). Επίσης, υπάρχει ασφαλώς η δυνατότητα ιδιωτικής αγοράς, ειδικά σε περιπτώσεις που ασθενείς με ημικρανία διαθέτουν ασφαλιστικό πρόγραμμα που τους καλύπτει κόστος φαρμακευτικής αγωγής. Παρά την ευρεία ένδειξη με την οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση, σύμφωνα με την οποία μπορεί να χορηγηθούν για την πρόληψη της ημικρανίας σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 ημέρες με ημικρανία το μήνα [1-3], η άποψη του Κλήδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας είναι πως, σε αυτή τουλάχιστον την χρονική στιγμή και μέχρι να ολοκληρωθούν μελέτες σύγκρισης κόστους-αποτελεσματικότητας και για τη χώρα μας, η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της ημικρανίας προτείνεται να γίνεται με τους ακόλουθους γενικούς κανόνες.

Καταρχάς, η έναρξη, παρακολούθηση και διακοπή θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα πρέπει να γίνεται από νευρολόγο. Σε περίπτωση παρακολούθησης ασθενών σε άλλα ιατρεία, όπως για παράδειγμα ιατρεία πόνου, κρίνουμε απαραίτητο πως για τη χρήση αυτών των θεραπειών πρέπει στην κλινική ομάδα να συμμετέχει νευρολόγος. Αναλόγως με τη συχνότητα της ημικρανίας (μέρες το μήνα), βάσει ημερολογίου κεφαλαλγίας που πρέπει να τηρείται για τουλάχιστον 3 μήνες προ της έναρξης θεραπείας και αφού γίνει η βέλτιστη προσπάθεια για την αντιμετώπιση των κρίσεων με την καλύτερη δυνατόν φαρμακευτική αγωγή,



αλλά και οι απαραίτητες αλλαγές στον τρόπο ζωής, αν ο θεράπων το κρίνει απαραίτητο (πρόσληψη επαρκούς ποσότητας ύδατος, τακτικά γεύματα, άσκηση, επαρκής ύπνος), έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα συνιστάται να γίνεται ως εξής:

### **Συστάσεις σχετικά με την έναρξη προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα**

**1.** Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τεκμηρίωση ότι θα ωφεληθούν ασθενείς με 1-3 ημέρες ημικρανίας τον μήνα.

**2.** Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, όταν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προληπτική θεραπεία και ο ασθενής έχει τουλάχιστον μέτρια αναπηρία, εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

Να σημειωθεί πως για την αξιολόγηση της αναπηρίας που προκαλεί η ημικρανία, προτείνεται η χρήση κλιμάκων όπως η HIT-6 ή η MIDAS, η οποία είναι σταθμισμένη και στα ελληνικά [12]. Μέτρια αναπηρία είναι αυτή που καταγράφεται με βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS >11 ή στην κλίμακα HIT-6 >50.

A. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Οι θεραπείες πρέπει να έχουν δοθεί στη συνιστώμενη δοσολογία και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων.

B. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Σε πολλές περιπτώσεις κάποια θεραπεία δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω αντενδείξεων ή λόγω ασυμβατότητας του προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών της με το ιστορικό του ασθενούς. Επίσης, ενδέχεται κάποιες από τις προληπτικές θεραπείες να μην είναι διαθέσιμες (όπως συμβαίνει τη τρέχουσα περίοδο, και άγνωστο για πόσο, με την αμιτριπτυλίνη). Στις περιπτώσεις που για κάποιες θεραπείες υπάρχουν αντενδείξεις/ ασυμβατότητα το με το προφίλ του ασθενούς ή δεν είναι διαθέσιμες, το κριτήριο B εξακολουθεί να εφαρμόζεται, για τουλάχιστον 3 θεραπείες ή, αν δεν υπάρχουν 3 που να μπορούν να δοκιμαστούν, για όσες (μία ή δύο) μπορούν να δοκιμαστούν.

**3.** Σε ασθενείς με διαγνωσμένη ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, όταν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι απαιτείται προληπτική θεραπεία και εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

A. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελε-

σματικότητας τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Οι θεραπείες πρέπει να έχουν δοθεί στη συνιστώμενη δοσολογία και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 εβδομάδων.

B. Να έχουν αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών τουλάχιστον 3 από τις εξής προληπτικές θεραπείες: Τοπιραμάτη, Βαλπροϊκό, Φλουναριζίνη, Προπρανολόλη, Αμιτριπτυλίνη, Βενλαφαξίνη. Σε πολλές περιπτώσεις κάποια θεραπεία δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω αντενδείξεων ή λόγω ασυμβατότητας του προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών της με το ιστορικό του ασθενούς. Επίσης, ενδέχεται κάποιες από τις προληπτικές θεραπείες να μην είναι διαθέσιμες (όπως συμβαίνει τη τρέχουσα περίοδο, και άγνωστο για πόσο, με την αμιτριπτυλίνη). Στις περιπτώσεις που για κάποιες θεραπείες υπάρχουν αντενδείξεις/ ασυμβατότητα το με το προφίλ του ασθενούς ή δεν είναι διαθέσιμες, το κριτήριο B εξακολουθεί να εφαρμόζεται, για τουλάχιστον 3 θεραπείες ή, αν δεν υπάρχουν 3 που να μπορούν να δοκιμαστούν, για όσες (μία ή δύο) μπορούν να δοκιμαστούν.

**4.** Σε ασθενείς με χρόνια ημικρανία και τρέχουσα συχνότητα  $\geq 15$  μέρες ημέρες με ημικρανία το μήνα, μπορεί να προτείνεται έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, εφόσον πληρείται το κριτήριο A ή το κριτήριο B.

A. Να έχει αποτύχει λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας η βοτουλινική τοξίνη τύπου A, μετά από 3 συνεχόμενους κύκλους θεραπείας (9 μήνες), σύμφωνα με την συγκεκριμένη ένδειξη της και με το πρωτόκολλο έγχυσης PREEMPT.

B. Να έχει αποτύχει λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών η βοτουλινική τοξίνη τύπου A.

Θα πρέπει να σημειωθεί πως αν μια από του στόματος προληπτική θεραπεία θεωρείται πως έχει αποτύχει πλήρως, μπορεί να διακοπεί σταδιακά και παράλληλα, εφόσον πληρούνται τα προτεινόμενα κριτήρια, να γίνει έναρξη θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα. Αν όμως η από του στόματος θεραπεία θεωρείται πως κάποια θετική επίδραση έχει, μπορεί να συνεχιστεί, να γίνει η έναρξη του μονοκλωνικού αντισώματος και εν τη συνεχεία να αξιολογηθεί από τον θεράποντα η πιθανότητα συνέχισης της ή διακοπής της. Θεραπεία με βοτουλινική τοξίνη τύπου A και μονοκλωνικά αντισώματα παράλληλα, δεν συνιστάται.

### **Συστάσεις σχετικά με την αξιολόγηση της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα και σχετικά με την αξιολόγηση διακοπής της προφυλακτικής θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα**

Σύμφωνα με τα δεδομένα, σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλεται σε προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά της ημικρανίας

ας, θα δει σημαντική βελτίωση από τον πρώτο μήνα θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που η αρχική τους ανταπόκριση γίνεται μετά τον 2<sup>ο</sup> ή και τον 3<sup>ο</sup> μήνα θεραπείας. Εφόσον κάποιος ασθενής ξεκινήσει προφυλακτική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, αξιολόγηση της πορείας του θα πρέπει να γίνει μετά την 3<sup>η</sup> μηνιαία χορήγηση (ή κατά τον τρίτο μήνα θεραπείας, αν η θεραπεία γίνεται με ανά τρίμηνο χορήγηση fremanezumab).

Όπως συμβαίνει και με τις από του στόματος προληπτικές θεραπείες, επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία που έχει μειώσει τη συχνότητα (ημέρες με ημικρανία/μήνα) τουλάχιστον κατά 50%. Άλλα κριτήρια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας είναι η βαθμολογία στις κλίμακες MIDAS και HIT-6. Επιτυχημένη θεωρείται μια θεραπεία αν η βαθμολογία στην κλίμακα MIDAS μειώνεται σημαντικά, για παράδειγμα κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς για αρχικές βαθμολογίες ως 20 ή κατά 30% ή περισσότερο για αρχικές βαθμολογίες μεγαλύτερες του 20. Στην κλίμακα HIT-6 μείωση της αρχικής βαθμολογίας κατά τουλάχιστον 5 βαθμούς συνιστά θετική ανταπόκριση.

Σημαντικό είναι και το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία. Παρά το εξαιρετικό προφίλ ασφαλείας που έχουν ως τώρα επιδείξει τα μονοκλωνικά αντισώματα στις κλινικές μελέτες, τα μακροχρόνια στοιχεία είναι λίγα. Από την άλλη, η ημικρανία ασφαλώς και είναι μια χρόνια νόσος, η οποία μπορεί βεβαίως να παρουσιάζει και διακυμάνσεις στην κλινική της πορεία. Με βάση τα παραπάνω και με κριτήριο πάντα το όφελος του ασθενή, η άποψη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, είναι πως σε περιπτώσεις επιτυχημένης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα, για την απόφαση της διακοπής της θεραπείας πρέπει να ληφθεί υπόψιν το ιστορικό του ασθενούς.

Σε περιπτώσεις ημικρανίας με αρχική συχνότητα 4-7 ημέρες με ημικρανία το μήνα, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας μπορεί να γίνει στους 6 μήνες. Σε αρχική συχνότητα 8-14 ημέρες με ημικρανία το μήνα και σε αρχική συχνότητα  $\geq 15$  ημέρες με ημικρανία το μήνα, αξιολόγηση ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας πρέπει να γίνει στο 1 έτος αγωγής, αν και ειδικά στην τελευταία αυτή περίπτωση πρέπει να είναι αναμενόμενο πως μπορεί να υπάρξει ανάγκη μια πετυχημένη θεραπεία να διαρκέσει σαφώς περισσότερο.

Οι συστάσεις αυτές αποτελούν τη γνώμη του Κλάδου Κεφαλαλγίας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, μετά από αξιολόγηση των ως τώρα δεδομένων. Για τη δημιουργία τους, πέρα από τα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ληφθεί υπόψιν και αντίστοιχες συστάσεις, όπως της American Headache Society [13], και της European Headache Federation [14], που δημιουργήθηκαν με σχετικά αντίστοιχο τρόπο και αντίστοιχο σκεπτικό, προσαρμοσμένες στις συνθήκες της χώρας μας. Οι παρούσες συστάσεις θα πρέπει να επαναξιολογη-

θούν σε διάστημα όχι μεγαλύτερο από 1 έτος από τη δημιουργία τους.

## Βιβλιογραφία

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aimovig>, accessed online on 10-7-2019.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>, accessed online on 10-7-2019.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>, accessed online on 10-7-2019.
4. Russell F.A., King R., Smillie S.-J. et al. Calcitonin gene-related peptide: Physiology and pathophysiology. *Brain Physiol Rev* 2014;94: 1099-1142.
5. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K., Krause D.N. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350.
6. Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L. et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026-1037.
7. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y. et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2018; 377:2123-2132.
8. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999-2008.
9. Skljarevski V., Matharu M., Millen B.A., Ossipov M.H., Kim B.K., Yang J.Y. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-1454.
10. Detke H.C., Goadsby P.J., Wang S. et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24): e2211-e2221.
11. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D. et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13:1100-1107.
12. Oikonomidi T et al. Reliability and Validity of the Greek Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Pharmacoecon Open*. 2018 Mar;2(1):77-85.
13. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 Jan;59(1):1-18.
14. Sacco S., Bendtsen L., Ashina M. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6.

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»

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΣΕ 1091 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΤΟ 2018. ΔΗΜΟΣΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ, ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ, ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Εμμανουήλ Δερμιτζάκης<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Μπίλιος<sup>2</sup>, Ελένη Βλάχου<sup>2</sup>, Ευαγγελία Μπάρμπα<sup>2</sup>, Μιχάλης Βικελής<sup>3</sup>  
εκ μέρους του Σύνδηγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος

<sup>1</sup> Νευρολόγος, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Μέλος Δ.Σ. του Σύνδηγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος

<sup>3</sup> Νευρολόγος, Γλυφάδα

## Περίληψη

Μια από τις πιο συχνές νευρολογικές παθήσεις που είναι η ημικρανία, στον Ελλαδικό χώρο, δεν έχει τύχει ανάλογης καταγραφής τόσο των χαρακτηριστικών της όσο και του τρόπου που οι ημικρανικοί στην Ελλάδα αντιμετωπίζουν την πάθηση τους και οι επιπτώσεις σε όλους τους προσωπικούς και επαγγελματικούς τομείς. Ο Σύλληγος Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος πραγματοποίησε μια διαδικτυακή έρευνα μέσω της σελίδας του στην οποία συμμετείχαν 1091 ασθενείς και τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάζονται σε αυτό το άρθρο. Οι συμμετέχοντες απάντησαν για τις προληπτικές και συμπτωματικές αγωγές που έχουν κάνει για την ημικρανία, για την ικανοποίησή τους από αυτές, για τις επιπτώσεις της ημικρανίας στην ζωή τους και για τα συναισθήματά τους. Αν και οι συμμετέχοντες ήταν ημικρανικοί με έντονο πρόβλημα και αυξημένη ενασχόληση, τα αποτελέσματα αντανakλούν μια ειδική κατηγορία πασχόντων που όμως δεν είναι σπάνια στον γενικό πληθυσμό.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Ημικρανία, χρόνια ημικρανία, επιδημιολογία, πρόληψη

## RESULTS OF AN ONLINE SURVEY OF 1.091 PATIENTS WITH MIGRAINE IN GREECE IN 2018. EPIDEMIOLOGICAL DATA, TREATMENT OPTIONS AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT. THE SOCIAL, ECONOMIC AND EMOTIONAL IMPACT OF THE DISEASE

Emmanouil Dermitzakis<sup>1</sup>, Konstantinos Bilius<sup>2</sup>, Eleni Vlachou<sup>2</sup>, Evangelia Barmba<sup>2</sup>, Michail Vikelis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurologist, Thessaloniki

<sup>2</sup> Member of the Board of the Greek Society of Migraine and Headache Patients

<sup>3</sup> Neurologist, Glyfada

## Abstract

Migraine is one of the most common neurological conditions, but has not been adequately documented in Greece in terms of both its characteristics and the way in which greek migraineurs treat their illness and the impact on all personal and professional sectors. The Hellenic Association of Patients with Migraine and Headache conducted an online survey through its website, which included 1091 patients and the results

are presented in this article. The participants responded to questions about the preventive and symptomatic treatments they have done for migraine, their satisfaction, the effects of migraine on their lives and their feelings. Although the participants were migraineurs with severe problem and increased attention, the results reflect a specific category of sufferers that are not uncommon in the general population.

**Key words:** Migraine, chronic migraine, epidemiology, preventive treatment

## Εισαγωγή

Η ημικρανία είναι από τις πιο συχνές νευρολογικές παθήσεις [1]. Η επίπτωση της στην ποιότητα ζωής των ασθενών, στις οικογενειακές, κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες των ασθενών, όπως και το άμεσο και έμμεσο κόστος για την πολιτεία είναι μεγάλα [2]. Έτσι, οι κεφαλαλγίες είναι συχνός λόγος επίσκεψης στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών [3] και λόγος εισαγωγής σε νευρολογική κλινική [4]. Ανά τον κόσμο, δραστηριοποιούνται σύλληγοι ασθενών με κεφαλαλγία, ημικρανία ή αθροιστική κεφαλαλγία που ως στόχο έχουν, μεταξύ άλλων, να αναδείξουν τις επιπτώσεις αυτές και να ευαισθητοποιήσουν την κοινή γνώμη και την πολιτεία. Στην Ελλάδα έχει δημιουργηθεί πρόσφατα ένας σύλληγος ασθενών με ημικρανία και κεφαλαλγία. Ανάμεσα στις πρώτες δράσεις του συλλόγου ήταν και η προσπάθεια για καταγραφή του προφίλ του Έλληνα ημικρανικού (θεραπείες που έχει κάνει, συμμόρφωση, αποτελεσματικότητα) καθώς και των επιπτώσεων της πάθησης του στις οικογενειακές, κοινωνικές και επαγγελματικές του δραστηριότητες.

## Μέθοδος

Ομάδα εργασίας του Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος, αποτελούμενη από μέλη του Συλλόγου, σε συνεργασία με δυο νευρολόγους- συμβούλους του συλλόγου, σχεδίασαν ένα ερωτηματολόγιο 52 ερωτήσεων για ασθενείς με ημικρανία. Το ερωτηματολόγιο ήταν στα ελληνικά και ήταν διαθέσιμο για δυο μήνες μόνο διαδικτυακά, στην ιστοσελίδα του συλλόγου [www.kefalalgies.gr](http://www.kefalalgies.gr). Έγινε παρότρυνση σε όλα τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης που διαθέτει ο σύλληγος (Facebook, Twitter) μέσω μηνυμάτων ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στα μέλη του συλλόγου για συμμετοχή ημικρανικών ασθενών στην έρευνα. Οι ερωτήσεις αφορούσαν σε δημογραφικά στοιχεία, σε χαρακτηριστικά της ημικρανίας των ερωτηθέντων, σε θεραπείες που έχουν κάνει είτε προληπτικά είτε επί πόνου και στην την ικανοποίηση τους από αυτές τις θεραπείες. Επίσης, ρωτήθηκε η επίπτωση στα συναισθήματα τους, στις οικογενειακές, κοινωνικές και επαγγελματικές σχέσεις. Η διαδικτυακή αυτή έρευνα σχεδιάστηκε σύμφωνα με τα πρότυπα της Migraine in America, μεγάλης διαδικτυακής έρευνας που πραγματοποιείται κάθε έτος στις Η.Π.Α. [5].

## Αποτελέσματα

Στο σύνολο 1091 ασθενείς με διάγνωση ημικρανίας

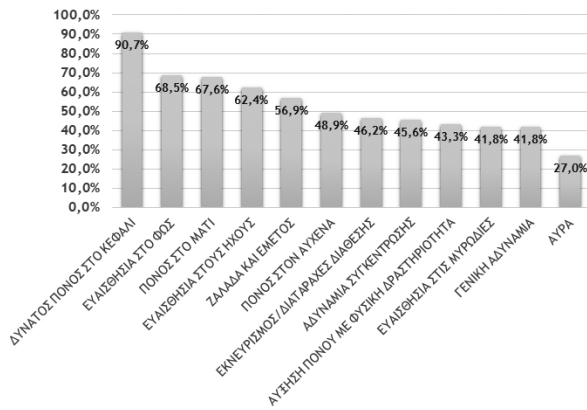
απάντησαν στο διαδικτυακό ερωτηματολόγιο, κατά το δίμηνο που ήταν αναρτημένο. Το 93% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες και το 61,6% άνηκε στην ηλικιακή ομάδα 36-55 ετών. Η γεωγραφική κατανομή των συμμετεχόντων ήταν από όλη την Ελλάδα με την Αττική να προηγείται (30,8%) και να ακολουθεί η περιοχή της Κεντρικής Μακεδονίας με 28,1% και η Πελοπόννησος με 7,8%. Το 65% των συμμετεχόντων είχε ημικρανία για περισσότερο από 10 έτη. Το 31,5% είχε την πρώτη εκδήλωση της ημικρανίας στην εφηβική ηλικία των 12 με 18 ετών, ενώ το 44,2% στην ηλικία των 19 με 34 ετών. Από τους συμμετέχοντες οι 471 (43,1%) θεωρούν ότι υπήρξε κάποιο σημαντικό γεγονός στην ζωή τους μετά από το οποίο ξεκίνησαν οι ημικρανικές κρίσεις. Από αυτούς τους 471 ασθενείς το 40% θεώρησε ότι η έναρξη της εμμήνου ρύσεως ήταν αυτό το σημαντικό γεγονός, το 20% η εγκυμοσύνη/ τοκετός, το 13% η σωματική ή ψυχολογική κακοποίηση που δέχθηκε, ενώ το ίδιο ποσοστό θεώρησε ότι ο θάνατος ενός αγαπημένου προσώπου πυροδότησε την πρώτη του ημικρανική κρίση. Αξιοσημείωτο είναι ότι το 5% (24 ασθενείς) θεώρησε ότι αφορμή για την πρώτη ημικρανική του κρίση ήταν η εμμηνόπαυση. Το 58,2% των συμμετεχόντων έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με ημικρανία (61,6% τη μητέρα, 23,6% τον πατέρα, 20,6% αδερφό ή αδερφή).

Ένα μεγάλο ποσοστό, και συγκεκριμένα το 76% των συμμετεχόντων, δήλωσε ότι έχει επισκεφτεί ειδικά γιατρό για τις ημικρανίες του, κυρίως νευρολόγο (το 87% αυτών) και ακολουθεί με 17,7% ο παθολόγος (υπήρχε δυνατότητα περισσότερων της μίας απαντήσεων). Το 39% ήταν «πολύ» ή «πάρα πολύ» ικανοποιημένοι από τον γιατρό και το 26,9% «αρκετά». Στην ερώτηση αν πάσχουν από κάποια άλλη ασθένεια ή εάν εμφανίζουν συμπτώματα το 37,9% απάντησε «όχι», το 37% «άγχος», το 20,6% «πάθηση θυροειδούς», το 15,1% «σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου», 9,3% «κατάθλιψη», 4,9% «βρογχικό άσθμα» και 4,3% «χρόνιο πόνο».

## Χαρακτηριστικά της ημικρανίας

Στην ερώτηση «πόσες ημέρες τον μήνα έχετε ημικρανία» (οποιασδήποτε έντασης) το 37,8% απάντησε 1 με 4 ημέρες τον μήνα, το 46,9% 5 με 14 ημέρες, ενώ περισσότερες από 15 ημέρες τον μήνα ημικρανία είχε το υπόλοιπο 15,4% των συμμετεχόντων. Στο ερώτημα πόσες ώρες διαρκεί μια κρίση ημικρανίας, το 28,3% απάντησε μέχρι τέσσερις ώρες, το 42,7% από 5 ώρες μέχρι ένα 24ωρο, το 18,1% από 24 μέχρι 36

**Πίνακας 1.** Τα χαρακτηριστικά του πόνου σε 1091 ημικρανικούς ασθενείς, όπως απάντησαν στο διαδικτυακό ερωτηματολόγιο. Δυνατή η επιλογή περισσότερων της μίας απαντήσεων



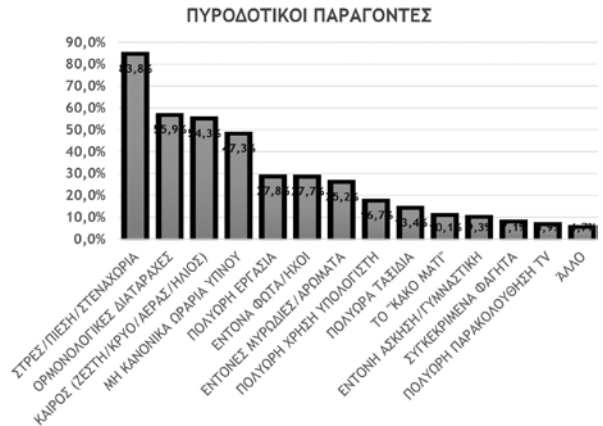
ώρες και το υπόλοιπο περισσότερο από 36 ώρες. Τα χαρακτηριστικά του πόνου φαίνονται στον πίνακα 1. Σε σχέση με τους «πυροδοτικούς μηχανισμούς» της ημικρανίας οι απαντήσεις των ερωτηθέντων φαίνονται στον πίνακα 2.

### Θεραπεία της ημικρανίας

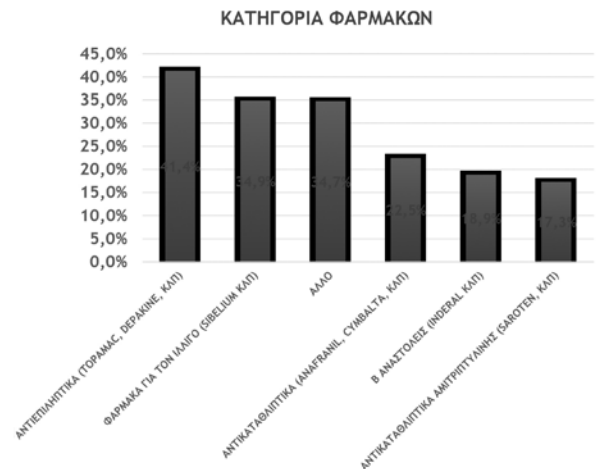
Συνολικά, 636 συμμετέχοντες (58,2%) είχαν λάβει έστω και για μια φορά κάποια προφυλακτική αγωγή για την ημικρανία τους. Η προφυλακτική αγωγή που δήλωσαν ότι έλαβαν φαίνεται στον πίνακα 3. Το 42,6% των ασθενών που έλαβαν προληπτική αγωγή ανέφεραν πως την διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ 54,8% πως την διέκοψαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Το 55,4% των ασθενών που έλαβε αντιεπιληπτική προληπτική αγωγή ήταν «λίγο» ή «καθόλου» ευχαριστημένοι από την αγωγή, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα αντικαταθλιπτικά ήταν 57,2% και για τους β-αναστολείς 60,9%. Επίσης, το 43% από τους 1091 συμμετέχοντες είχε δοκιμάσει κάποια ή κάποιες «εναλλακτικές» αγωγές για την πρόληψη της ημικρανίας που ήταν: ομοιοπαθητική (40,5%), βελονισμός (37,9%), συμπληρώματα διατροφής (31,7%), διάφορες μορφές σωματικής άσκησης (28,4%). Το 60,9% των ασθενών ήταν «καθόλου» ή «λίγο» ευχαριστημένοι από την ομοιοπαθητική. Το 53,8% των ασθενών ήταν «καθόλου» ή «λίγο» ευχαριστημένοι από τον βελονισμό.

Όσο αφορά στην αντιμετώπιση των ημικρανικών κρίσεων, οι συμμετέχοντες ανέφεραν ότι λαμβάνουν απλά αναλγητικά (47,2%), τριπτάνες (46,7%), συνδυασμούς αναλγητικών με καφεΐνη (44,1%), μυοχαλαρωτικά (20,8%), αντιεμετικά (10,4%) και τέλος εργοταμίνη (1,6%). Το 45,6% λάμβανε αμέσως με την έναρξη του πόνου την αγωγή, το 34,1% εντός της πρώτης ώρας και το 16,5% σε > 1 ώρα από την έναρξη του πόνου. Δυο στους τρεις από τους συμμετέχοντες λάμβαναν

**Πίνακας 2.** Οι πυροδοτικοί παράγοντες που οι ασθενείς θεωρούν πως πυροδοτούν την ημικρανία, σε 1091 ασθενείς με ημικρανία που έλαβαν μέρος σε διαδικτυακό ερωτηματολόγιο. Δυνατή η επιλογή περισσότερων της μίας απαντήσεων



**Πίνακας 3.** Προληπτική αγωγή που έλαβαν 636 ασθενείς με ημικρανία, απαντώντας σε διαδικτυακό ερωτηματολόγιο. Δυνατή η επιλογή περισσότερων της μίας απαντήσεων



0-2 ημέρες την εβδομάδα φάρμακα συμπτωματικής αντιμετώπισης, το 27,1% 3-5 ημέρες την εβδομάδα και το υπόλοιπο 6,8% 6-7 ημέρες/εβδομάδα. Οι μισοί λάμβαναν 0-2 χάπια/εβδομάδα, το 32,5% 3-4 χάπια/εβδομάδα, το 10,2% 5-8 χάπια/εβδομάδα και το 7% >8 χάπια/εβδομάδα. Περισσότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες (55,6%) δεν είχαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση της συμπτωματικής αγωγής.

### Επαγγελματικές, οικονομικές και συναισθηματικές επιπτώσεις της ημικρανίας

Από τους συμμετέχοντες, το 43,7% ανέφερε ότι δεν έχανε ούτε μια ημέρα τον μήνα από την εργασία του λόγω της ημικρανίας, το 37,2% απουσίαζε 1-2 ημέρες, το 11,5% 3-5 ημέρες και το 7,5% περισσότερες από 5 ημέρες τον μήνα λόγω της ημικρανίας. Στην ερώτηση

πόσες ημέρες τον μήνα η απόδοση στην εργασία τους ήταν μειωμένη λόγω ημικρανίας το 8,8% απάντησε ότι καμία ημέρα δεν είχαν μειωμένη απόδοση, το 31,6% 1-2 ημέρες μειωμένης απόδοσης τον μήνα, το 35,9% 3-5 ημέρες, 16,2% 6-10 ημέρες και το 7,4% 11 και περισσότερες ημέρες. Ρωτήθηκαν για τις επιπτώσεις που είχαν οι ασθενείς στην εργασία τους λόγω της απουσίας τους ή της μειωμένης απόδοσης και χωρίστηκαν σε δυο ομάδες:

- Από τους 775 συμμετέχοντες στην έρευνα που είχαν μέχρι και 14 ημέρες τον μήνα ημικρανία (επεισοδική ημικρανία), το 7,1% απάντησε ότι η πάθηση τους ανάγκασε να μειώσουν τις ώρες εργασίας, το 2,6% ότι άλλαξε αντικείμενο εργασίας, το 2,2% ότι σταμάτησε να εργάζεται από επιλογή του, το 2,2% ότι απολύθηκε και το 0,5% ότι πήρε μακροχρόνια άδεια.
- Από τους 260 συμμετέχοντες στην έρευνα που ανέφεραν ≥15 ημέρες τον μήνα ημικρανία (δηλαδή, πιθανότατα είχαν χρόνια ημικρανία) το 8,8% απάντησε ότι η πάθηση τους ανάγκασε να μειώσουν τις ώρες εργασίας, το 5,4% ότι άλλαξε αντικείμενο εργασίας, το 6,5% ότι σταμάτησε να εργάζεται από επιλογή του, το 4,2% ότι απολύθηκε και το 1,9% ότι πήρε μακροχρόνια άδεια.

Αναφορικά στις ημέρες τον μήνα που δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν σε οικογενειακές ή κοινωνικές εκδηλώσεις το 33,5% τις προσδιόρισε σε 1-2 ημέρες τον μήνα, το 34,6% σε 3-6 ημέρες, το 14,9% σε 7-10 και το 4,3% σε περισσότερες από 15 ημέρες τον μήνα. 7,6 % απάντησε ότι δεν χάνει καμία ημέρα από τις κοινωνικές και οικογενειακές εκδηλώσεις.

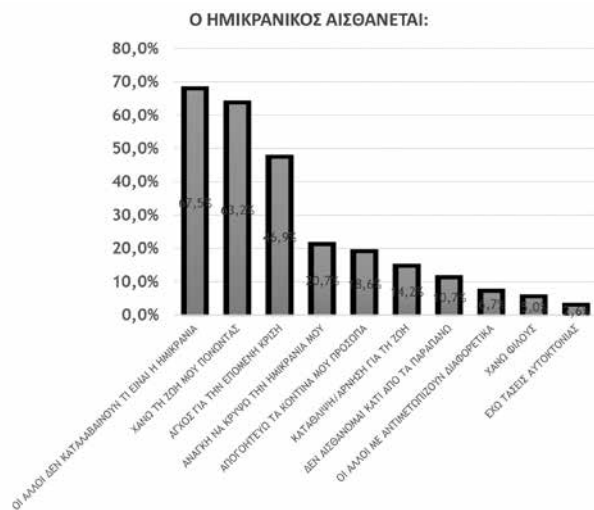
Στην ερώτηση αν είναι αποτρεπτικό το οικονομικό κόστος για να έχουν πρόσβαση σε φάρμακα και σε γιατρούς το 67,7% απάντησε όχι. Από τους ερωτηθέντες το 48,3% εκτίμησε ότι δαπανάει λιγότερο από 100 € ετησίως λόγω της ημικρανίας, το 16,5% από 101 μέχρι 250 €, το 7,9% από 251 μέχρι 500 € και το 5,2% περισσότερα. 22,1% δεν μπορούσε να υπολογίσει το κόστος.

Σε συναισθηματικό επίπεδο, στην ερώτηση τί αισθάνονται συχνά λόγω της ημικρανίας τους οι απαντήσεις των ερωτηθέντων φαίνονται στον πίνακα 4. Ενώ οι λέξεις που θα χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς για να περιγράψουν καλύτερα τι αισθάνονται φαίνονται στον πίνακα 5. Τέλος, στην ερώτηση ποιος τομέας της ζωής τους έχει επηρεαστεί περισσότερο από την πάθηση τους, οι συμμετέχοντες απάντησαν όσα αναφέρονται στον πίνακα 6.

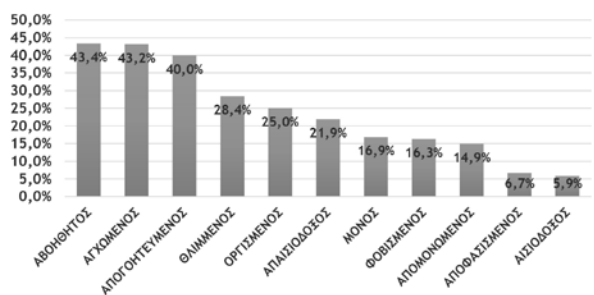
**Συζήτηση**

Η διαδικτυακή μας έρευνα είναι η πρώτη που πραγματοποιείται στην Ελλάδα με αυτή τη μεθοδολογία, παρότι παρόμοιες έρευνες διενεργούνται εδώ και χρόνια στο εξωτερικό [5]. Αν και σαφώς δεν πρόκει-

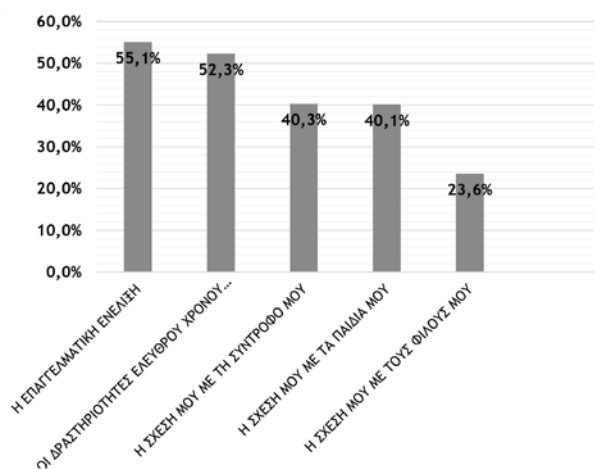
**Πίνακας 4.** Οι απαντήσεις 1091 ημικρανικών σε σχέση με το τί αισθάνονται λόγω της πάθησης τους. Περισσότερες της μίας επιλογές ήταν αποδεκτές



**Πίνακας 5.** Οι λέξεις που περιγράφουν πως αισθάνονται 1091 ημικρανικοί ασθενείς. Μέχρι 4 επιλογές ήταν αποδεκτές



**Πίνακας 6.** Απάντηση 1091 ημικρανικών σε σχέση με ποιος τομέας της ζωής τους έχει επηρεαστεί από την πάθηση τους. Περισσότερες της μίας επιλογές ήταν αποδεκτές



ται για μια έρευνα σε γενικό πληθυσμό, θεωρούμε πως παρέχει χρήσιμα στοιχεία για την κατανόηση της πραγματικότητας των ημικρανικών ασθενών στην Ελλάδα. Ο μεγάλος αριθμός των συμμετεχόντων και η ευρύτατη γεωγραφική κατανομή, θεωρούμε πως ενισχύουν τη σημασία της έρευνας αυτής.

Το ποσοστό των συμμετεχόντων στην έρευνα που είχαν υψηλής συχνότητας ημικρανία (πόνος >4 μέχρι 14 ημέρες/μήνα) ήταν μάλλον αυξημένο (46,9%), όπως και το ποσοστό όσων είχαν χρόνια ημικρανία ( $\geq 15$  ημέρες τον μήνα), που ήταν 15,4%. Τα στοιχεία αυτά εκτιμούμε πως δείχνουν πως στην έρευνα ενδεχομένως συμμετείχαν βαρύτερες περιπτώσεις ημικρανικών ασθενών.

Περίπου ένας στους τέσσερις συμμετέχοντες δήλωσε πως έχει συμπτώματα αύρας πριν την ημικρανία. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί και με άλλες έρευνες [6]. Ωστόσο, δεν μπορούμε να παραγνωρίσουμε πως μπορεί άλλα συμπτώματα, που ιατρικά δεν αποτελούν ημικρανική αύρα, να θεωρούνταν ως «αύρα» από κάποιους από τους συμμετέχοντες, κάτι που παρατηρείται συχνά και στην κλινική πράξη. Πάντως, όσο αφορά στα χαρακτηριστικά του πόνου, η φωτοφοβία και η ηχοφοβία ήταν πιο συχνές απ' ό,τι η «ζάλη και ο εμετός», ενώ σχεδόν οι μισοί αναφέρουν πόνο στον αυχένα που δεν είναι στα διαγνωστικά κριτήρια, που έχει όμως παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες [7, 8]. Από τους πυροδοτικούς παράγοντες (triggers) μιας ημικρανικής κρίσης αυτό που κάνει εντύπωση είναι ότι 1 στους δέκα ασθενείς θεωρεί ότι «το κακό μάτι» μπορεί να προκαλέσει κρίση.

Σε σχέση με τον χρόνο λήψης της συμπτωματικής αγωγής λιγότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες δήλωσαν πως λάμβαναν την όποια αγωγή άμεσα με την έναρξη του πόνου, όπως και είναι πιο αποτελεσματικό [9]. Θεωρούμε ότι σε αυτό το ζήτημα ενδοιασμού στο να λάβουν άμεσα με την έναρξη του ημικρανικού πόνου αγωγή υπάρχει κενό πληροφόρησης από τον θεράποντα στον ασθενή.

Όσον αφορά την επίπτωση της ημικρανίας στην εργασία, σχεδόν 20% των ημικρανικών αναφέρουν ότι απουσιάζουν 3 ή και περισσότερες εργάσιμες τον μήνα λόγω της ημικρανίας. Βέβαια περισσότεροι από 9 στους 10 ημικρανικούς ασθενείς έχουν τουλάχιστον 1 ημέρα μειωμένης απόδοσης στην εργασία – σχεδόν 1 στους 4 έχει έξι ή περισσότερες εργάσιμες τον μήνα με μειωμένη απόδοση. Τα υψηλά αυτά ποσοστά απουσίας των ημικρανικών από την εργασία ή μειωμένης απόδοσης στην εργασία επιβεβαιώνονται και από μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο [10] αλλά και από την Δανία όπου το 43% των ημικρανικών έχει απουσιάσει από την εργασία του λόγω ημικρανίας [11]. Όσο αφορά στις οικογενειακές και κοινωνικές υποχρεώσεις σε αυτές απουσίαζαν ελαφρώς περισσότερο τον μήνα σε σχέση με την εργασία.

Ένα σημαντικό στοιχείο που αναδεικνύει η έρευνα αυτή είναι βέβαια ο τρόπος με τον οποίο ψυχολογικά

επηρεάζονται αυτοί οι ασθενείς λόγω της ασθένειάς τους, όπως αυτοί περιγράφουν. 2 στους 3 αισθάνονται ότι δεν μπορούν να τους καταλάβουν ακόμη και τα οικεία πρόσωπα, ενώ σχεδόν το ίδιο ποσοστό αισθάνεται ότι «χάνει την ζωή του πονώντας». Μάλιστα ένας στους 25 ημικρανικούς αναφέρει να έχει και τάσεις αυτοκτονίας. Αυτός ο αρνητικός συναισθηματικός κόσμος αντανακλάται πολύ καλά και με τις λέξεις που χρησιμοποιούν για να περιγράψουν αυτά τα συναισθήματα: «αβοήθητος», «αγχωμένος», «απογοητευμένος» αισθάνονται πάνω από το 40% των ασθενών.

Είναι βέβαια κατανοητό πως η μεθοδολογία και η φύση μια τέτοιας έρευνας ενέχει μειονεκτήματα. Καταρχάς, πρόσβαση στην έρευνα έχουν μόνο άτομα με ενεργό πρόσβαση στο διαδίκτυο και στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Επίσης, ασθενείς με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη νόσο τους, μέλη του Συλλόγου Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος αλλά και, γενικότερα, ασθενείς δραστήριοι διαδικτυακά πάνω στο πρόβλημα της ημικρανίας θεωρούμε πως είναι πιθανότερο να συμμετάσχουν σε μια τέτοια έρευνα. Καθώς λοιπόν δεν πρόκειται για έρευνα στον γενικό πληθυσμό, τα αποτελέσματα της πρέπει να αξιολογούνται σύμφωνα με τον πληθυσμό που συμμετείχε. Από την άλλη πλευρά, ο σημαντικός αριθμός των συμμετεχόντων, η ευρεία γεωγραφική αντιπροσώπευση και το εκτενές ερωτηματολόγιο, ασφαλώς και δείχνουν πως πρόκειται για στοιχεία που συμβάλλουν στη διαφώτιση για το τι συμβαίνει με την ημικρανία στη χώρα μας.

Για μια τόσο συχνή και επώδυνη νευρολογική πάθηση που σαφέστατα επηρεάζει την οικογενειακή, κοινωνική και επαγγελματική ζωή ενός μεγάλου κομματιού του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα, θεωρούμε ότι θα πρέπει στο μέλλον να γίνουν καλά σχεδιασμένες μελέτες στον γενικό πληθυσμό, όπου θα έρθουν στην επιφάνεια τόσο το βάρος της νόσου στον ίδιο τον ασθενή αλλά και στην πολιτεία και τα ασφαλιστικά ταμεία (άμεσο και έμμεσο κόστος).

**Σημείωση:** Ο Σύλλογος Ασθενών με Ημικρανία και Κεφαλαλγία Ελλάδος είναι μέλος της Pain Alliance Europe και της European Migraine & Headache Alliance.

### Βιβλιογραφία

1. Saylor D., Steiner T.J. The Global burden of Headache. *Semin Neurol* 2018;38(2):182-90.
2. Messali A., Sanderson J.C., Blumenfeld A.M. et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: a Web-Based Survey. *Headache* 2016;56(2):306-22.
3. Dermitzakis E.V., Georgiadis G., Rudolf J., Niki-foridou D., Kyriakidis P., Gravas I. et al. Headache patients in the emergency department



- of a Greek tertiary care hospital. *J Headache Pain*. 2010;11(2):123-8.
4. Rudolf J., Dermitzakis E.V., Kyriazopoulou E., Nikiforidou D., Gravas I., Papadopoulos V. et al. Workload of the emergency room neurologists and the neurological inpatient department in a Greek tertiary care hospital. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(4):332-5.
  5. <https://migraine.com/infographic/migraine-america-2016>.
  6. Charles A. The migraine aura. *Continuum* 2018;(4): 1009-22.
  7. Ashina S., Bendtsen L., Lyngberg A.C. et al. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. *Cephalgia* 2015;35(3):211-9.
  8. Ferracini G.N., Chaves T.C., Dach F. et al. Analysis of the cranio-cervical curvatures in subjects with migraine with and without neck pain. *Physiotherapy* 2017;03(4):392-9.
  9. Johnston M.M., Rapoport A.M. Triptans for the management of migraine. *Drugs* 2010; 70(12): 1505-18.
  10. Boardman H.F., Thomas E., Croft P.R. et al. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalgia* 2003;23:129-37.
  11. Rasmussen B.K., Jensen R., Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilization of medical services: a Danish population study. *J Epidemiology Commun Health* 1992;42:443-6.

# Η ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΗΣ ΝΩΤΙΑΙΑΣ ΜΥΪΚΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ ΚΑΙ ΤΑ ΣΗΜΕΡΙΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Παναγιώτης Παρασκευόπουλος<sup>1</sup>, Άγγελος Σωρανίδης<sup>2</sup>, Δημήτριος Παρίσις<sup>3</sup>, Νικόλαος Γρηγοριάδης<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Τμήμα Ιατρικής

<sup>2</sup> Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Ιατρικής

<sup>3</sup> Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Β' Νευρολογική Κλινική του ΑΠΘ

## Περίληψη

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA) είναι μία νευροεκφυλιστική μυατροφική νόσος με γενετικό υπόβαθρο. Αποτελεί την συχνότερη γενετική αιτία θανάτου στα βρέφη. Η παθογένεια της βασίζεται στην ανεπάρκεια της πρωτεΐνης SMN λόγω απουσίας του γονιδίου SMN1. Στον άνθρωπο υπάρχει και ένα δεύτερο γονίδιο, το SMN2, που παράγει SMNΔ7. Στην σημερινή εποχή χάρη σε καινοτόμες φαρμακευτικές ουσίες, οι ελπίδες γύρω από την θεραπεία της SMA έχουν αναζωπυρωθεί. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει τον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου και τα νέα φαρμακευτικά δεδομένα που διαμορφώνονται με ραγδαίο τρόπο στον ορίζοντα της θεραπείας. Το *Nusinersen*, ένας ASO που οδηγεί το SMN2 σε εναλλακτικό μάτισμα, αποτέλεσε το πρώτο φάρμακο που έλαβε την έγκριση του οργανισμού FDA το 2016. Παράλληλα αναπτύσσονται και άλλες στρατηγικές αντιμετώπισης της νόσου, όπως η εισαγωγή του γονιδίου SMN1 στον πυρήνα μέσω ιικών φορέων (*scAAV9*, που έγινε το δεύτερο εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο το 2019), η τροποποίηση του ματίσματος (*Risdiplam*), η νευροπροστασία (*Olesoxime*) και η βελτίωση της μυϊκής σύσπασης (*Tirasemtiv*).

**Λέξεις ευρετηρίου:** Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία, νευροεκφύλιση, πρωτεΐνη SMN, γονίδιο SMN2, θεραπευτικοί στόχοι, Nusinersen, scAAV9

## THE CHALLENGE OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY AND THE NEW THERAPEUTIC DATA

Panayiotis Paraskevoudopoulos<sup>1</sup>, Angelos Soranidis<sup>2</sup>, Dimitrios Parisis<sup>3</sup>, Nikolaos Grigoriadis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aristotle University of Thessaloniki, Medical School

<sup>2</sup> National and Kapodistrian University of Athens, Medical School

<sup>3</sup> University General Hospital of Thessaloniki "AHEPA", 2nd Department of Neurology

## Abstract

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an inherited genetic disorder that results in neurodegeneration and muscle atrophy. It is the leading genetic cause of death among infants. Pathogenesis of SMA is linked to the deletion of the Survival Motor Neuron 1 (SMN1) gene, causing non-sufficient expression of Survival Motor Neuron (SMN) protein. The human chromosome contains an almost identical copy of the SMN1 gene, named SMN2, transcription of which results mostly in a non-functional protein called SMNΔ7. Research on an effective therapeutic approach of the disease has been underway and only recently there have been major breakthroughs. This review presents the pathogenetic mechanism of SMA and focuses on new treatments that show a lot of promise, including Nusinersen and scAAV9, two drugs that only recently gained approval by the FDA.

**Key words:** Spinal Muscular Atrophy, Survival of Motor Neuron protein, SMN1 gene, SMN2 gene, Nusinersen, scAAV9

### Εισαγωγή και κλινικά χαρακτηριστικά

Η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (Spinal Muscular Atrophy, SMA) είναι μία αυτοσωμικού υπολειπόμενου τύπου, κληρονομική, νευροεκφυλιστική νόσος του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Αποτελεί την κύρια γενετική αιτία παιδικής θνησιμότητας, καθώς ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1 στις 10.000 γεννήσεις και της φορείας 1 στα 50 άτομα [1]. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια των νευρώνων στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, για τα νωτιαία κινητικά νεύρα, και στο Εγκεφαλικό Στέλεχος, για τα κρανιακά κινητικά νεύρα. Αποτέλεσμα είναι η απονεύρωση των σκελετικών μυών, η ατροφία τους και η εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας, υποτονίας και χαλαρής παράλυσης [2]. Υπάρχει ασάφεια ως προς το εάν η βλάβη αφορά πρωτοπαθώς τα κινητικά νεύρα και δευτεροπαθώς τους μύες ή εάν συνυπάρχει πρωτοπαθή βλάβη και στους δύο αυτούς ιστούς [3]. Με την πρόοδο της νόσου, και συνεπώς της απώλειας των α-κινητικών νευρώνων, χάνεται σταδιακά η λειτουργία των μυών του προσώπου, του κορμού και των άκρων, έως ότου, σε προχωρημένου βαθμού νευροεκφύλιση, να επηρεάζεται η λειτουργία των μυών κατάποσης και αναπνοής, με κατάληξη τον θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, ενώ η νευρωνική βλάβη είναι το κυρίαρχο στοιχείο της παθογένειας της νόσου, υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλοι ιστοί και όργανα εμπλέκονται στην παθολογία της, πχ καρδιά και ήπαρ [4-6].

Με βάση την ηλικία εμφάνισης της κλινικής σημειολογίας και του οροσήμενου της κινητικής ανάπτυξης που επιτυγχάνεται, η νόσος ιστορικά διαχωρίζεται σε 5 τύπους, με σταδιακή βελτίωση της πρόγνωσης και της επιβίωσης [7, 8]. Στον Τύπο 0, την πιο σοβαρή μορφή της νόσου, η εκφύλιση ξεκινά κατά την ενδομήτριο ζωή και το άτομο δεν ζει κατά κανόνα πάνω από μερικές εβδομάδες μετά την γέννηση. Αντίθετα στον Τύπο 4, η νευροεκφύλιση ξεκινά μετά το 30<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, δεν απολήγει σε σοβαρή κινητική διαταραχή και το άτομο έχει φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής (πίνακας 1). Τον πιο συχνό αποτελεί ο τύπος I (~60%) [1].

### Μοριακή βιολογία και παθοφυσιολογία της νόσου

Κύριο ρόλο στην παθογένεια της νόσου παίζει η πρωτεΐνη SMN (survival motor neuron protein) [9, 10]. Η πρωτεΐνη SMN έχει μέγεθος 38 kDa και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα όλων των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού [11]. Έχει βρεθεί ότι συμμετέχει σε πληθώρα διεργασιών του κυττάρου, μιας και χαρακτηρίζεται από πληθώρα domains που αλληλεπιδρούν με διαφορετικές ομάδες πρωτεϊνών. Η SMN ρυθμίζει σχεδόν κάθε πτυχή του μεταβολισμού των RNA όπως είναι η μεταγραφή, το μάτισμα, η γένεση των snRNPs και τελομερασών, η επεξεργασία των

ιστονών, οι διεργασίες σύνθεσης των selenoproteins, η δημιουργία των stress granules και η μεταφορά των mRNA. Επιπλέον συμμετέχει σε κυτταρικές λειτουργίες όπως η επισκευή βλαβών του DNA, η αυτοφαγία και πιθανόν εκτελεί και άλλες πιο ειδικές λειτουργίες στο νευρικό κύτταρο (βλέπε παρακάτω) [12, 13].

Στον άνθρωπο δύο γονίδια κωδικοποιούν την SMN, το SMN1 και το SMN2. Δεν έχει παρατηρηθεί ομόζυγη απώλεια και των δυο γονιδίων και επομένως θεωρείται μη βιώσιμη κατάσταση.[14] Στο 95% των περιπτώσεων με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία παρατηρείται ομόζυγη απουσία του γονιδίου SMN1, ενώ το υπόλοιπο των περιπτώσεων οφείλεται σε κάποιου είδους μεταλλάξη, (πιο συχνά αντικατάσταση βάσης) [13, 15]. Το γονίδιο SMN1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q, προς το τελομερικό άκρο, περιοχή που χαρακτηρίζεται «γενετικά ασταθής» [16]. Σχεδόν πανομοιότυπα αντίγραφα του βρίσκονται στο κεντρομερικό άκρο του χρωμοσώματος και ονομάστηκαν SMN2. Η απώλεια μόνο του γονιδίου SMN2 δεν οδηγεί σε παθολογικό φαινότυπο και υπολογίζεται ότι περίπου στο 5% του υγιούς πληθυσμού και τα δύο αντίγραφα του SMN2 λείπουν [14, 17]. Τα δύο γονίδια διαφέρουν κατά πέντε νουκλεοτίδια, μόνο ένα εκ των οποίων βρίσκεται σε κωδική περιοχή, συγκεκριμένα στη θέση +6 του 7<sup>ου</sup> εξονίου όπου παρατηρείται Θυμιδίνη στο SMN2 αντί της Κυτοσίνης του SMN1 (SMN2: ex7+6, C-to-T transition) [18-20]. Αν και από τη αλληλαγή προκύπτει το ίδιο αμινοξύ στη μετάφραση (silent mutation), η SMN2 οδηγείται σε διαφορετικό μάτισμα του προϊόντος (alternative splicing) αποκλείοντας το εξόνιο 7 στο 90% των πρωτεϊνών που παράγονται [20, 21]. Οι λόγοι που η αντικατάσταση αυτή οδηγεί σε αποκλεισμό του 7<sup>ου</sup> εξονίου μελετώνται διαρκώς και έχουν αναγνωριστεί ενισχυτές ματίσματος του εξονίου (Exon Splicing Enhancers, ESE) αλλά και αποκλειστές ματίσματος του εξονίου (Exon Splicing Silencers, ESS), που ενδεχομένως να αποτελέσουν στόχο θεραπευτικών αγωγών [22, 23]. Η τελική πρωτεΐνη, SMNΔ7, φείδεται των τελευταίων 17 αμινοξέων του εξονίου 7 και εμπεριέχει επιπλέον 4 αμινοξέα του εξονίου 8 (που φυσιολογικά στην SMN1 υφίσταται μάτισμα). Εξαιτίας αυτού είναι ασταθής, έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής και έχει μειωμένη λειτουργικότητα [24, 25]. Πάρα το γεγονός ότι η SMNΔ7 δεν μπορεί να υποκαταστήσει αποτελεσματικά την λειτουργία της SMN, έχει συσχετισθεί ότι η ύπαρξη περισσότερων αντιγράφων SMN2 αντιστοιχεί σε καλύτερη κλινική εικόνα του ασθενή [8, 16] χωρίς ωστόσο η σχέση γονότυπος-φαινότυπος να είναι απόλυτα γραμμική, καθώς υπάρχουν και άλλοι γενωμικοί συντελεστές του φαινοτύπου [26-31].

Η ακριβής συσχέτιση της ανεπάρκειας της SMN και της απώλειας συγκεκριμένα των κινητικών νευρώνων δεν είναι σαφής. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η SMN μέσω της συναρμολόγησης των snRNPs (τα οποία είναι απαραίτητα για το φυσιολογικό μάτισμα πολλών γονιδίων) είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη και

**Πίνακας 1.** Κλινικοί τύποι της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας και τα χαρακτηριστικά τους

Τύπος	Ηλικία έναρξης	Ορόσημο κινητικής ανάπτυξης	Κινητική ικανότητα	Επιβίωση-Θάνατος
0	Πριν την γέννηση	Κανένα	Έντονη μυϊκή αδυναμία	Λίγες εβδομάδες
<b>I</b> Werdnig-Hoffman	2 εβδομάδων (Ia) 3 μηνών (Ib) 6 μηνών (Ic)	Κανένα	Έντονη μυϊκή αδυναμία	Εντός 2 ετών από έναρξη
<b>II</b>	6-18 μηνών	Κάθισμα χωρίς στήριξη	Αδυναμία κεντρομελική	Εφηβεία-Νεαρή ενήλικη ζωή
<b>III</b> Kugelberg-Welander	<3 ετών (IIIa) 3-12 ετών (IIIb) >12 ετών (IIIc)	Βάδιση	Ίσως απώλεια περιπατητικής ικανότητας	Φυσιολογικό προσδόκιμο
<b>IV</b>	>30 ετών	Φυσιολογικό	Ήπια κινητική διαταραχή	Φυσιολογικό προσδόκιμο

την επιβίωση των κινητικών νευρώνων. Πιο συγκεκριμένα, είναι απαραίτητη για την συναπτογένεση και την διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας της νευρομυϊκής συνάψεως, καθώς πιθανόν συμμετέχει στο μάτισμα των γονιδίων των πρωτεϊνών αυτών των διεργασιών [32-36]. Επίσης, άλλοι νευροειδικοί ρόλοι της SMN είναι η δόμηση του νευρωνικού κυτταροσκελετού, η συμμετοχή στην επιλογή και την μεταφορά mRNAs προς το αξονικό άκρο, και φυσικά όλες οι διεργασίες που επιτελεί και στα υπόλοιπα σωματικά κύτταρα (βλέπε παραπάνω) [35-42]. Επίσης υπάρχει ασάφεια για τα ακριβή μοριακά γεγονότα που οδηγούν στο θάνατο των κυττάρων του νωτιαίου μυελού ή του μυός, αλλά οι ενδείξεις ότι εμπλέκεται η απόπτωση είναι ισχυρές [43-46].

### Θεραπευτική και νέα δεδομένα της

Έως προσφάτως η διαχείριση των ασθενών με Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία ήταν κυρίως υποστηρικτική (της βάδισης-μετακίνησης, της θρέψης, της αναπνοής και της ψυχολογίας) [47-49]. Ο συνεχώς διευρυνόμενος ορίζοντας στην μοριακή βιολογία και στην παθογένεια της νόσου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη διάφορων θεωριών για την πιθανή θεραπεία της και στην ανακάλυψη κάποιων δυνητικά θεραπευτικών ουσιών [50, 51]. Στους πιθανούς στόχους περιλαμβάνονται η προαγωγή του γονιδίου SMN2 ώστε να υποκαταστήσει την λειτουργία του απωλεσθέντος SMN1 και η επανεισαγωγή λειτουργικού γονιδίου SMN1 με γονιδιακό ανασυνδυασμό [52]. Πιο ελκυστική αποτέλεσε η πρώτη προσέγγιση [53], η οποία παρότρυνε την έρευνα για ενσωμάτωση του 7<sup>ου</sup> εξονίου στο mRNA του SMN2 [54-58], για ρύθμιση «προς τα πάνω» (up-regulation) του SMN2 γονιδίου [59, 60], για συντονισμό της μετάφρασης του SMN2 mRNA [61] και για αποτροπή της αποδόμησης της SMN πρωτεΐνης [62, 63]. Επιπλέον, αναζητήθηκαν μη-SMN τρόποι για σταθεροποίηση της

κλινικής εικόνας όπως η προστασία και η πρόληψη της απώλειας των πάσχοντων ιστών και η συμπτωματική βελτίωση της απάντησης των προσβεβλημένων μυών στο νευρικό ερέθισμα [64-68].

Σε εκτεταμένη έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2006 από τους Singh NK και συν. [69] βρέθηκε ότι, στο διαφορετικό μάτισμα που υπόκειται το SMN2 pre-mRNA, συμμετέχει ένα ανασταλαττικό του ματίσματος στοιχείο που βρίσκεται αμέσως μετά το 5<sup>ο</sup> σημείο ματίσματος στο ιντρόνιο 7 (Intronic Splicing Silencer, ISS) και το οποίο δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες για τον έλεγχο του ματίσματος του εξονίου 7. Το στοιχείο αυτό ονομάστηκε ISS-N1 και φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο τμήμα της διαδικασίας απώλειας του εξονίου 7 στην SMNΔ7 πρωτεΐνη. Η αλληλαγή C-to-T στο εξόνιο 7 δημιουργεί θέση σύνδεσης για τον αναστολέα του ματίσματος hnRNP-A1, το οποίο υποβοηθείται από το ISS-N1. Στην ίδια μελέτη, αποδείχθηκε ότι με στερεοχημική παρεμπόδιση του ISS-N1, η παράλειψη του 7<sup>ου</sup> εξονίου δεν επισυμβαίνει και η πρωτεΐνη που προκύπτει έχει την πλήρη λειτουργική δομή της. Ο «blocker» αυτός αποτελεί αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο τύπου γενετικού υλικού (Antisense Oligonucleotide, ASO) και έτσι προέκυψε η ουσία *Nusinersen* (SPINRAZA). Η ανακάλυψη της έδωσε το έναυσμα για να αναζωοπυρωθούν οι ελπίδες των ασθενών και των οικογένειών τους, καθώς αποτέλεσε την πρώτη ουσία εγκεκριμένη από τον FDA (2016) [70] και τον EMA (2017) [71] για την θεραπεία της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας.

Για να επιτευχθεί αυτό χρειάστηκε εντατική ερευνητική προσπάθεια. Ένα πρώτο βήμα έγινε από τους Haché και συν. οι οποίοι το 2016 δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη σε ανθρώπους για το Nusinersen [72]. Η φάση 1, ανοιχτή μελέτη εστίασε στην ανοχή, την ασφάλεια και την φαρμακοκινητική μονής ενδοθηκικής δόσης, σε 28 παιδιά με SMA τύπου II ή III, και συνολικά έγιναν 73 οσφυονωτιαίες παρακεντήσεις

(συμπεριλαμβάνονται και αυτές για τον έλεγχο του ENY). Η ανοχή ήταν καλή, με μοναδικές ανεπιθύμητες δράσεις εκείνες της οσφυονωτιαίας παρακέντησης (π.χ. κεφαλαλγία, ραχιαλγία) στις 23 από αυτές.

Την ίδια χρονιά οι Finkel και συν. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της δικιάς τους μελέτης [73]. Στην φάση 2, ανοιχτή μελέτη τους για την ανοχή, ασφάλεια, φαρμακοκινητική αλληλία και αποτελεσματικότητα πολλαπλών ενδοθηκικών δόσεων του Nusinersen, με εξατομικευμένη δοσολογία με βάση τον αναμενόμενο για το φύλο και την ηλικία όγκο του ENY, σε 20 βρέφη με SMA I, η ανταπόκριση υπήρξε ικανοποιητική. Για άλλη μια φορά απεδείχθη η ασφάλεια της μεθόδου (πολύ λίγες σοβαρές ανεπιθύμητες) και για πρώτη φορά με την εν λόγω θεραπευτική ουσία σημειώθηκε βελτίωση της κινητικής ωρίμανσης ασθενών με SMA (16 στους 20). Επίσης καθιερώθηκε το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα: 4 δόσεις φόρτισης τους πρώτους 2 μήνες και 1 δόση συντήρησης ανά 4 μήνες, υποθετικά για το υπόλοιπο της ζωής.

Το 2017 πάλι οι Finkel και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της έρευνας τους (ENDEAR) σε βρέφη με SMA I (infantile-onset) [74]. Η μελέτη ήταν φάσης 3, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, με ενδοθηκική χορήγηση του Nusinersen έναντι placebo, σε πάνω από 100 βρέφη. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν βρέφη κάτω των 7 μηνών, που εμφάνισαν συμπτώματα συμβατά με SMA σε ηλικία κάτω των 6 μηνών και στον γονιδιακό έλεγχο βρέθηκε ομόζυγη απώλεια του SMN1 και 2 αλληλίες του SMN2. Χορηγήθηκε η καθιερωμένη δοσολογία για ένα έτος. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης κινητικής ανάπτυξης HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination), ως πρωταρχικός παρεμβατικός στόχος, καθώς και τα κριτήρια CHOP-INTEND, το διάστημα event free survival (δηλαδή επιβίωση χωρίς υποστήριξη της αναπνοής ή της θρέψης), τη συνολική επιβίωση και τα CMAP ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα, ως δευτερογενείς στόχους. Περίπου το 41% των βρεφών που έλαβαν το φάρμακο ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία όσον αφορά τα κινητικά ορόσημα, ενώ από αυτά με το εικονικό φάρμακο κανένα δεν το έκανε (0%). Η διαφορά κρίθηκε τόσο σημαντική ώστε να τερματιστεί πρόωρα η μελέτη και να χορηγηθεί στα παιδιά της «ομάδας placebo» το Nusinersen. Επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση της πιθανότητας του event free survival διαστήματος των παιδιών υπό Nusinersen, που μαζί με την βελτίωση του CHOP-INTEND score και των CMAP ευρημάτων, ενίσχυσαν την υπόθεση της αποτελεσματικότητας στην νευρομυϊκή λειτουργία.

Μια άλλη μελέτη με εν γένει θετικά αποτελέσματα για την χρήση της ουσίας ήταν η CHERISH από Mercuri και συν. δημοσιευμένη το 2018 [75]. Εδώ μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ουσίας σε άτομα με SMA II και III (late-onset). Στην μελέτη φάσης 3, double-blind, συμμετείχαν 126 άτομα. Ο χωρισμός έγινε σε δύο ομάδες, μια με ενδοθηκική χορήγηση

Nusinersen και μια με χορήγηση placebo. Και εδώ όσοι έλαβαν την ουσία βελτίωσαν τις κινητικές επιδόσεις, με βάση την κλίμακα HFSME (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded), από τα βασικά τους χαρακτηριστικά μετά από 15 μήνες θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα τα άτομα της πρώτης ομάδας είχαν βελτίωση κατά +4.0 πόντους μ.ο., ενώ αυτά της δεύτερης είχαν επιδείνωση κατά -1.9 πόντους μ.ο., και κρίθηκε κατάλληλο να τερμαστεί έγκαιρα η μελέτη και να χορηγηθεί το φάρμακο και στα παιδιά της δεύτερης ομάδας. Όσον αφορά την ανοχή-ασφάλεια, και οι 2 ομάδες παρουσίασαν παρόμοια επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, οφειλόμενες στην ενδοθηκική χορήγηση του φαρμάκου. Οι συμμετέχοντες στις 2 τελευταίες μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη SHINE για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης έκβασης της χορήγησης Nusinersen, όπου τα πρώιμα συμπεράσματα είναι ικανοποιητικά [76].

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε άρθρο των Darras και συν. (2019), οι οποίοι έτρεξαν μελέτη σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά με SMA II και III (έως 15 ετών), στα οποία χορηγήθηκε το Nusinersen για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και ήταν υπό παρακολούθηση για ευρύτερη χρονική περίοδο (3 χρόνια σύνολο), συγκριτικά με τις προηγούμενες μελέτες [77]. Τρία πολύ σημαντικά συμπεράσματα ελήφθησαν: α) διεύρυνση του ηλικιακού ορίου όπου χορηγούμενο το Nusinersen επιδρά θετικά στην νοσηρότητα, β) παράταση του θεραπευτικού διαστήματος όπου παρατηρείται ανοχή αλληλία και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, και γ) όχι απλά παρεμπόδιση της νευρομυϊκής εκφύλισης αλλά βελτίωση της κινητικής λειτουργίας έως και ανατροπή της απώλειας της. Χρησιμοποιήθηκαν τόσο φυσικές (HFMSE, ULM και 6MWT) όσο και εργαστηριακές (EMG, CMAP και MUNE) κλίμακες για την αξιολόγηση, και παρόλο που οι εργαστηριακές δεν έδειξαν μεγάλη διαφορά, οι φυσικές παρουσίασαν βελτίωση η οποία χαρακτηρίστηκε κλινικά σημαντική (ιδίως για τον τύπο II).

Η τρέχουσα μελέτη ονόματι NURTURE, όπου χορηγήθηκε Nusinersen σε βρέφη προσυμπτωματικά, έπειτα από screening για το δυσλειτουργικό γονίδιο, είχε επίσης ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα [78, 79]. Αποδείχθηκε η ασφάλεια-ανοχή στην χορήγησή της και η επιβίωση των συμμετεχόντων ήταν πιο έκδηλη συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες. Αναμένονται από την επιστημονική κοινότητα με ανυπομονησία τα τελικά συμπεράσματά της.

Προκύπτουν όμως προβληματισμοί, ηθικής φύσεως κυρίως, στην θεραπεία με την εν λόγω ουσία [80]. Το πρώτο και κυριότερο είναι το πολύ υψηλό κόστος, το οποίο οφείλεται, πέραν της πολυετής έρευνας της, και στο «μονοπώλιο» που κατείχε το SPINRAZA στην θεραπεία της SMA ως το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο μέχρι πρόσφατα (βλέπε παρακάτω). Δημιουργείται, επομένως, ζήτημα στην δίκαιη και ισότιμη διανομή της φαρμακευτικής περίθαλψης των ασθενών

με SMA. Άλλο θέμα είναι το κατά πόσο πράγματι υπάρχει αποτελεσματικότητα της χορήγησης της. Διότι, στην μελέτη των Finkel και συν. το 2017, ενώ όλοι οι υποβλήοντες στην θεραπεία ασθενείς εμφάνισαν μετρήσιμη βελτίωση των κινητικών λειτουργιών, λιγότερο από τα 2/3 παρουσίασαν κάποια βελτίωση της κλινικής τους εικόνας [74]. Η μελέτη των Darras και συν. επίσης διαθέτει περιορισμούς, όσων αφορά το μικρό μέγεθος του δείγματος ασθενών και την μέτρια αξιοπιστία των κλιμάκων (γενικά των τρόπων αξιολόγησης των ασθενών με SMA), και έτσι δεν μπορεί να μας δώσει σαφή εικόνα για την πραγματική αξία της θεραπείας με Nusinersen [77]. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε, αναμένονται ακόμα αποτελέσματα για τα μακροπρόθεσμα οφέλη ή επιπτώσεις της χρήσης του Nusinersen (NURTURE) [79]. Εξαιτίας αυτών υπάρχει και το πρόβλημα της απουσίας πλήρους ενημέρωσης και συναίνεσης των ασθενών-οικογενειών τους. Τέλος, η δυνατότητα χορήγησης θεραπείας δεν κατέχεται από πολλή νοσοκομεία και έτσι δυσχεραίνει η παροχή της σε ασθενείς που δεν διαμένουν σε μεγαλουπόλεις.

Πέραν του Nusinersen έχουν αναπτυχθεί και διάφορες άλλες δυντικές στρατηγικές αντιμετώπισης της SMA. Το *RG7800* είναι ένα μικρό μόριο που τροποποιεί το μάτισμα του mRNA του SMN2 (διορθώνοντας τα επίπεδα της SMN) και χορηγείται *per os*, δρώντας έτσι πιο συστηματικά [81]. Η μελέτη MOONFISH το 2014 απέδειξε ότι αυξάνει δοσοεξαρτώμενα τα επίπεδα της πρωτεΐνης και στον άνθρωπο, μακροπρόθεσμα όμως παρατηρήθηκε οφθαλμοτοξικότητα και διεκόπησαν οι δοκιμές της [82]. Ένα παρόμοιο μόριο, το *RG7916-Risdipram*, σε SMA ποντικών και σε υγιείς εθελοντές ανθρώπους, αυξάνει τα επίπεδα του mRNA του SMN2 γονιδίου ανάλογα με την χορηγούμενη δοσολογία [58, 83]. Την στιγμή που γράφεται το άρθρο υπάρχουν σε ενεργό φάση 3 κλινικές μελέτες φάσης 2 για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου (SUNFISH [84], FIREFISH [85] και JEWELFISH [86]). Επίσης το *LM1070* βασίστηκε στην ίδια λογική. Στα προκλινικά μοντέλα η απάντηση των SMA ποντικών ήταν ενθαρρυντική, αλλά εξαιτίας τοξικών αντιδράσεων στους ασθενείς όπου δόθηκε πειραματικά, τερματίστηκε η περαιτέρω έρευνα για την χορήγησή της και απλά γίνεται παρακολούθηση αυτών των ατόμων [87].

Μία εναλλακτική θεραπευτική στόχευση είναι η γονιδιακή υποκατάσταση μέσω γενετικά τροποποιημένου ιού, του *scAAV9* (self-complementary adeno-associated vector 9) ή αλλιώς *onasemnogene abeparvovec/AVXS-101*, γνωστό τώρα ως *ZOLGENSMA* [88, 89]. Η λογική πίσω από αυτή την θεραπεία είναι πιο άμεση και αποσκοπεί στην ενσωμάτωση στο γονιδίωμα του ασθενούς ενός λειτουργικού γονιδίου SMN1 με μονή ενδοφλέβια δόση. Σε SMA-ποντικούς των Foust και συν. το 2010, η παραγωγή πλήρους πρωτεΐνης SMN στα κύτταρα των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού αποκαταστάθηκε και παρατηρήθηκε επέκταση του προσδόκιμου επιβίωσης από 2

βδομάδες σε 250 ημέρες [90]. Οι Dominguez και συν. το 2011, πρόσθεσαν στον ιό, εκτός από το SMN1 γονίδιο, και ενισχυτικές αλληλουχίες της έκφρασης. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, με χαμηλότερο ιικό φορτίο, να πετύχουν την ίδια περίπου παράταση της επιβίωσης (μ.ο. 199 ημέρες) αλλά και αυξημένα επίπεδα SMN πρωτεΐνης στα κύτταρα των ποντικών [91].

Κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε από τους Mendell και συν. (START), κατά την οποία 15 βρέφη με SMA I, ηλικίας έως 9 μηνών, έλαβαν ενδοφλέβια δόση του φαρμάκου (τα 3 σε χαμηλή δόση και τα υπόλοιπα σε υψηλή) [92]. Η ανταπόκριση ήταν θεαματική ως προς την event free survival του ασθενούς (έως τους 20 μήνες μ.ο. χωρίς αναπνευστική υποστήριξη) και τα ορόσημα της κινητικής ανάπτυξης που επιτεύχθηκαν (ιδίως εκείνοι που έλαβαν υψηλότερη δόση, με μ.ο. καθίσματος χωρίς υποστήριξη πάνω από 30 δευτερόλεπτα, ενώ 2 παιδιά κατάφεραν να περπατήσουν και να βαθμολογηθούν με φυσιολογικό CHOP-INTEND score, και 11 να μιλήσουν φυσιολογικά). Οι Al-Zaidy και συν. [93] το 2018 δημοσίευσαν άρθρο, στο οποίο συνέχισαν την παρακολούθηση 12 εκ των ασθενών της κλινικής δοκιμής αυτής. Πιο συγκεκριμένα, για 2 έτη μετά την χορήγηση του ιικού φορέα οι ασθενείς εκτιμήθηκαν τακτικά για αναπνευστικές παρεμβάσεις, διατροφικές παρεμβάσεις και νοσηρότητες-νοσηλίες, μεταξύ άλλων. Από τους 9 που ξεκίνησαν την παρακολούθηση χωρίς να έχουν την ανάγκη για μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, οι 7 κατάφεραν μετά τα 2 έτη να διατηρηθούν ανεξάρτητοι. Έξι από τα 7 παιδιά που στην έναρξη της μελέτης είχαν ικανότητα λήψης τροφής από του στόματος και δεν είχαν ανάγκη για επιπλέον υποστήριξη της σίτισης, κατάφεραν να παραμείνουν έτσι μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Και τέλος, 10/12 παιδιά νοσηλεύθηκαν για <10% συνολικά του διετούς χρονικού διαστήματος της παρακολούθησης και κανείς (0/12)  $\geq 20\%$ , συγκρινόμενο με τα παιδιά που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ENDEAR [74] του Nusinersen (όπου 41% νοσηλεύθηκε <10% και 37%  $\geq 20\%$  κατά την διάρκεια της μελέτης).

Την φετινή χρονιά, παρουσιάστηκε η συνέχεια των αποτελεσμάτων της προαναφερθείσας έρευνας START [94]. Οι 15 ασθενείς παραμένουν εν ζωή και 11 αξιολογήθηκαν με CHOP-INTEND score >40 για 19 μήνες περίπου κατά μέσο όρο. Η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια του ιικού φορέα που έχει αναδειχθεί έως τώρα φαίνεται να ήταν η παροδική ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η οποία διορθώθηκε μετά από χορήγηση κορτιζόνης. Επιπλέον τον Μάρτιο, ανακοινώθηκαν κάποια αρχικά συμπεράσματα από κλινικές δοκιμές φάσης 3 (STRIVE και SPR1NT), τα οποία συμβαδίζουν με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της START δοκιμής, ως προς την ανοχή και αποτελεσματικότητα του ZOLGENSMA [95]. Με αυτά τα δεδομένα, και ενώ αναμένεται να ολοκληρωθούν και να δημοσιευτούν οι μελέτες STRIVE [96] και SPR1NT [97] για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

και να γίνουν μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών, τον Μάιο του 2019 ο scAAV9 έλαβε έγκριση από τον FDA [98] και αποτελεί πλέον το δεύτερο επίσημο φάρμακο για την θεραπεία της SMA. Επομένως, το μονοπώλιο που κατείχε το Nusinersen έσπασε και οι συγκρίσεις μεταξύ των 2 φαρμάκων, ως προς την ασφάλεια, ανοχή, αποτελεσματικότητα, ευκολία χορήγησης της θεραπείας, κόστος (επίσης πολύ υψηλό για το sc-AAV9) και άλλα διλήμματα, αποκτούν πλέον κλινική αξία [52, 89, 99].

Παράλληλα δοκιμάστηκαν διάφοροι νευροπροστατευτικοί παράγοντες με σημαντικότερο την *Olesoxime-tro19622*. Η ουσία αυτή παρεμβαίνει στην διαδικασία της απόπτωσης, δρώντας προστατευτικά στην διαπερατότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης και επιβραδύνοντας την νευροεκφύλιση [100]. Σε κλινική δοκιμή, διπλή τυφλή, με placebo, φάσης 2, ασθενείς με SMA II και III μη περιπατητικοί έδειξαν καλή ανοχή και διατήρηση της κινητικής λειτουργίας [101]. Πιο μακροπρόθεσμα συμπεράσματα θα αντληθούν από τρέχουσα κατά την στιγμή συγγραφής του άρθρου μελέτη [102].

Άλλη ενδιαφέρουσα προσέγγιση που ερευνάται είναι το *CK2127107-Tirasemtiv* [103]. Ενεργοποιώντας το σύμπλεγμα τροπονίνης ώστε να απελευθερώνει με βραδύτερο ρυθμό τα μόρια του ασβεστίου (Ca<sup>2+</sup>), το φάρμακο αυτό ευαισθητοποιεί το σαρκομερίδιο για να συσπασθεί εντονότερα [104]. Η αποτελεσματικότητα σε SMA ποντικούς και η ασφάλεια σε υγιή άτομα έχει αποδειχθεί, και αναμένεται να ανακοινωθούν τα αποτελέσματα κλινικής δοκιμής φάσης 2 σε SMA II, III και IV εντός του έτους [105].

Αναλογιζόμενοι όλα αυτά τίθενται δύο μεγάλα ερωτήματα. Το πρώτο, ποια είναι η ιδανική φάση της νόσου για τη χορήγηση της θεραπείας; Το 2010 οι Foust και συν. [90] έδειξαν ότι η θεραπεία με scAAV9 σε SMA-ποντικούς έχει την μέγιστη αποτελεσματικότητα εάν χορηγηθεί εντός των τριών πρώτων ημερών ζωής (p0-p3) ενώ αν χορηγηθεί αργότερα η ανταπόκριση και η επιβίωση είναι λιγότερο θεαματικές έως και μηδαμινές, δηλαδή παρόμοια με μη-χορήγηση της (μετά την δέκατη ημέρα, p10). Έτσι φαίνεται ότι υπάρχει ένα στενό θεραπευτικό παράθυρο. Φυσικά η απαντητικότητα στον άνθρωπο δεν μπορεί να προβλεφθεί με βάση την απαντητικότητα στους ποντικούς, αλλά είναι γενικώς αποδεκτό ότι η έγκαιρη, πριν ή χωρίς κατά την έναρξη των συμπτωμάτων, χορήγηση γονιδιακής θεραπείας φέρει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Τι γίνεται όμως με τους ενήλικες ασθενείς με SMA III ή IV; Θα πρέπει να χορηγείται σε αυτούς θεραπεία; Σαφή απάντηση δεν έχει ακόμα δοθεί, αν και υποστηρίζεται ότι η θεραπεία θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική σε SMA-ποντικούς με SMA IV (Feng και συν. 2016) [106].

Το δεύτερο ερώτημα που τίθεται είναι αυτό του προσυμπτωματικού ελέγχου για την νόσο (screening) [107]. Επειδή, όπως φαίνεται, είναι σημαντική η πρό-

λην θεραπευτική αντιμετώπιση, υποστηρίζεται η διαδικασία του screening σε πιθανώς νοσούντα νεογνά [108]. Οι φορείς γονείς είναι ασυμπτωματικοί και τα παιδιά τους εμφανίζουν συμπτώματα όταν η νευροεκφύλιση έχει προχωρήσει, γεγονότα που δυσκολεύουν την προσέγγιση. Νεογνικός γονιδιωματικός έλεγχος θα μπορούσε να ξεπεράσει αυτό το εμπόδιο, αλλά λόγω των ακόμα άλυτων προβλημάτων των θεραπευτικών μεθόδων, η τακτική δεν έχει καθιερωθεί [109-112]. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν εφαρμοσιμότητα μιας τέτοιας τακτικής (Pyatt and Prior 2006) [113] αλλά ακόμα υπάρχουν θέματα προς επίλυση.

## Συμπέρασμα

Τα τελευταία έτη στην θεραπευτική της Νωτιαίας Μυϊκής Ατροφίας αποτέλεσαν τα πιο ενδιαφέροντα και ελπιδοφόρα για την ιστορία της νόσου, σε βαθμό που η αλληλοθεώρηση της ως θανατηφόρο να έχει αλλάξει και σήμερα να παρουσιάζει σημεία ίασιμης ασθένειας. Την τελευταία δεκαετία, η κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της νόσου με την αποκάλυψη της ζωτικής σημασίας που έχει η πρωτεΐνη Survival Motor Neuron (SMN) στον εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων, έχει κατευθύνει την επιστημονική κοινότητα σε θεραπείες που εστιάζουν κατά κύριο λόγο στην προσπάθεια της επαναφοράς της έκφρασης του γονιδίου SMN1 ή στην τροποποίηση του γονιδίου SMN2. Κοινή συνισταμένη όλων των προσπαθειών ωστόσο φαίνεται να αποτελεί η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση της νόσου στο νεογνό και η ενημέρωση των φορέων της SMA πριν την σύλληψη. Η έγκριση του Nusinersen, ως το πρώτο φάρμακο για την αντιμετώπιση της SMA, και πιο πρόσφατα του scAAV9, ως το δεύτερο, αποτελούν τα πρώτα ουσιαστικά βήματα μιας πολυετούς ερευνητικής προσπάθειας, σε ένα μονοπάτι που αφορά 180.000-270.000 φορείς μόνο στην χώρα μας.

## Βιβλιογραφία

1. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J., Aartsma-Rus A., Cameron S., Jones C.C. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q – linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1).
2. Tisdale S., Pellizzoni L. Disease Mechanisms and Therapeutic Approaches in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(23):8691-700.
3. Hamilton G., Gillingwater T.H. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends in Molecular Medicine*. 2013;19(1):40-50.
4. Simone C., Ramirez A., Bucchia M., Rinchetti P., Rideout H., Papadimitriou D. et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only?

- pathogenesis and therapeutic implications? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;73(5):1003-20.
5. Nash L.A., Burns J.K., Chardon J.W., Kothary R., Parks R.J. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Current Molecular Medicine*. 2016;16(9):779-92.
  6. Wijngaarde C.A., Blank A.C., Stam M., Wadman R.I., Berg L.H.V.D., Pol W.L.V.D. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017;12.
  7. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve* 2014;51:157-67.
  8. Wadman R.I., Stam M., Gijzen M., Lemmink H.H., Snoeck I.N., Wijngaarde C.A. et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2017;88:365-7.
  9. Lefebvre S., Burlet P., Liu Q., Bertrand S., Clermont O., Munnich A. et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nature Genetics* 1997;16:265-9.
  10. Laird A.S., Mackovski N., Rinkwitz S., Becker T.S., Giacomotto J. Tissue-specific models of spinal muscular atrophy confirm a critical role of SMN in motor neurons from embryonic to adult stages. *Human Molecular Genetics* 2016;25:1728-38.
  11. Covert D. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(8):1205-14.
  12. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(8):597-609.
  13. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2017;1860(3):299-315.
  14. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S., Clermont O., Burlet P., Viollet L. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-65.
  15. Parsons D., McAndrew P., Iannaccone S., Mendell J., Burghes A., Prior T. Intragenic telSMN Mutations: Frequency, Distribution, Evidence of a Founder Effect, and Modification of the Spinal Muscular Atrophy Phenotype by cenSMN Copy Number. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1712-23.
  16. Noguchi Y., Onishi A., Nakamachi Y., Hayashi N., Harahap N.I.F., Rochmah M.A. et al. Telomeric Region of the Spinal Muscular Atrophy Locus Is Susceptible to Structural Variations. *Pediatric Neurology*. 2016;58:83-9.
  17. Cogulu O., Durmaz B., Pehlivan S., Alpman A., Ozkinay F. Evaluation of the SMN and NAIP Genes in a Family: Homozygous Deletion of the SMN2 Gene in the Fetus and Outcome of the Pregnancy. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2009;13(3):287-8.
  18. Bürglen L., Lefebvre S., Clermont O., Burlet P., Viollet L., Cruaud C. et al. Structure and Organization of the Human Survival Motor Neurone (SMN) Gene. *Genomics*. 1996;32(3):479-82.
  19. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J., Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(11):6307-11.
  20. Boda B., Mas C., Giudicelli C., Nepote V., Guimiot F., Levacher B. et al. Survival motor neuron SMN1 and SMN2 gene promoters: identical sequences and differential expression in neurons and non-neuronal cells. *European Journal of Human Genetics*. 2004;12(9):729-37.
  21. Lorson C.L. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA - determining gene SMN. *Human Molecular Genetics*. 2000;9(2):259-65.
  22. Odermatt P., Trüb J., Furrer L., Fricker R., Marti A., Schümperli D. Somatic Therapy of a Mouse SMA Model with a U7 snRNA Gene Correcting SMN2 Splicing. *Molecular Therapy*. 2016;24(10):1797-805.
  23. Singh R.N., Singh N.N. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes. *Advances in Neurobiology RNA Metabolism in Neurodegenerative Diseases*. 2018;31-61.
  24. Lorson C.L., Strasswimmer J., Yao J.-M., Baleja J.D., Hahnen E., Wirth B. et al. SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity. *Nature Genetics*. 1998;19(1):63-6.
  25. Le T.T., Covert D.D., Monani U.R., Morris G.E., Burghes A.H.M. The survival motor neuron (SMN) protein: effect of exon loss and mutation on protein localization. *Neurogenetics*. 2000;3(1):7-16.
  26. Roy N., Mahadevan M.S., Mclean M., Shutter G., Yaraghi Z., Farahani R. et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell*. 1995;80(1):167-78.
  27. Wirth B., Herz M., Wetter A., Moskau S., Hahnen E., Rudnik-Schöneborn S. et al. Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(5):1340-56.
  28. Harada Y., Sutomo R., Sadewa A.H., Akutsu T., Takeshima Y., Wada H. et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of



- spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *Journal of Neurology*. 2002;249(9):1211-9.
29. Prior T.W., Swoboda K.J., Scott H.D., Hejmanowski A.Q. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *American Journal of Medical Genetics*. 2004;130A(3):307-10.
30. Watihayati M.S., Fatemeh H., Marini M., Atif A.B., Zahiruddin W.M., Sasongko T.H. et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain and Development*. 2009;31(1):42-5.
31. Calucho M., Bernal S., Alías .L, March F., Vencoslá A., Rodríguez-Álvarez F.J. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(3):208-15.
32. Liu Q., Fischer U., Wang F., Dreyfuss G. The Spinal Muscular Atrophy Disease Gene Product, SMN, and Its Associated Protein SIP1 Are in a Complex with Spliceosomal snRNP Proteins. *Cell*. 1997;90(6):1013-21.
33. Coady T.H., Lorson C.L. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. 2011;2(4):546-64.
34. Martinez T.L., Kong L., Wang X., Osborne M.A., Crowder M.E., Meerbeke J.P.V. et al. Survival Motor Neuron Protein in Motor Neurons Determines Synaptic Integrity in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(25):8703-15.
35. Li D.K., Tisdale S., Lotti F., Pellizzoni L. SMN control of RNP assembly: From post-transcriptional gene regulation to motor neuron disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2014;32:22-9.
36. Chaytow H., Huang Y.-T., Gillingwater T.H., Faller KME. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(21):3877-94.
37. Torres-Benito L., Neher M.F., Cano R., Ruiz R., Tabares L. SMN Requirement for Synaptic Vesicle, Active Zone and Microtubule Postnatal Organization in Motor Nerve Terminals. *PLoS ONE*. 2011;6(10).
38. Dimitriadi M., Derdowski A., Kalloo G., Maginnis M.S., O'Hern P., Bliska B. et al. Decreased function of survival motor neuron protein impairs endocytic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(30).
39. Fallini C., Donlin-Asp P.G., Rouanet J.P., Bassell G.J., Rossoll W. Deficiency of the Survival of Motor Neuron Protein Impairs mRNA Localization and Local Translation in the Growth Cone of Motor Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2016;36(13):3811-20.
40. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2017;1860(3):299-315.
41. Hosseinbarkooie S., Schneider S., Wirth B. Advances in understanding the role of disease-associated proteins in spinal muscular atrophy. *Expert Review of Proteomics*. 2017;14(7):581-92.
42. Thompson L.W., Morrison K.D., Shirran S.L., Groen E.J.N., Gillingwater T.H., Botting C.H. et al. Neurochondrin interacts with the SMN protein suggesting a novel mechanism for spinal muscular atrophy pathology. *Journal of Cell Science*. 2018;131(8).
43. Garcera A., Bahi N., Periyakaruppih A., Arumugam S., Soler R.M. Survival motor neuron protein reduction deregulates autophagy in spinal cord motoneurons in vitro. *Cell Death and Disease*. 2013;4(6).
44. Ahmad S., Bhatia K., Kannan A., Gangwani L. Molecular Mechanisms of Neurodegeneration in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2016;10.
45. Simon C.M., Dai Y., Alstyne M.V., Koutsioumpa C., Pagiazitis J.G., Chalif J.I. et al. Converging Mechanisms of p53 Activation Drive Motor Neuron Degeneration in Spinal Muscular Atrophy. *Cell Reports*. 2017;21(13):3767-80.
46. Alstyne M.V., Simon C.M., Sardi S.P., Shihabuddin L.S., Mentis G.Z., Pellizzoni L. Dysregulation of Mdm2 and Mdm4 alternative splicing underlies motor neuron death in spinal muscular atrophy. *Genes and Development*. 2018;32(15-16):1045-59.
47. Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S., Schroth M., Simonds A., Wong B. et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(8):1027-49.
48. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve*. 2014;51(2):157-67.
49. Farrar M.A., Park S.B., Vucic S., Carey K.A., Turner B.J., Gillingwater T.H. et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. 2017;81(3):355-68.
50. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
51. Bharucha-Goebel D., Kaufmann P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(11).
52. Kim J.-K., Monani U.R. Augmenting the SMN Protein to Treat Infantile Spinal Muscular Atrophy. *Neuron*. 2018;97(5):1001-3.
53. Naryshkin N.A., Weetall M., Dakka A., Narasimhan J., Zhao X., Feng Z. et al. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity

- in mice with spinal muscular atrophy. *Science*. 2014;345(6197):688-93.
54. Hua Y., Sahashi K., Hung G., Rigo F., Passini M.A., Bennett C.F. et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes and Development*. 2010;24(15):1634-44.
  55. Odermatt P., Trüb J., Furrer L., Fricker R., Marti A., Schümperli D. Somatic Therapy of a Mouse SMA Model with a U7 snRNA Gene Correcting SMN2 Splicing. *Molecular Therapy*. 2016;24(10):1797-805.
  56. Son H.-W., Yokota T. Recent Advances and Clinical Applications of Exon Inclusion for Spinal Muscular Atrophy. *Methods in Molecular Biology Exon Skipping and Inclusion Therapies*. 2018;57-68.
  57. Cheung A.K., Hurley B., Kerrigan R., Shu L., Chin D.N., Shen Y. et al. Discovery of Small Molecule Splicing Modulators of Survival Motor Neuron-2 (SMN2) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(24):11021-36.
  58. Poirier A., Weetall M., Heinig K., Bucheli F., Schoenlein K., Alsenz J. et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2018;6(6).
  59. Mack S.G., Cook D.J., Dhurjati P., Butchbach M.E.R. Systems Biology Investigation of cAMP Modulation to Increase SMN Levels for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *PLoS ONE*. 2014;9(12).
  60. Woo C.J., Maier V.K., Davey R., Brennan J., Li G., Brothers J. et al. Gene activation of SMN by selective disruption of lncRNA-mediated recruitment of PRC2 for the treatment of spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(8).
  61. Cherry J.J., Didonato C.J., Androphy E.J., Calo A., Potter K., Custer S.K. et al. In vitro and in vivo effects of 2,4 diaminoquinazoline inhibitors of the decapping scavenger enzyme DcpS: Context-specific modulation of SMN transcript levels. *Plos One*. 2017;12(9).
  62. Rietz A., Li H., Quist K.M., Cherry J.J., Lorson C.L., Burnett B.G. et al. Discovery of a Small Molecule Probe That Post-Translationally Stabilizes the Survival Motor Neuron Protein for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;60(11):4594-610.
  63. Wang Y., Xu C., Ma L., Mou Y., Zhang B., Zhou S. et al. Drug screening with human SMN2 reporter identifies SMN protein stabilizers to correct SMA pathology. *Life Science Alliance*. 2019;2(2).
  64. Bowerman M., Murray L.M., Boyer J.G., Anderson C.L., Kothary R. Fasudil improves survival and promotes skeletal muscle development in a mouse model of spinal muscular atrophy. *BMC Medicine*. 2012;10(1).
  65. Wishart T.M., Mutsaers C.A., Riessland M., Reimer M.M., Hunter G., Hannam M.L. et al. Dysregulation of ubiquitin homeostasis and  $\beta$ -catenin signaling promote spinal muscular atrophy. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(4):1821-34.
  66. Boido M., Vercelli A. Neuromuscular Junctions as Key Contributors and Therapeutic Targets in Spinal Muscular Atrophy. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2016;10.
  67. Chali F., Desseille C., Houdebine L., Benoit E., Rouquet T., Bariohay B. et al. Long-term exercise-specific neuroprotection in spinal muscular atrophy-like mice. *The Journal of Physiology*. 2016;594(7):1931-52.
  68. Messina S. New Directions for SMA Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9):251.
  69. Singh N.K., Singh N.N., Androphy E.J., Singh R.N. Splicing of a Critical Exon of Human Survival Motor Neuron Is Regulated by a Unique Silencer Element Located in the Last Intron. *Molecular and Cellular Biology*. 2006;26(4):1333-46.
  70. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [cited 2019Mar12]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>.
  71. Spinraza: authorised for use in the European Union [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2019Mar12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza>
  72. Haché M., Swoboda K.J., Sethna N., Farrow-Gillespie A., Khandji A., Xia S. et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2016;31(7):899-906.
  73. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., Day J.W., Montes J., Vivo D.C.D. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*. 2016;388(10063):3017-26.
  74. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1723-32.
  75. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A., Day J.W., Campbell C., Connolly A.M. et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):625-35.
  76. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124>.
  77. Darras B.T., Chiriboga C.A., Iannaccone S.T., Swoboda K.J., Montes J., Mignon L. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term

- results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e1-e15.
78. Bertini E., Hwu W.-L., Reyna S., Farwell W., Gheuens S., Sun P. et al. Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017;21.
  79. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553>.
  80. Burgart A.M., Magnus D., Tabor H.K., Paquette E.D.-T., Frader J., Glover J.J. et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(2):188.
  81. Ratni H., Karp G.M., Weetall M., Naryshkin N.A., Paushkin S.V., Chen K.S. et al. Specific Correction of Alternative Survival Motor Neuron 2 Splicing by Small Molecules: Discovery of a Potential Novel Medicine To Treat Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;59(13):6086-100.
  82. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240355>
  83. Mercuri E., Kirschner J., Baranello G., Servais L., Goemans N., Pera M. et al. Clinical studies of RG7916 in patients with spinal muscular atrophy: SUNFISH part 1 study update. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27.
  84. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>.
  85. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482>.
  86. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172>.
  87. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268552>.
  88. Valori C.F., Ning K., Wyles M., Mead R.J., Grierson A.J., Shaw P.J. et al. Systemic Delivery of scAAV9 Expressing SMN Prolongs Survival in a Model of Spinal Muscular Atrophy. *Science Translational Medicine*. 2010;2(35).
  89. Dabbous O., Maru B., Jansen J.P., Lorenzi M., Cloutier M., Guérin A. et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy*. 2019;36(5):1164-76.
  90. Foust K.D., Wang X., MCGovern V.L., Braun L., Bevan A.K., Haidet A.M. et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nature Biotechnology*. 2010;28(3):271-4.
  91. Dominguez E., Marais T., Chatauret N., Benkhe-lifa-Ziyyat S., Duque S., Ravassard P. et al. Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. *Human Molecular Genetics*. 2010;20(4):681-93.
  92. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W.D., Rodino-Klapac L.R., Prior T.W. et al. Single-Dose Gene- Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1713-22.
  93. Al-Zaidy S., Pickard A.S., Kotha K., Alfano L.N., Lowes L., Paul G. et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology*. 2018.
  94. Mendell J., Al-Zaidy S., Shell R., Arnold W., Rodino-Klapac L., Prior T. et al. AVXS-101 Phase 1 Gene- Replacement Therapy (GRT) Clinical Trial in Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): 24-Month Event-Free Survival and Achievement of Developmental Milestones. Abstracts of the 47th Annual Meeting of the SENP (*Société Européenne De Neurologie Pédiatrique*), 2019.
  95. AveXis presented robust data at AAN demonstrating efficacy of Zolgensma® in broad spectrum of spinal muscular atrophy (SMA) patients [Internet]. Novartis. [cited 2019Jun2]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-presented-robust-data-aan-demonstrating-efficacy-zolgensma-broad-spectrum-spinal-muscular-atrophy-sma-patients>.
  96. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277>.
  97. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>.
  98. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [cited 2019Jun2]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>.
  99. Malone D.C., Dean R., Arjunji R., Jensen I., Cyr P., Miller B. et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access and Health Policy*. 2019;7(1):1601484.
  100. Sunyach C., Michaud M., Arnoux T., Bernard-Marissal N., Aebischer J., Latyszenok V. et al. Olesoxime delays muscle denervation, astrogliosis, microglial activation and motoneuron death in an ALS mouse model. *Neuropharmacology*. 2012;62(7):2346-53.
  101. Bertini E., Dessaud E., Mercuri E., Muntoni F., Kirschner J., Reid C. et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(7):513-22.
  102. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628743>.
  103. Andrews J.A., Miller T.M., Vijayakumar V., Stoltz R., James J.K., Meng L. et al. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle and Nerve*. 2017;57(5):729-34.
  104. Collibee S.E., Bergnes G., Muci A., Browne W.F.,

- Garard M., Hinken A.C. et al. Discovery of Tirasemtiv, the First Direct Fast Skeletal Muscle Troponin Activator. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2018;9(4):354-8.
105. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644668>.
106. Feng Z., Ling K.K., Zhao X., Zhou C., Karp G., Welch E.M. et al. Pharmacologically induced mouse model of adult spinal muscular atrophy to evaluate effectiveness of therapeutics after disease onset. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(5):964-75.
107. Lin C.-W., Kalb S.J., Yeh W.-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.
108. Chiriboga C.A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17(10):955-62.
109. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., Akmaev V.R., Zhou Z., Rohlf E.M. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *European Journal of Human Genetics*. 2011;20(1):27-32.
110. Burns J.K., Kothary R., Parks R.J. Opening the window: The case for carrier and perinatal screening for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(9):551-9.
111. Chien Y.-H., Chiang S.-C., Weng W.-C., Lee N.-C., Lin C.-J., Hsieh W.-S. et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*. 2017;190.
112. Feng Y., Ge X., Meng L., Scull J., Li J., Tian X. et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genetics in Medicine*. 2017;19(8):936-44.
113. Pyatt R.E., Prior T.W. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genetics in Medicine*. 2006;8(7):428-37.

# ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΝΕΚΡΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΩΝ ΑΠΟ ΑΦΑΣΙΚΟΥΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΑΦΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BROCA

*Νικόλαος Κατσαούνης, Ηλίας Δρυστελλας*

*Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

## Περίληψη

Στη μελέτη περίπτωσης που ακολουθεί εξετάζεται η αντίληψη εννοιολογικών<sup>1</sup> αληθιά και νεκρών μεταφορών<sup>2</sup> από άτομα με αφασία. Ο θεωρητικός ιστός, στη βάση του οποίου διεξάγεται το εμπειρικό μέρος, αναπτύσσεται σύμφωνα με την αρκετά ετερόκλητη βιβλιογραφία που αφορά στο θέμα. Από τη μία ο ρόλος του αριστερού ημισφαιρίου στις γλωσσικές δραστηριότητες που επιτελεί ο εγκέφαλος θεωρείται κοινός τόπος, ωστόσο άλλες θεωρίες για συνέργεια των δύο ημισφαιρίων σε όλες τις εγκεφαλικές λειτουργίες φαίνεται και αυτές να έχουν εδραιωθεί στην βιβλιογραφία. Αφού λήφθηκαν υπόψη τα διαγνωστικά εργαλεία που υπάρχουν, αναπτύχθηκε –βάσει αυτών– ένα νέο εργαλείο για την εξέταση της αντίληψης μεταφορών από αφασικούς. Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση του ατόμου με αφασία, το οποίο συμμετείχε στην παρούσα έρευνα. Παρότι η ιδιαίτερη φύση των επιπτώσεων της αφασίας στην παραγωγή αληθιά και κατανόηση λόγου και συγκεκριμένα στην αντίληψη μεταφορών καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη συλλογή δεδομένων στην περίπτωση ποσοτικής έρευνας, η ποιοτική ανάλυση που ολοκληρώνει την παρούσα προσπάθεια καταλήγει σε αρκετά σαφείς τάσεις και συμπεράσματα που ενδεχομένως να ανοίγουν το δρόμο προς περαιτέρω έρευνες σε αυτό τον τομέα.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Αφασία, αντίληψη εννοιολογικών & νεκρών μεταφορών, μελέτη περίπτωσης

# COMPREHENDING COGNITIVE AND CONVENTIONAL METAPHORS IN PATIENTS WITH APHASIA: EVIDENCE FROM A CASE STUDY IN BROCA'S APHASIA

*Nikolaos Katsaounis, Ilias Drystellas*

*Aristotle University of Thessaloniki*

## Abstract

The following case study examines the perception of conceptual/cognitive and conventional/dead metaphors in patients with aphasia. The theoretical background for the prosecution of the empirical part is based on valid references, which are of two minds. On the one hand the linguistic processes of the left hemisphere are considered as a general fact. On the other hand many theories about collaboration between left and right hemisphere, in respect to the total cerebral functions, have been gotten a foothold in

1. Στη γλωσσολογία ο όρος εννοιολογική μεταφορά εκφράζει την σύλληψη μιας ιδέας/του αφηρημένου (τομέας-στόχος) μέσω των χαρακτηριστικών του τομέα-πηγή. Ενδεικτικό παράδειγμα είναι η αντίληψη της ποσότητας μέσω της κατεύθυνσης (π.χ. η τιμή της ελευθερίας είναι ύψιστη) [1]. Σε αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές οι εννοιολογικές μεταφορές ορίζονται ως υποκατηγορία των καινοτόμων μεταφορών [11].
2. Ως νεκρή/συμβατική μεταφορά ορίζεται εκείνη που με την πάροδο του χρόνου έχει σταδιακά μεταβεί από τον χώρο της μεταφοράς σε αυτόν της κυριολεξίας [2].

the theoretical world. Once the existing diagnostic tools had been taken into consideration, we created a new diagnostic tool, which aims for the evaluation in understanding metaphors. Consequently, our aphasic subject is examined in this kind of evaluation test. Unfortunately, the compilation of quantitative data on the subject is extremely complicated due to the individual aphasic symptoms not only in production but also in understanding of speech and especially in processing of metaphors.

**Key words:** Aphasia, perception of conceptual/cognitive & dead metaphors, case study

## 1. Θεωρητικό πλαίσιο

Η αφασική διαταραχή επιφέρει αποδιοργάνωση και έκπτωση των γλωσσικών και νοητικών δεξιοτήτων του υποκειμένου, συμπτώματα τα οποία εμφανίζονται σε νευρολογικές νόσους όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση, εξεργασία εγκεφάλου, εγκεφαλίτιδα. Πρόκειται συνήθως για επίκτητη εγκεφαλική βλάβη που προκαλεί ποικιλόμορφα γνωσιακά, κινητικά και αισθητηριακά ελλείμματα, τα οποία είναι έκδηλα σε όλα τα δομικά στοιχεία της γλώσσας (μορφολογία, φωνολογία, σύνταξη, σημασιολογία) όχι μόνο κατά την έξοδο αλλά και κατά την είσοδο των μηνυμάτων [3].

Θεωρείται ότι αριστερές εγκεφαλικές περιοχές αποτελούν έδρα των παραπάνω γλωσσικών λειτουργιών. Οι κύριες μορφές αφασίας κατηγοριοποιούνται βάσει των διαφόρων ειδών συμπεριφοράς και δυσλειτουργιών που παρουσιάζει ο λόγος και είναι: η αφασία τύπου Broca, αφασία τύπου Wernicke, αφασία αγωγής, κατονομαστική αφασία, διαφλοιϊκή κινητική αφασία, διαφλοιϊκή αισθητηριακή αφασία και μικτή διαφλοιϊκή αφασία [4].

Στην αφασία τύπου Broca από νευρογλωσσολογική σκοπιά, και, συνεπώς, σημαντικό κριτήριο διάγνωσης αποτελεί η αδυναμία άρθρωσης κατά την παραγωγή προφορικού λόγου. Στις πιο βαριές περιπτώσεις, μάλιστα, η παραγωγή ομιλίας και γραφής καθίστανται αδύνατες. Ο ασθενής στις απόπειρες έκφρασής του προσφέρει δείγματα στερεοτυπικού λόγου, τα οποία κατά την περίοδο της βελτίωσης του αντικαθίστανται από αγραμματισμό. Η ένδεια αλλά και ο βαθμός διαταραχής του προφορικού και γραπτού λόγου του ασθενή γίνονται αντιληπτά από απλές, μεμονωμένες, επαναλαμβανόμενες και διακεκομμένες λέξεις. Επιπλέον, ο ασθενής δύναται να δείξει το αντικείμενο-ζητούμενο αλλά αδυνατεί να το κατονομάσει. Πολλές φορές ο λόγος του κατά την εξέταση της δεξιότητας της κατονομασίας περιέχει φωνητικές παραφασίες. Η επανάληψη του προφορικού λόγου παρουσιάζει συχνά γλωσσικά ολισθήματα, φωνητικές διαστρεβλώσεις και υπεραπλοΐστευση των ακουόμενων προτάσεων. Από την άλλη, η δεξιότητα κατανόησης θεωρείται σχετικώς ικανοποιητική, αλλά όχι φυσιολογική [4].

Επομένως, οι υπολειμματικές βλάβες των αφασικών συνδρόμων δεν περιορίζουν μόνο την αυτονομία αλλά δυσχεραίνουν και την κοινωνική αλληλεπίδραση του υποκειμένου σε όλες τις εκφάνσεις της καθημερινότη-

τας. Συνεπώς, η διερεύνηση της δεξιότητας των αφασικών για προσέγγιση και σύλληψη των εκφράσεων με μεταφορική σημασία αποτελεί εξίσου έναν παράγοντα-κλειδί για μια επιτυχή επικοινωνιακή κατάσταση και χρήζει περαιτέρω μελέτης.

## 2. Αντικρουόμενες υποθέσεις και πορίσματα για εκμείωση και επεξεργασία των μεταφορών

Τα τελευταία χρόνια έχουν καταγραφεί ποικίλες απόπειρες ερευνητών, οι οποίες αποβλέπουν στην διευθέτηση των επίμαχων ζητημάτων του τόπου και του τρόπου προσέγγισης των μεταφορών.

### 2.1. Υποθέσεις και τεκμήρια για την έδρα της μεταφοράς στον εγκέφαλο

Κοινή παραδοχή αποτελεί η πεποίθηση ότι στο αριστερό ημισφαίριο εδράζονται όλες εκείνες οι λειτουργίες που αφορούν καθαρά το γλωσσολογικό κομμάτι. Η συνεισφορά του Broca υπήρξε καθοριστική για την εδραίωση αυτών των αντιλήψεων. Λόγω του ενδιαφέροντος που επικρατούσε για την ενδελεχή εξέταση του αριστερού ημισφαιρίου του εγκεφάλου, ο ρόλος του δεξιού ημισφαιρίου παρέμενε άγνωστος και του αποδόθηκε ο όρος «ελάσσων ημισφαίριο». Ο χαρακτηρισμός αυτός οφείλεται κυρίως στον δυσανάλογο αριθμό ελλειμμάτων που παρουσιάζονται μετά από βλάβες σε αντίστοιχες περιοχές των δύο ημισφαιρίων. Βλάβες στο αριστερό ημισφαίριο φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα ομιλίας του ασθενή, ενώ πανομοιότυπες βλάβες στο δεξί ημισφαίριο δεν προκαλούν ιδιαίτερες διαταραχές στον λόγο. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη πλήρως ο ρόλος που διαδραματίζει το δεξί ημισφαίριο στην όλη τη διεργασία παραγωγής και κατανόησης λόγου. Παλαιότερα μάλιστα επικρατούσε η νευρογλωσσολογική άποψη, κατά την οποία το κάθε ημισφαίριο μετέχει σε εντελώς διαφορετικές λειτουργίες και καμία συνέργια μεταξύ των δύο δεν λάμβανε χώρα. Ως εκ τούτου, αποδόθηκαν στο δεξί ημισφαίριο ιδιόζοντα χαρακτηριστικά και λειτουργίες, οι οποίες επεξεργάζονται κυρίως φαινόμενα που απασχολούν το αντικείμενο της πραγματολογίας όπως ο τονισμός, η προσωδία, η κατανόηση και παραγωγή της ειρωνείας, του σαρκασμού και εντέλει των εκφράσεων που αποδίδονται με μεταφορική σημασία. Η άποψη αυτή με την πάροδο του χρόνου και

την έλλειψη των νέων τεχνολογιών στον τομέα της ιατρικής άρχισε να αποκτά μια άκρως αμφιλεγόμενη υπόσταση λόγω της καθοριστικής συνεισφοράς και εμπλοκής του αριστερού ημισφαιρίου στην κατανόηση του κατ' εξοχήν μεταφορικού λόγου [5].

Ωστόσο για την επίλυση του πρώτου ζητούμενου, δηλαδή την οριοθέτηση της έδρας της μεταφοράς στον εγκέφαλο, απαιτείται από τον ερευνητή ενδελεχής εξέταση και παρατήρηση του υποκειμένου που υπέστη κάποιο είδος εγκεφαλικής βλάβης. Ιδανικός τρόπος διαπίστωσης αυτού είναι η έκθεση ετερογενούς δείγματος –δηλαδή υποκειμένων με αριστερές και δεξιές εγκεφαλικές βλάβες αντίστοιχα– σε κατάλληλα διαμορφωμένα για την περίπτωση διαγνωστικά μοντέλα. Μετά την πραγμάτωση της εξέτασης, τη συλλογή και αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων των δύο δειγμάτων εξάγονται –στα πλαίσια του εφικτού– ασφαλή πορίσματα.

Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα τέτοιου μοτίβου εξέτασης αποτελεί η ερευνητική απόπειρα των Winner και Gardner [6], η οποία αποβλήπει στην ανάδειξη τυχόν διαφοροποιήσεων στα αποτελέσματα ασθενών με βλάβες στο αριστερό και δεξιό τμήμα του εγκεφάλου αντίστοιχα, αναφορικά με την κατανόηση των μεταφορών. Για την διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιείται μια άσκηση πολλαπλής επιλογής, στην οποία ο εξεταζόμενος καλείται να αντιστοιχήσει την γραπτή πρόταση με την κατάλληλη απεικόνιση της μεταφορικής της έννοιας. Έτσι στην πρόταση «Είχε βαριά καρδιά» σωστή απάντηση θεωρείται μόνο η απεικόνιση που εκφράζει την μεταφορική σημασία της πρότασης και στην συγκεκριμένη περίπτωση το σκίτσο που απεικονίζει έναν άνδρα που κλαίει. Τα υπόλοιπα σκίτσα προς επιλογή εκφράζουν την κυριολεκτική σημασία της πρότασης (έναν άνδρα που κουβαλάει μια βαριά καρδιά) ή απεικονίσεις που σχετίζονται έμμεσα με την κυριολεκτική σημασία της πρότασης (μία καρδιά μεγάλο βάρος). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μόνο μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα υγιή υποκείμενα και στους ασθενείς, αλληλά και καλύτερη απόδοση των ασθενών με αριστερές εγκεφαλικές βλάβες από τα υποκείμενα με δεξιές εγκεφαλικές βλάβες. Οι τελευταίοι επιλέγουν κυρίως τα σκίτσα που απεικονίζουν την κυριολεκτική σημασία της πρότασης.

Πανομοιότυπα πορίσματα εξάγονται από τις έρευνες των Gardner και Denes [7], Van Lancker και Kempler [8] και Brownell [9], τα οποία καταδεικνύουν αφενός ότι οι βλάβες στο αριστερό ημισφαίριο προκαλούν μείωση της ικανότητας του ασθενή στην επιλογή της κυριολεξίας μιας έννοιας, ενώ η απόδοση μιας έννοιας με μεταφορική ερμηνεία προτιμάται. Αντιθέτως, τα άτομα με δεξιά εγκεφαλική βλάβη τείνουν να διατηρούν την κυριολεκτική παρά την μεταφορική έννοια μιας λέξης/λέκφρασης. Αφετέρου, τα ευρήματα αυτά δηλώνουν την σχέση εξάρτησης και τον κυρίαρχο ρόλο που διαδραματίζει το δεξί ημισφαίριο στην κατανόηση των μεταφορικών εννοιών [10].

Άκρως αντίθετα εμφανίζονται τα αποτελέσματα των Mancopes και Schulz [5], οι οποίοι αποβλήπουν στην αποδόμηση της άποψης περί ολικής ευθύνης του δεξιού ημισφαιρίου για την κατανόηση της μεταφοράς. Συγκεκριμένα οι ερευνητές προβαίνουν στην εξέταση ενός υποκειμένου με διαφλοιϊκή κινητική αφασία, της οποίας τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ιδιομορφία καθώς ο εξεταζόμενος κατάφερε να αποδώσει την μεταφορική ερμηνεία μόνο στις μισές προτάσεις. Η αμφισβήτηση των θεωριών περί ολικής ευθύνης του δεξιού ημισφαιρίου για την εκμείωση των μεταφορικών σημασιών οφείλεται, ωστόσο, στην μελέτη της ερευνητικής ομάδας της Giora [11]. Οι ερευνητές αποδεικνύουν μέσω ασκήσεων ότι οι ασθενείς με δεξιά εγκεφαλική βλάβη πετυχαίνουν μεγαλύτερη βαθμολογία από εκείνους με αριστερή εγκεφαλική βλάβη στη δοκιμασία κατανόησης συμβατικών/νεκρών μεταφορών.

Από τα προαναφερθέντα γίνεται αντιληπτό πόσο ετερόκλητα πορίσματα προκύπτουν από τις σχετικές με το θέμα έρευνες. Αδήριτη είναι η ανάγκη δημιουργίας ενός ερευνητικού εργαλείου που να αξιοποιεί τις έως τώρα έρευνες, οδηγώντας παράλληλα σε ομοιογενείς επαγωγές.

## 2.2. Γλωσσολογικές θεωρίες για την προσέγγιση των μεταφορικών εννοιών

Οι κυριότερες θεωρίες για την αντίληψη της μεταφοράς από αφασικούς είναι οι ακόλουθες και περιγράφονται με τη σειρά των ετών, στα οποία διατυπώθηκαν.

Πρωταρχικό –παρότι στην εποχή μας πλέον αναχρονιστικό– είναι το μοντέλο της παραδοσιακής πρόσβασης [The Traditional View] [12, 13]. Σύμφωνα με αυτό αρχικά ενεργοποιείται στον εγκέφαλο η κατανόηση της κυριολεκτικής ερμηνείας μιας πρότασης ενώ η σύλληψη μιας μεταφορικής έννοιας απαιτεί μια διαδοχική διεργασία. Η άποψη αυτή όμως παρήλθε με την διατύπωση της θεωρίας της τμηματικότητας [The Modular View] [14], η οποία διατείνεται υπέρ της ενεργοποίησης όλων των πιθανών ερμηνειών μιας λέξης και την διαδοχική επεξεργασία για την επιλογή της αρμόδιας σημασίας. Το τρίτο θεώρημα είναι αυτό της άμεσης πρόσβασης [The Direct Access View] [15, 16] και προσδίδει στο συγκεκριμένο τον καθοριστικό ρόλο όσον αφορά στις αρχικές διεργασίες για την προσέγγιση μιας έννοιας. Το τέταρτο μοντέλο της αναδιατασσόμενης πρόσβασης [The Reordered Access Model] [17] αποτελεί μια σύνθετη προσπάθεια των δύο προηγούμενων θεωριών, καθώς υποστηρίζει την διεπίδραση και την συνεργασία του συγκεκριμένου με το νοητικό λεξικό για την πρόσβαση της κατάλληλης ερμηνείας.

Ωστόσο, τον θεωρητικό πυρήνα για την εξαγωγή πορισμάτων στην παρούσα έρευνα αποτέλεσε η υπόθεση διαβαθμισμένης υπεροχής της ερευνητικής ομάδας της Giora (η μετάφραση της θεωρίας προ-

έρχεται από τους γράφοντες) [The Graded Salience Hypothesis] [11]. Καταρχήν η υπόθεση απορρίπτει τις θεωρίες περί διαδοχικής επεξεργασίας της μεταφορικής ερμηνείας μιας φράσης για την κατανόηση της –πως προστάζει το παραδοσιακό μοντέλο–, τονίζοντας ότι η διεργασία της δεν διαφέρει από αυτήν για την προσέγγιση της κυριολεκτικής έννοιας [18]. Συνεπώς, η κατανόηση της μεταφοράς (παράδειγμα 1α) περιέχει τον ίδιο βαθμό δυσκολίας κατανόησης με αυτόν της κυριολεξίας (παράδειγμα 1β):

- 1α) Η δουλειά μου είναι φυλακή.  
1β) Το Τελ-Μοντ είναι φυλακή.

Το μοντέλο αυτό βρίσκεται σε άμεση συνάφεια με την θεωρία τμηματικότητας, καθώς και οι δύο προτείνουν την λεξική πρόσβαση στο νοητικό λεξικό ως μοναδικό μηχανισμό για τον καθορισμό της σημασίας μιας λέξης [19]. Η Giora αποφεύγει τον διαχωρισμό μεταξύ κυριολεκτικής και μεταφορικής σημασίας και ταξινομεί τις ερμηνείες των λέξεων σε τρεις κατηγορίες: κυρίαρχες/βασικές [salient], πιθανές [less salient], μη κωδικοποιημένες στο νοητικό λεξικό/ περιστασιακές [non salient] ερμηνείες των λέξεων [11]. Επιπλέον, αναφέρει ορισμένα κριτήρια που καθορίζουν τον βαθμό κυριαρχίας των ερμηνειών και φανερώνουν τον τρόπο πρόσβασης και ταξινόμησης των βασικών εννοιών μιας λέξης στο νοητικό λεξικό (βλ. Giora, 1999).

1. Η έννοια να είναι πιο πρωτότυπη και συχνή στο περιβάλλον του ατόμου από τις υπόλοιπες ερμηνείες.
2. Το ασθενές να είναι πιο οικείο με μία ερμηνεία σε σύγκριση με τις άλλες.
3. Η πρόσβαση μίας ερμηνείας να είναι πιο πρόσφατη από τις λοιπές έννοιες.
4. Το προηγούμενο συγκεκριμένο να προϊδεάζει το άτομο για την αποκωδικοποίηση της καταλληλότερης ερμηνείας μιας λέξης.

Επομένως, η μορφή ταξινόμησης και το περιεχόμενο του νοητικού λεξικού παρουσιάζει ιδιομορφίες και δεν συμπίπτει σε κάθε ασθενής, εφόσον κάθε άτομο έχει διαφορετικό υπόβαθρο. Συνεπώς, η κυρίαρχη ερμηνεία της αγγλικής λέξης «bank είναι η τράπεζα ενώ η σημασία «όχθη του ποταμού» χαρακτηρίζεται ως μια πιθανή έννοια της λέξης. Ωστόσο, η ερμηνεία «στροφή του αεροπλάνου» μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια περιστασιακή ερμηνεία της λέξης «bank», εφόσον η ερμηνεία αυτή δεν είναι κωδικοποιημένη στο νοητικό λεξικό των περισσότερων ανθρώπων. Παρ' όλα αυτά η ορολογία αυτή αποτελεί κυρίαρχη έννοια της λέξης στους πιλότους, εφόσον αυτή χρησιμοποιείται επί καθημερινής βάσεως και έχει εδραιωθεί στο νοητικό λεξικό τους [11].

Η Giora στο άρθρο της με τίτλο «Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis» [20] καταλήγει σε τέσσερις βασικές αρχές:

1. Η κυρίαρχη ερμηνεία ενεργοποιείται πάντα και προηγείται των πιθανών ερμηνειών μιας λέξης.

2. Οι κυρίαρχες/βασικές ερμηνείες μιας λέξης απορρέουν πάντα από ταυτόχρονη επεξεργασία.
3. Για την προσέγγιση των καινούργιων ή πιθανών ερμηνειών μιας λέξης απαιτείται μια διαδοχική επεξεργασία, κατά την οποία θα γίνει προσέγγιση της επιδιωκόμενης ερμηνείας, αφού έχει πρώτα ενεργοποιηθεί και αξιολογηθεί η κυρίαρχη ερμηνεία της λέξης ως ακατάλληλη.
4. Όσο πιο ισχυρή είναι η ενεργοποίηση της κυρίαρχης έννοιας, τόσο δυσκολότερη είναι η ακύρωση της και η προσέγγιση της πιθανής ερμηνείας. Ειδικά οι καινούργιες ή περιστασιακές ερμηνείες μιας λέξης απαιτούν ιδιαίτερη υποστήριξη από το συγκεκριμένο για την πρόσβαση τους.

Οι Giora, Zaidel, Soroker, Batori και Kashner [11] προτείνουν την παράλληλη ενεργοποίηση της κυριολεκτικής και της μεταφορικής ερμηνείας στις συμβατικές/νεκρές μεταφορές, εφόσον και οι δύο κωδικοποιημένες έννοιες στο νοητικό λεξικό θεωρούνται βασικές σημασίες της λέξης. Έτσι η φράση «δώσε μου ένα χεράκι» απαιτεί ταυτόχρονη προσέγγιση του μεταφορικού της νοήματος «βοηθά κάποιον» και της κυριολεκτικής της ερμηνείας «δίνω ένα χέρι» για την κατανόηση της μεταφοράς. Απεναντίας, οι καινοτόμες μεταφορές (στην παρούσα περίπτωση εννοούνται οι εννοιολογικές μεταφορές) όπως η αγγλική φράση «their destiny bones is not like ours» απαιτούν διαδοχική επεξεργασία και απόρριψη της κυριολεξίας για την κατανόηση της μεταφορικής έννοιας «δεν κυλάει το ίδιο αίμα στις φλέβες μας», η οποία θεωρείται ως μια πιθανή σημασία της φράσης. Αν όμως ζητούμενο της φράσης «their destiny bones is not like ours» είναι η κυριολεκτική ερμηνεία της λέξης, τότε δεν απαιτείται διαδοχική επεξεργασία και έχουμε απλώς προσέγγιση της κυρίαρχης-κυριολεκτικής έννοιας [21].

Λαμβάνοντας υπόψη την βιβλιογραφική θεωρία που αναπτύχθηκε παραπάνω, δημιουργήσαμε ένα πειραματικό εργαλείο, του οποίου στόχος είναι η ενίσχυση των θεωριών περί ενεργής συμμετοχής του αριστερού ημισφαιρίου στην σύλληψη μιας μεταφορικής έννοιας. Θα διευκρινιστεί ο βαθμός προσβασιμότητας των μεταφορικών εννοιών στα αphasικά άτομα με αριστερή εγκεφαλική βλάβη και ειδικότερα θα διαπιστωθεί ο βαθμός επιρροής του συγκεκριμένου, του είδους της μεταφοράς και η συμβολή των εικονογραφημένων σκίτσων στην κατανόηση και απόδοση της μεταφορικής σημασίας μιας έκφρασης.

### 3. Μεθοδολογία

Η 51-χρονη νοσηλευόμενη ασθενής διαγνώστηκε με υπαρανοειδή αιμορραγία επί εδάφους ραγέντος ανευρύσματος πρόσθιας αναστοματικής αρτηρίας και εισήχθη σε κέντρο αποκατάστασης στις 9/11/2015. Η ασθενής υποβλήθηκε, κατά το σύντομο αυτό χρονικό διάστημα, σε εξετάσεις κινήσεων της στοματικής του κοιλότητας και σε ασκήσεις κατανόησης προφορικού



λόγου μέσω κατευθυντήριων εντολών (π.χ. Δείξε μου την πόρτα). Οι παρατηρήσεις που προέκυψαν από αυτές τις ασκήσεις, οι οποίες επαναλαμβάνονται κάθε δεύτερη εβδομάδα, είναι οι εξής: α) απουσία λόγου, β) καλή βλεμματική επαφή, γ) αφασία εκπομπής λόγου και δ) αδυναμία στοματοπροσωπικών δομών.

Το διαγνωστικό εργαλείο επίδοσης αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει ερωτήσεις προσωποπαγούς ύφους, οι οποίες διαμορφώνονται ανάλογα με το ιστορικό και τις εμπειρίες του ασθενή. Το κομμάτι αυτό της έρευνας αποσκοπεί όχι μόνο στην δημιουργία μιας πηλαστής ελεύθερης συζήτησης και στην εκμείευση προφορικού λόγου από τον ασθενή αλλά αποτελεί και ένα μικρό δείγμα, κατά το οποίο εξετάζεται η δυνατότητα κατανόησης προφορικού λόγου. Επιπλέον, η μορφή των απαντήσεων μπορεί να μας δώσει εικόνα της κατάστασης του υποκειμένου έτσι ώστε να οριστεί ο βαθμός της ικανότητας για την έκθεση του στις υπόλοιπες ενότητες της εξέτασης.

Το δεύτερο μέρος της δοκιμασίας επιδιώκει την ανάδειξη της ικανότητας αντίληψης και απόδοσης των συμβατικών/νεκρών και των εννοιολογικών μεταφορών και περιλαμβάνει συνολικά τρεις ενότητες. Η κάθε ενότητα αποτελείται αντίστοιχα από δύο είδη ασκήσεων/απαιτήσεων.

Η πρώτη άσκηση της πρώτης ενότητας ερευνά την δεξιότητα κατανόησης των συμβατικών/νεκρών μεταφορών, το οποίο επιτυγχάνεται μέσω μιας άσκησης πολλαπλής επιλογής. Ο εξεταζόμενος διαβάζει (εφόσον αυτό είναι εφικτό, έτσι ώστε να εξεταστεί και η ικανότητα ανάγνωσης του ασθενή) ή ακούει από τον ερευνητή πέντε συμβατικές/νεκρές μεταφορές και καλείται να επιλέξει μία εκ των δύο προτάσεων που αποδίδει την σημασία της μεταφοράς. Το ζητούμενο της δεύτερης άσκησης είναι η γραπτή (εάν ο ασθενής δύναται, για να εξετασθεί και η ικανότητα γραφής) ή λεκτική απόδοση της σημασίας των ίδιων μεταφορών. Αντιστοίχως, η δεύτερη ενότητα ακολουθεί ίδιο μοτίβο ασκήσεων, μόνο που το ζητούμενο είναι η ανάδειξη της δεξιότητας της κατανόησης και, ακολούθως, της απόδοσης πέντε εννοιολογικών μεταφορών.

Η τρίτη ενότητα του διαγνωστικού εργαλείου απαρτίζεται από δύο μέρη και γίνεται συνοπτική εξέταση των νεκρών/συμβατικών αλλά και των εννοιολογικών μεταφορών. Σκοπός της πρώτης άσκησης είναι η επιλογή ενός ασπρόμαυρου σκίτσου που εκφράζει την σημασία της ακουόμενης μεταφορικής πρότασης. Ζητούμενο αποτελεί η ανάδειξη της ικανότητας αντίληψης των μεταφορικών εννοιών μέσω επιλογής των κατάλληλων απεικονιζόμενων σκίτσων. Ο αριθμός των νεκρών και των συμβατικών μεταφορών είναι ισόποσα κατανοημένοι. Η δεύτερη άσκηση περιλαμβάνει έξι μικρά κείμενα, στα οποία εντάσσονται νεκρές/συμβατικές και εννοιολογικές μεταφορές. Σκοπός αυτής της άσκησης είναι η λεκτική απόδοση της σημασίας των μεταφορών, αφού επιτευχθεί πρωτίστως η κατανόηση τους στα πλαίσια του συγκεκριμένου. Επιπλέον,

σε αυτήν την άσκηση γίνεται η προσπάθεια να δοθεί απάντηση στην υπόθεση περί σημαντικής συμβολής του συγκεκριμένου για κατάλληλη αποκωδικοποίηση μιας μεταφορικής ερμηνείας.

Το διαγνωστικό μοντέλο εξέτασης διαρκεί συνολικά είκοσιπέντε λεπτά και ο εξεταζόμενος έχει στην διάθεση του σαράντα δευτερόλεπτα για την οριστικοποίηση κάθε απάντησης του. Με την λήψη τριών λανθασμένων διαδοχικών απαντήσεων, η εξέταση της άσκησης διακόπτεται, με εξαίρεση την πρώτη άσκηση της τρίτης ενότητας, κατά την οποία ο εξεταζόμενος απαντάει υποχρεωτικά σε όλα τα ερωτήματα. Η εκφώνηση της άσκησης αλλά και οι προτάσεις των ασκήσεων επαναλαμβάνονται από τον εξεταστή, όταν αυτό κριθεί σκόπιμο, έτσι ώστε να διασφαλιστεί η κατανόηση των ζητούμενων.

#### 4. Εγκυρότητα

Τα ερευνητικά ζητούμενα αλλά και τα είδη ασκήσεων του πειραματικού εργαλείου αναπτύχθηκαν κατόπιν τροποποίησης και προσαρμογής των διαγνωστικών εργαλείων από μελέτες πάνω στο φαινόμενο της μεταφοράς στην αφασία. Πρόκειται επομένως για μη σταθμισμένο, πρωτότυπο πειραματικό εργαλείο. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε εξέταση ενός υγιούς (τυπικής ανάπτυξης) ατόμου, το οποίο λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου του διαγνωστικού τεστ. Το άτομο αυτό –όπως ήταν αναμενόμενο– πέτυχε την μέγιστη βαθμολογία και η εξέταση διήρκεσε μόνο δέκα λεπτά.

#### 5. Ποιοτική ανάλυση αποτελεσμάτων

##### Πρώτη ενότητα

Η πρώτη άσκηση, που απαιτεί από τον εξεταζόμενο να επιλέξει την πρόταση που εκφράζει την μεταφορική ερμηνεία της ακουόμενης νεκρής/συμβατικής μεταφοράς, είχε το μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας (80%) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ασκήσεις. Εφόσον η άσκηση πραγματοποιήθηκε λεκτικά, η ασθενής έπρεπε να επαναλάβει την μία εκ των δύο επιλογών. Η δεξιότητα επανάληψης κρίθηκε άκρως ικανοποιητική. Ο εξεταστής δεν προέβη σε επανάληψη και επιτονισμό των δεδομένων παρά μόνο στο ζητούμενο, στο οποίο πραγματώθηκε διαλογή της κυριολεκτικής αντί της επιθυμητής μεταφορικής σημασίας.

Σκοπός της δεύτερης άσκησης ήταν η ορθή ερμηνεία και λεκτική απόδοση των ίδιων νεκρών/συμβατικών μεταφορών. Και σε αυτήν την άσκηση υπήρξε υψηλό ποσοστό αποδεκτών αποκρίσεων (60%). Ωστόσο, παρατηρείται ανομοιογένεια αναφορικά με τις απαντήσεις της προηγούμενης άσκησης. Η ασθενής προέβαινε συχνά σε ορθές απαντήσεις, οι οποίες δεν αντικατόπτριζαν την ερμηνεία της νεκρής μεταφοράς (π.χ. του ανέβηκε το αίμα στο κεφάλι = είναι νευριασμένος) αλλά ένα πιθανό αίτιο της, το οποίο επέφερε ακολούθως τη χρήση της μεταφοράς (π.χ. του ανέβηκε

το αίμα στο κεφάλι διότι έμαθε κάτι που δεν ήξερε). Σε αντίθεση με την σωστή επιλογή ορισμένων δεδομένων στην πρώτη άσκηση, η εξεταζόμενη εδώ δεν κατάφερε να αποδώσει λεκτικά τις ερμηνείες των μεταφορών.

### **Δεύτερη ενότητα**

Η πρώτη άσκηση απαιτούσε από τον εξεταζόμενο να επιλέξει την πρόταση που εκφράζει την μεταφορική ερμηνεία της ακουόμενης εννοιολογικής μεταφοράς. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν χαμηλό ποσοστό επιτυχίας (40%). Εφόσον η άσκηση πραγματοποιήθηκε λεκτικά, η ασθενής έπρεπε να επαναλάβει την μία εκ των δύο επιλογών. Η δεξιότητα επανάληψης κρίθηκε άκρως ικανοποιητική. Η ασθενής, παρά την επανάληψη, τον επιτονισμό και την προσθήκη λέξεων στα περισσότερα δεδομένα από τον εξεταστή, δεν κατάφερε να ερμηνεύσει σωστά τις μεταφορές. Το συνθετικότερο σφάλμα της ασθενούς ήταν η διαλογή της εσφαλμένης κυριολεκτικής έναντι της επιθυμητής μεταφορικής ερμηνείας. Ωστόσο δόθηκαν και απαντήσεις, οι οποίες παρέκκλιναν των δυο εναλλακτικών επιλογών. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι ο εξεταζόμενος απέτυχε εξ ολοκλήρου να αποκωδικοποιήσει τα δεδομένα των προτάσεων και να προσδώσει στα υποκείμενα (τομέας-στόχος) τα χαρακτηριστικά τους (τομέας-πηγή).

Η δεύτερη άσκηση απαιτούσε την ορθή ερμηνεία και λεκτική απόδοση των παραπάνω εννοιολογικών μεταφορών. Η ασθενής και σε αυτήν την περίπτωση πέτυχε χαμηλό ποσοστό απόδοσης (40%).

### **Τρίτη ενότητα**

Η πρώτη άσκηση απαιτεί από τον εξεταζόμενο την σωστή επιλογή του σκίτσου που εκφράζει την μεταφορική ερμηνεία της ακουόμενης πρότασης. Η άσκηση περιλαμβάνει ισόποσο αριθμό νεκρών και εννοιακών μεταφορών. Η ασθενής πέτυχε χαμηλό ποσοστό σωστών απαντήσεων (33,3%). Πέτυχε, δηλαδή, ορθή επιλογή των σκίτσων, τα οποία εξέφραζαν μόνο τις ερμηνείες των νεκρών μεταφορών. Μάλιστα, όταν η ασθενής ρωτήθηκε για ποιόν λόγο έδωσε αυτές τις απαντήσεις, δόθηκε ορθή αιτιολόγηση, είτε αποκωδικοποιώντας τη σχέση των ερμηνειών του σκίτσου και της ακουόμενης μεταφοράς, είτε εκφέροντας την επιλογή σε συμβατό προτασιακό πλαίσιο. Οι λοιπές απαντήσεις ήταν λανθασμένες, παρά την προσπάθεια για διευκρίνιση μέσω λεκτικών ερεθισμάτων και επιτονισμού. Επομένως, στην άσκηση αυτή, το μεγαλύτερο έλλειμμα παρουσίασαν οι εννοιολογικές μεταφορές, στην απόδοση και ερμηνεία των οποίων η ασθενής απέτυχε παντελώς.

Η δεύτερη άσκηση της τρίτης ενότητας απαιτούσε πιο στοχευμένη απόδοση των μεταφορικών ερμηνειών σε σύγκριση με τις προηγούμενες ασκήσεις, εφόσον η μεταφορά εντάσσεται σε προτασιακό πλαίσιο. Επομένως, αποδεκτή απόδοση είναι μόνο η ερμηνεία που

εκφράζεται μέσω του συγκεκριμένου. Η άσκηση περιείχε εννοιολογικές και νεκρές μεταφορές. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό επιτυχίας (18%), καθώς οι περισσότερες ερμηνείες των μεταφορών κρίθηκαν ασύμβατες με το προτασιακό πλαίσιο. Ωστόσο, η ερμηνεία ορισμένων ζητούμενων προκάλεσαν σύγχυση όσον αφορά στην πιθανή κατανόηση και ορθή απόδοση από την εξεταζόμενη. Η ασθενής στο 3β χρησιμοποίησε μια δική της μεταφορά, η οποία έχει άμεση εννοιολογική σχέση με την δοθείσα μεταφορά και πιθανώς υπάρχει μια ταύτιση ερμηνειών μεταξύ τους στο νοητικό λεξικό της. Παρόλα αυτά η ερμηνεία ακυρώνεται, καθώς δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε τον συλλογισμό της. Επιπλέον, ως λανθασμένες θεωρήθηκαν οι αποδόσεις ερμηνειών που προσφέρονταν με τη μορφή επανάληψης πτυχής της σημασίας τους, οι οποίες δίνονται ήδη στην πρόταση. Υπό άλλες συνθήκες, εάν η ασθενής δηλαδή δεν είχε δείξει τόσα πολλαπλά δείγματα επανάληψης των ακουόμενων, θα θεωρούνταν αποδεκτή απάντηση.

## **6. Συζήτηση και συμπεράσματα**

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων οδηγεί σε συμβατά με τη θεωρία της Giora [The Graded Salience Hypothesis] πορίσματα. Η ασθενής απάντησε ορθά σε δεκαπέντε ζητούμενα επί του συνόλου. Από το ποσοστό αυτό (45%) πηγάζουν δύο αρχικά συμπεράσματα. Καταρχάς, οδηγούμαστε στην κατάρριψη των υποθέσεων περί ολικής ευθύνης του δεξιού ημισφαιρίου για την αντίληψη των μεταφορών, εφόσον το ποσοστό επιτυχίας της ασθενούς με αριστερή εγκεφαλική βλάβη είναι κάτω του μετρίου. Συνεπώς, η άποψη ότι οι ασθενείς με αριστερή εγκεφαλική βλάβη προτιμούν την μεταφορική έναντι της κυριολεκτικής ερμηνείας μιας μεταφοράς, δεν φαίνεται να ισχύει στο παρόν άτομο. Κατά δεύτερον, η έκβαση της εξέτασης πιστοποιεί την υπόθεση περί συνέργιας των δύο ημισφαιρίων για την ορθή αποκωδικοποίηση των μεταφορικών φράσεων.

Συγκεκριμένα, η εξεταζόμενη απέδωσε σωστά το 60% των νεκρών/συμβατικών μεταφορών. Το ποσοστό αυτό κρίνεται ικανοποιητικό, εάν παρατηρήσουμε το ποσοστό της σωστής απόδοσης των εννοιολογικών μεταφορών (30%). Αυτή η διαφορά αποτελεί σαφώς αξιόλογο θέμα διερεύνησης. Στην παρούσα έρευνα, κρίνουμε πως αυτή η διαφορά προκύπτει μέσω του γλωσσολογικού μηχανισμού για την προσέγγιση των μεταφορών. Υιοθετώντας τα θεωρήματα της Giora, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η αποκωδικοποίηση μιας εννοιολογικής μεταφοράς είναι δυσκολότερη, καθώς προκύπτει από απόρριψη της κυριολεκτικής/κυρίαρχης ερμηνείας και διαδοχική προσέγγιση της πιθανής/μεταφορικής ερμηνείας. Αντιθέτως, το μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας στις νεκρές/συμβατικές μεταφορές οφείλεται στην ταυτόχρονη προσέγγιση των κυρίαρχων ερμηνειών (κυριολεξία και μεταφορά). Για τον λόγο αυτό παρατηρείται και λιγότερος χρόνος

κατά την αποκωδικοποίηση μιας νεκρής μεταφοράς από την ασθενή.

Αξιοσημείωτη είναι η χαμηλή βαθμολογία της ασθενούς στην άσκηση που απαιτεί αντιστοίχιση ει-κονογραφημένου σκίτσου με την κατάλληλη/σωστή μεταφορά. Σε αυτήν την περίπτωση υπήρξε παντελής αδυναμία της εξεταζόμενης στην αποκωδικοποίηση των εννοιολογικών μεταφορών. Και εδώ υπεύθυνη είναι η πολυπλοκότερη γλωσσολογική διαδικασία για την προσέγγιση της εννοιολογικής μεταφοράς. Ωστό-σο, τίθεται το ερώτημα της συμβολής των σκίτσων κατά την επιλογή της αρμόδιας μεταφοράς. Πιθανώς, η γλωσσολογική διαδικασία να ανακόπτεται και να επιλέγεται η κυριολεξία αντί της μεταφοράς, εφόσον υπάρχει ταύτιση της κυριολεκτικής σημασίας ήδη στο πρώτο στάδιο. Επομένως, δεν πραγματοποιείται το δεύτερο στάδιο επεξεργασίας για την εκμείευση της μεταφορικής ερμηνείας. Το θέμα αυτό, ωστόσο, είναι αρκετά πολύπλοκο λόγω της ετερογένειας των εξω-γενών παραγόντων και χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Ακόμα ένας επουσιώδης στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η ανάδειξη της συνεισφοράς του συ-γκειμένου για την αποκωδικοποίηση της μεταφορι-κής ερμηνείας. Η έκβαση της εξέτασης απορρίπτει τα διάφορα μοντέλα [The Direct Access View, The Reordered Access Model] που προσδίδουν καθο-ριστικό ρόλο στο συγκεκριμένο για την κατανόηση της μεταφορικής ερμηνείας, εφόσον η εξεταζόμενη απέ-τυχε στην απόδοση των ενταγμένων μεταφορών σε κειμενικό πλαίσιο. Τα αποτελέσματα δικαιώνουν την θεωρία της Giora, η οποία προσδίδει στο συγκεκριμένο υποδεέστερο ρόλο. Ο διάλογος αλληλά και οι προτάσεις με περισσότερες πληροφορίες δεν φαίνεται να συμ-βάλλουν στην ευκολότερη απόδοση των μεταφορικών ερμηνειών. Ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό δεν εγγυ-άται την αδυναμία συμβολής του συγκεκριμένου στην κατανόηση της μεταφοράς, εφόσον η ασθενής μπορεί

να κατάλαβε τις συγκεκριμένες μεταφορές αλληλά λόγω της αδυναμίας έκφρασης της να μην ήταν σε θέση να τις αποδώσει λεκτικά. Αντιστοίχως, τα προσφερόμενα λεκτικά ερεθίσματα του επιτονισμού δεν βοήθησαν ιδιαίτερα την ασθενή να επιλέξει και να αποδώσει την σωστή ερμηνεία. Και αυτά τα ερευνητικά ζητούμενα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Σε κάθε περίπτωση, τα εξαγόμενα συμπεράσματα καταδεικνύουν κάποιες τάσεις, καθώς προκύπτουν από μεμονωμένο δείγμα (τη μία ασθενή) και θα μπορού-σαν να θεωρηθούν επισφαλής. Για το λόγο αυτό σε ακόλουθες ερευνητικές προσπάθειες θα ήταν χρήσιμη η εξέταση μεγαλύτερου ομοιογενούς δείγματος, εάν αυτό είναι εφικτό. Ενδιαφέρουσα επίσης θα ήταν η εξέταση δειγμάτων που εμφανίζουν ανομοιογένεια ως προς τα χαρακτηριστικά τους. Συνεπώς, το δείγμα θα μπορούσε να διαφέρει ως προς την ανατομική πε-ριοχή της εγκεφαλικής τους βλάβης και να ερευνηθεί το φαινόμενο της μεταφοράς σε αφασικά υποκείμενα διαφόρων τύπων. Ανομοιογενές δείγμα επίσης θα μπορούσαν να συντελέσουν και οι διάφοροι εξωγενείς παράγοντες όπως το μορφωτικό επίπεδο, η ηλικία, το φύλο και το κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο των ασθενών. Ακόμα μία ερευνητική πρόταση είναι η εξέ-ταση δειγμάτων με αριστερές και δεξιές εγκεφαλικές βλάβες και, ακολούθως, η αντιπαραβολή των απο-τελεσμάτων τους. Οι παραπάνω προτάσεις θα οδη-γούσαν σαφώς σε πιο ασφαλή συμπεράσματα, στην παρούσα έρευνα όμως δεν ήταν υλοποιήσιμες λόγω της δυσκολίας πρόσβασης σε ασθενείς με αφασία.

### Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε θερμά το λογοθεραπευτικό τμήμα του κέντρου αποκατάστασης «ΑΡΩΓΗ» στην Λάρισα για την άμεση συνεργασία και την πρόσβαση στην ασθενή.

## ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Παρουσίαση απαντήσεων ασθενή στην πρώτη άσκηση της πρώτης ενότητας

ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ	ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΗ
1) Του ανέβηκε το αίμα στο κεφάλι	είναι νευριασμένος	είναι νευριασμένος
2) Αυτός το βιολί του	επαναλαμβάνει συνέχεια τα ίδια λάθη	<b>παίζει μουσική*</b>
3) Στάζει η γλώσσα του φαρμάκι	λήει πολλές κακίες	λήει πολλές κακίες
4) Δεν μπορεί να πάρει τα πόδια του	είναι πολύ κουρασμένος	είναι πολύ κουρασμένος
5) Έτριβε τα μάτια του	είδε κάτι που δεν το περίμενε	είδε κάτι που δεν το περίμενε

Πίνακας 2. Παρουσίαση απαντήσεων ασθενή στην πρώτη άσκηση της δεύτερης ενότητας

ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ	ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΗ
1) Τα παιδιά του δημοτικού είναι τρελοκομείο	τα παιδιά εκεί είναι πολύ ζωντά	τα παιδιά εκεί είναι πολύ ζωντά
2) Είναι Ιούδας	είναι προδότης	είναι προδότης
3) Η σχέση αυτή είναι σκοτωμός	μαλώνουμε συνέχεια	<b>πολεμάμε μέχρι θανάτου*</b>
4) Ο Κώστας είναι ένα φίδι	ο Κώστας είναι ύπουλος	<b>ο Κώστας είναι ερπετό*</b>
5) Η δουλειά μου είναι φυλακή	δεν μου αρέσει καθόλου η δουλειά μου	<b>δουλεύω σε φυλακές*</b>

Πίνακας 3. Παρουσίαση απαντήσεων στην πρώτη άσκηση της τρίτης ενότητας

ΝΕΚΡΕΣ & ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΦΟΡΕΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΗ	ΛΕΚΤΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΗ
1) Η Δήμητρα είναι ένας άγγελος	<b>B*</b>	... ο άγγελος ... το β
2) Έφυγε με βαριά καρδιά	<b>B*</b>	... το β
3) Τα βαψε μαύρα	B	... το β ... δείχνει κάποιον στεναχωρημένο
4) Η Νικολέτα μας είναι δελφίни	<b>A*</b>	... a ... Η Νικολέτα μας είναι όντως δελφίни
5) Ο Γιώργος είναι θηρίο	<b>B*</b>	... Ο Γιώργος είναι όντως θηρίο ... το λιοντάρι
6) Σπάω το κεφάλι μου	A	... η a ... όταν το σπάμε ... για να βρούμε ... κάτι

Πίνακας 4. Παρουσίαση απαντήσεων της δεύτερης άσκησης της τρίτης ενότητας

ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΔΟΣΗ ΝΕΚΡΩΝ ΚΑΙ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΤΑΦΟΡΩΝ	ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΣΘΕΝΗ
1) Ο υπερτυχερός του τζόκερ ήταν ένας πατέρας εξαμελούς οικογένειας. Κέρδισε 1.000.000 ευρώ και επιτέλους <b>είδαν</b> και αυτοί <b>άσπρη μέρα!</b>	... <b>είδαν όντως άσπρη μέρα*</b>
2) Μετά το ξενύχτι της πρωτοχρονιάς κοιμήθηκα 10 ώρες και μετά <b>αισθανόμουν περδίκι</b> .	... <b>αισθανόμωνα σαν πέρδικα*</b>
3) – Προσπαθεί συνεχώς να ρίξει λάσπη στους άλλους συναδέλφους του για να πάρει αυτός την προαγωγή. – <b>Είναι ένα φίδι</b> αυτός!	α) ... <b>κατηγορώ κάποιον</b> β) ... <b>είναι δηλητήριο*</b>
4) – Ο Γιώργος είναι ο πιο έξυπνος της τάξης. – Αυτός <b>είναι Αϊνστάιν</b> .	... <b>είναι όντως Αϊνστάιν*</b>
5) Είμαι ερωτευμένος και <b>πετάω ψηλά</b> .	... <b>είμαι ερωτευμένος*</b>
6) – Γιατί δε πήραν τον Ηλία στην ομάδα μπάσκετ; – Αφού <b>είναι τάπα</b> , δεν είχε καμία ελπίδα.	... <b>είναι κοντός</b>

\* Λανθασμένη απάντηση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lakoff G., Johnson M., *Metaphors We Live By*, Chicago, University of Chicago Press, 1980.
2. Dimitra S., *Metaphor and its contribution to language*, Athens, Kritiki, 2003.
3. Damasio A.R., "Aphasia", *New England Journal of Medicine*, 326: 531-539, 1992.
4. Mentenopoulos G., *Aphasias, agnosias, inactivities and their association with memory*, Thessaloniki, University Studio Press, 2003.
5. Mancopes R., Schulz F., "Processing of metaphors in transcortical motor aphasia", *Dementia and Neuropsychologia*, 2 (4): 339-348, 2008.
6. Winner E., Gardner H., "The comprehension of metaphor in brain-damaged patients", *Brain and Language*, 100: 771-729, 1977.
7. Gardner H., Denes G., "Connotative judgments by aphasic patients on a pictorial adaptation of the semantic differential", *Cortex*, 9: 183-196, 1973.
8. Van Lancker D. R., Kempler D., "Comprehension of familiar phrases by left- but not right-hemisphere damaged patients", *Brain and Language*, 32: 265-277, 1987.
9. Brownell H., "Sensitivity to lexical denotation and connotation in brain damaged patients", *Brain and Language*, 22: 253-265, 1984.
10. Coulson S., "Metaphor Comprehension and the Brain", in Gibbs R. W. JR. (eds). *The Cambridge Handbook of Metaphor and Thought*, Cambridge & New York, Cambridge University Press: 177-194, 2008.
11. Giora R., Zaidel E., Soroker N., Batori G., Kasher A., "Differential Effects of Right- and Left- Hemisphere Damage on Understanding Sarcasm and Metaphor", *Metaphor and Symbol*, 15 (1&2): 63-83, 2000.
12. Grice H. P., "Logic and conversation", In Cole and Morgan J. (eds). *Speech acts. Syntax and semantics*, New York, Academic Press: 41-58, 1975.
13. Searle J., *Expression and meaning*, Cambridge-England, Cambridge University Press, 1979.
14. Fodor J., *The modularity of mind*, Cambridge, MIT Press, 1983.
15. Sperber D., Wilson D., *Relevance: Communication and cognition*, Oxford, Blackwell, 1995.
16. Gibbs R. W. Jr., *The poetics of mind*, Cambridge, Cambridge University Press, 1994.
17. Binder K. S., Rayner, K., "Does contextual strength modulate the subordinate effect?", *Psychonomic Bulletin and Review*, 6: 518-522, 1999.
18. Giora, R., "Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis", *Cognitive Linguistics*, 8 (3): 183-206, 1997.
19. Peleg O., Giora, R., Fein, O., "Salience and Context effects: Two Are Better Than One", *Metaphor And Symbol*, 16 (3 and 4): 173-192, 2001.
20. Giora R., "On the priority of salient meanings: Studies of literal and figurative language", *Journal of Pragmatics*, 31: 919-929, 1997.
21. Giora R., Fein, O., "On understanding familiar and less-familiar figurative language", *Journal of Pragmatics*, 31: 1601-1618, 1999.

δραστηριότητες  
συνεδριακά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση

# Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

## 2019

- ❖ **1-3 Νοεμβρίου 2019: Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΕΑΕΝ. Σύγχρονη Θεραπευτική και αντιμετώπιση των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου, Αθήνα**
- ❖ **7-10 Νοεμβρίου 2019: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Αράχωβα**
- ❖ **14-17 Νοεμβρίου 2019: 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Άνοιας, Πορταριά, Πήλιο**
- ❖ **15-17 Νοεμβρίου 2019: 9<sup>ο</sup> Χειμερινό Φροντιστήριο στις Κινητικές Διαταραχές της Ακαδημίας Νευροεπιστημών, Πορταριά, Πήλιο**
- ❖ **13-15 Δεκεμβρίου 2019: 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Τμήματος Μελέτης και Αποκατάστασης Βλαβών Νωτιαίου Μυελού, Θεσσαλονίκη**
- ❖ **12-15 May 2020: Joint European Stroke Organization and World Stroke Organization Conference (ESO - WSO 2020), Austria**
- ❖ **23-26 May 2020: 6<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Neurology, France**
- ❖ **18-21 Ιουνίου 2020: 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ηράκλειο Κρήτης**
- ❖ **5-8 Νοεμβρίου 2020: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδρια Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη**