

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. Κυλιντράς
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. Σντροφοιού

ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Μ. Σντροφοιού

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

Γραμματεία ΕΝΕ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

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

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΑΡΧΕΙΩΝ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34.10.436 - 1, Fax: 210.34.25.967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ:
7159ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

www.jneurology.gr

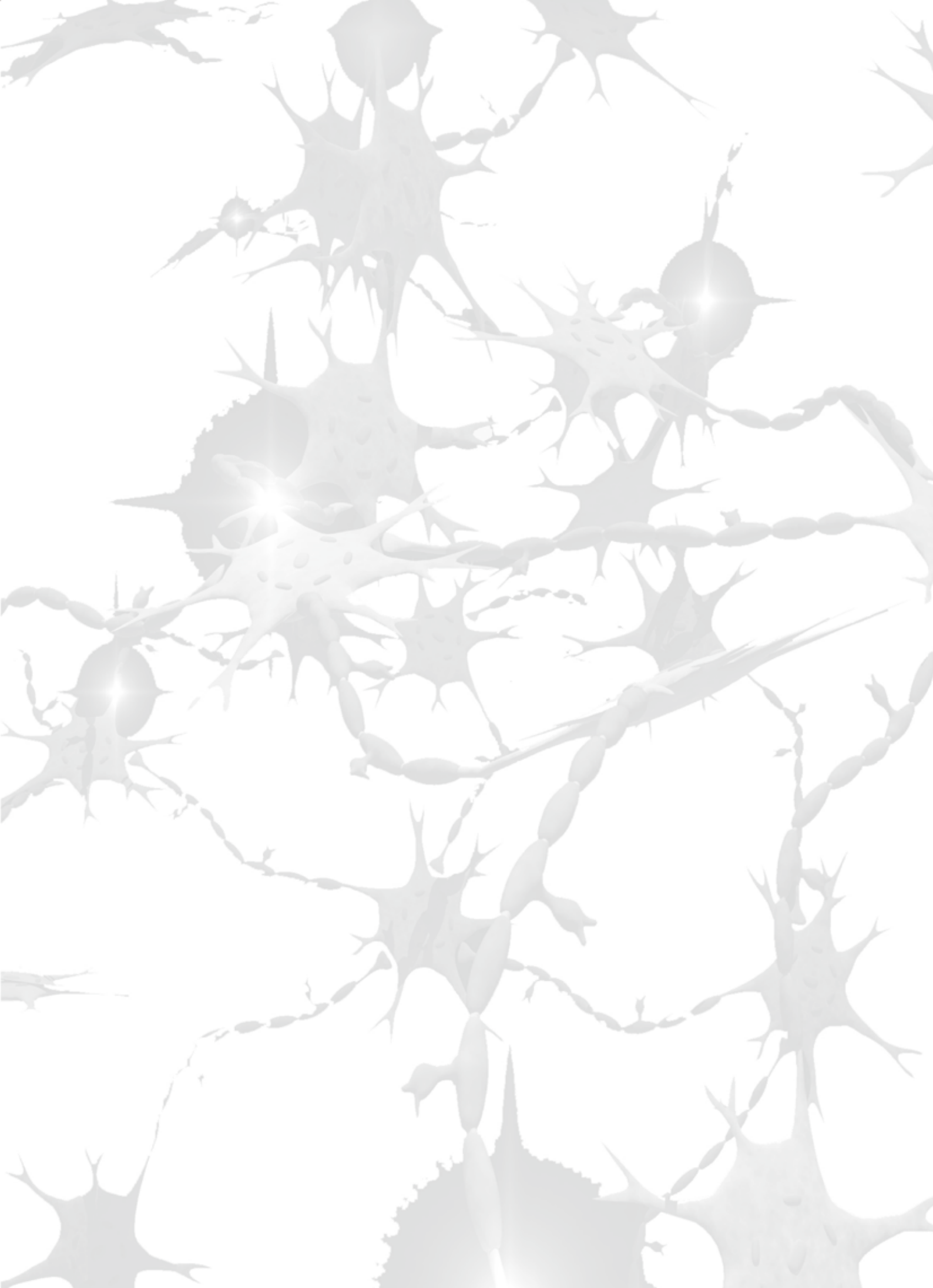
Τόμος 28, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2019

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ

- ▲ **ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**
Τσολλάκη Χ. Ανθούλα, Ρούντολφ Γιόμπστ, Τσολλάκη Μάγδα, Κωνσταντινίδης Γαλακτίων, Ξέρρας Γ. Χρυσόστομος, Κοτρώνης Γεώργιος, Κούκου Σταυρούλα, Μιχάλης Νικόλαος, Τέγος Θωμάς 6
- ▲ **Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΤΟΥΣ**
Μπαλντούμα Αναστασία, Κατσάνος Χ. Αριστείδης, Κοιτσιώτης Σπυρίδων, Κωσταδήμα Βασιλική, Μαρκούλα Σοφία, Πετρικίης Πέτρος, Κυρίτσας Π. Αθανάσιος, Γιαννόπουλος Σωτήριος 24
- ▲ **ΓΥΝΑΙΚΑ 60 ΕΤΩΝ ΜΕ ΒΡΑΔΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΒΑΔΙΣΗΣ**
Συντήλα Στυλιανή-Αγγελική, Αφράντου Θεοδώρα, Παρίσης Δημήτριος, Ιωαννίδης Πάνος 33
- ▲ **CHARLES BONNET SYNDROME: ΔΥΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ**
Κοίλιαρη Η. Ερασμία, Βενιέρη Μαρία, Νικολακάκης Γεώργιος, Τσαντηρόπουλος Αριστείδης, Πασπαράκης Εμμανουήλ 36
- ▲ **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ (TDCS) ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΑΦΑΣΙΑ**
Καραγκούννης Παναγιώτης 39

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.lyhnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Νευρολογία

www.jneurology.gr

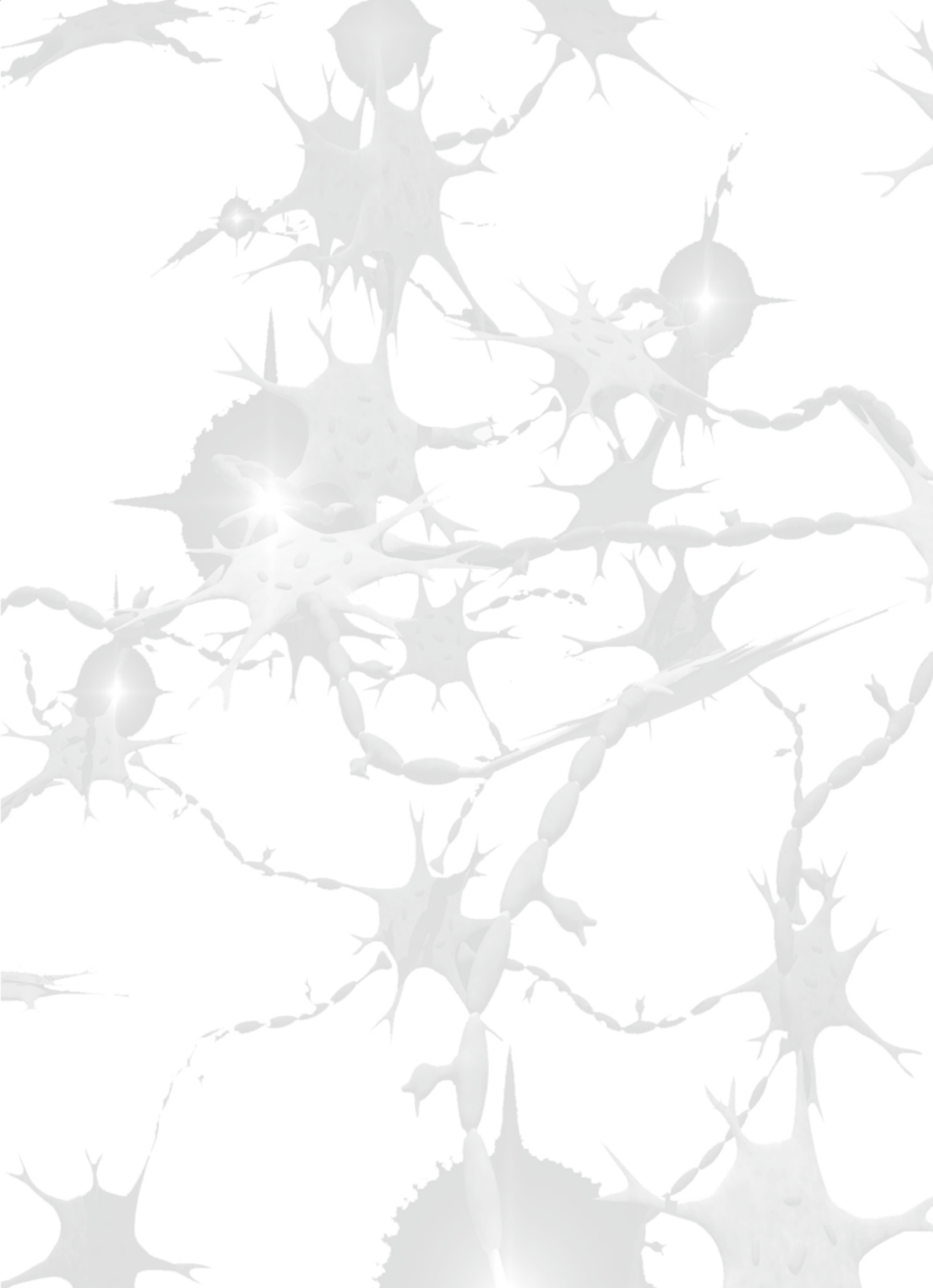
Volume 28:6 November - December 2019

Contents

ARTICLES

- ▲ INTRAVENOUS THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: FROM THE INTERNATIONAL GUIDELINES TO THE PATIENTS' BEDSIDE
Tsolaki C. Anthoula, Rudolf Jobst, Tsolaki Magda, Konstantinidis Galaktion, Xerras G. Chrysostomos, Kotronis George, Koukou Stavroula, Michalis Nikolaos, Tegos Thomas 6
- ▲ CORRELATION BETWEEN QUALITY OF LIFE AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH MS AND THEIR CAREGIVERS
Baldouma Anastasia, Katsanos H. Aristeidis, Konitsiotis Spyridon, Kostadima Vasiliki, Markoula Sofia, Petrikis Petros, Kyritsis P. Athanasios, Giannopoulos Sotirios 24
- ▲ A 60-YEAR-OLD WOMAN WITH SLOWLY PROGRESSIVE WALKING DIFFICULTY
Syntila Styliani-Aggeliki, Afrantou Theodora, Parissis Dimitrios, Ioannidis Panos 33
- ▲ CHARLES BONNET SYNDROME: TWO INTERESTING CASE REPORTS
Koiliari Ch. Erasmia, Venieri Maria, Nikolakakis Georgios, Tsantiropoulos Aristeidis, Pasparakis Emmanouil 36
- ▲ THE ROLE OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) IN REHABILITATION OF STROKE PATIENTS WITH APHASIA
Karagounis Panagiotis 39

NEWS



δραστηριότητες στον χώρο της βιβλίας

Άρθρα...

«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»

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τσολλάκη Χ. Ανθούλα¹, Ρούντολφ Γιόμπστ², Τσολλάκη Μάγδα³, Κωνσταντινίδης Γαλακτίων¹, Ξέρρας Γ. Χρυσόστομος³, Κοτρώνης Γεώργιος⁴, Κούκου Σταυρούλα¹, Μιχάλης Νικόλαος³, Τέγος Θωμάς³

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

² Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

³ Α' Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

⁴ Παθολογική κλινική, Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Η πρόληψη αυτού καθώς και η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι σήμερα πιο επιτακτική από ποτέ. Η θεραπευτική προσέγγιση του οξέως ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΙΑΕΕ) με την ενδοφλέβια θρομβόλυση και η οργάνωση μονάδων ΑΕΕ για τη θεραπευτική προσέγγιση αυτών αποτελεί μια πραγματικότητα και στην Ελλάδα. Το παρόν κλινικό θεραπευτικό πρωτόκολλο της θρομβόλυσης που παρουσιάζεται εδώ, είναι βασισμένο στο Ιρλανδικό πρότυπο του 2015, προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα και στις φαρμακευτικές επιλογές της ελληνικής αγοράς βάσει του ΕΟΦ, καθώς και ανανεωμένο βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετώπισης του οξέως ΙΑΕΕ του 2018. Ο στόχος αυτού είναι μέσα σε λίγες σελίδες να συνοψίσει κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού, κλίμακες κλινικής αξιολόγησης, δοσολογικά σχήματα, καθώς και οδηγίες παρακολούθησης τόσο για το ιατρικό όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό. Επειδή «ο χρόνος είναι εγκέφαλος», η τυποποίηση ενός πρωτοκόλλου στα ελληνικά, θα βοηθήσει και τον μη εξειδικευμένο ειδικό, τον ειδικευόμενο αλλιά και τον οικογενειακό γιατρό να επισπεύσει τις διαδικασίες για να διασώσει εγκεφαλικό παρέγχυμα.

Λέξεις ευρετηρίου: οξύ Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ενδοφλέβια θρομβόλυση, κατευθυντήριες οδηγίες

INTRAVENOUS THROMBOLYSIS FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE: FROM THE INTERNATIONAL GUIDELINES TO THE PATIENTS' BEDSIDE

Tsolaki C. Anthoula¹, Rudolf Jobst², Tsolaki Magda³, Konstantinidis Galaktion¹, Xerras G. Chrysostomos³, Kotronis George⁴, Koukou Stavroula², Michalis Nikolaos³, Tegos Thomas³

¹ Neurology Department, G.H. «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

² Neurology Department, G.H. «G. Papageorgiou», Thessaloniki, Greece

³ 1st Neurology Department, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁴ Internal Medicine Department, G.H. «Agios Pavlos», Thessaloniki, Greece

Abstract

Stroke is one of the main causes of death and disability globally. Its prevention and effective therapeutic approach are compelling. Intravenous thrombolysis is an effective treatment for the acute ischemic stroke cases fulfilling specific criteria. Currently, the treatment is typically offered in 3rd-grade Hospitals of Greece. We present herein a clinical protocol that is based on the Irish model of 2015, adjusted to the National Organization for Medicines and the updated guidelines for the management of acute ischemic

stroke of 2018. It aims to sum up all the necessary information for the medical and nursing personnel, such as inclusion-exclusion criteria, clinical assessment scales, weight-based dosing charts, and guidelines for further monitoring and management of possible complications. Since it is widely accepted that “Time is Brain”, a short clinical protocol in Greek language might assist the non-specialized physician, the resident and the General Practitioner (GP) to accelerate the diagnostic procedures and guide patients in the Emergency Department timely, aiming to “save the brain”.

Key words: acute Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Guidelines

Εισαγωγή

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Η πρόληψη αυτού καθώς και η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι σήμερα πιο επιτακτική από ποτέ. Η θεραπευτική προσέγγιση του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΙΑΕΕ) με την ενδοφλέβια θρομβόλυση ερευνηθήκε ήδη πριν από 30 χρόνια [1]. Η εφαρμογή της όμως, αφορά την τελευταία εικοσαετία [2-6]. Στην Ελλάδα δε, μόλις την τελευταία δεκαετία άρχισαν να οργανώνονται μονάδες ΑΕΕ και οι νευρολόγοι να εκπαιδεύονται στην σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση αυτών.

Τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα πάνω στην πρόληψη και την θεραπευτική αντιμετώπιση των ΑΕΕ αποτελούν το επίκεντρο του παγκόσμιου ιατρικού ενδιαφέροντος με συνεχή ανανέωση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών σχεδόν ανά διετία και μετάφραση αυτών στα ελληνικά [7], και με, επί του παρόντος, ισχύουσα την έκδοση του 2018 [8]. Οι μεταβολές των οδηγιών από έτος σε έτος βασίζονται σε πολλαπλές μελέτες και μετα-αναλύσεις ώστε να τεκμηριώσουν το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο και ίσως να ανανεώνουν δεδομένα που αποτελούσαν «κόκκινες σημαίες», όπως η ηλικία >80 έτη, η συνύπαρξη ιστορικού παλαιότερου ΑΕΕ και ΣΔ, τα ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ, η λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κ.ο.κ. [9,10]. Ωστόσο, αν και διεθνώς πολλοί παράμετροι που αφορούν την αντιμετώπιση των ΑΕΕ θεωρούνται δεδομένοι, στην ελληνική πραγματικότητα είναι ακόμη υπό οργάνωση και προπαρασκευή. Υπάρχει έλλειψη οργανωμένων μονάδων ΑΕΕ, ενώ οι υπάρχουσες συχνά διαθέτουν περιορισμένες, δυνατότητες (π.χ. απουσία δυνατότητας μηχανικής θρομβεκτομής στις περισσότερες διαθέσιμες μονάδες της χώρας). Υπάρχει επίσης έλλειψη 24ωρων πανελλαδικών κέντρων αναφοράς όπου εκπαιδευμένος Νευρολόγος να μπορεί να καθοδηγεί τους συναδέλφους στα επαρκή νοσοκομεία ώστε να αρχίζει η θεραπεία όσο το δυνατόν νωρίτερα μέσω της δυνατότητας της τηλε-ιατρικής, δεδομένης της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας της ΕΘ στο χρονικό παράθυρο της «χρυσής ώρας» [11]. Παρόλη αυτή τη ζοφερή πραγματικότητα στην Ελλάδα, υπάρχει μια συνεχή προσπάθεια, με επίτευξη άλλωστε μικρών και άλλωστε μεγαλύτερων στόχων, με τη συνεργασία τόσο μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων όπως νευρολόγων, επεμβατικών νευρακτινολόγων, νευρο-

χειρουργών, παθολόγων, όσο και με τη συμμετοχή σε πολυκεντρικές μελέτες, τη δημοσίευση δεδομένων από τη ελληνική κλινική εμπειρία και την καταγραφή των ΑΕΕ σε διεθνή μητρώα όπως το SITS Registry [12] για τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών και την τεκμηρίωση αυτών [13-15].

Το κλινικό θεραπευτικό πρωτόκολλο της θρομβόλυσης που παρουσιάζεται εδώ, είναι βασισμένο στο Ιρλανδικό πρωτόκολλο του 2015 [16], προσαρμοσμένο καταρχήν στην ελληνική γλώσσα και στις φαρμακευτικές επιλογές της ελληνικής αγοράς βάσει του ΕΟΦ, καθώς και ανανεωμένο βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών αντιμετώπισης του οξέος ΙΑΕΕ του 2018 [8].

Σύμφωνα με την ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος της αλτεπλάσης από τον ΕΟΦ (αναθεώρηση κειμένου 17.1.2019), υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις συγκριτικά με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, σε σχέση με τη χορήγηση του φαρμάκου. Βάσει αυτών, υπάρχει ένδειξη χορήγησης αυτού και σε εφήβους ≥ 16 ετών με δοσολογικό σχήμα ανάλογο των ενηλίκων, ενώ, μεταξύ άλλων, αποτελούν σαφείς αντενδείξεις η γνωστή αλλεργία στη γενταμικίνη, η οξεία παγκρεατίτιδα, το ιστορικό ΙΑΕΕ και συνακόλουθου Σακχαρώδη Διαβήτη και το πολύ μεγάλης βαρύτητας ΙΑΕΕ (NIHSS > 25), ανεξαρτήτου του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων. Επίσης αναφέρεται ότι σε ασθενείς υπό γνωστή αντιπηκτική αγωγή, η χρήση της αλτεπλάσης μπορεί να ληφθεί υπόψη αν η δόση ή ο χρόνος από την τελευταία λήψη της αντιπηκτικής αγωγής δεν επιτρέπει την επιβεβαίωση της κατάλοιπης αποτελεσματικότητας αυτής (π.χ. INR ≤ 1.3 , για ανταγωνιστές βιταμίνης Κ ή και άλλη σχετική δοκιμασία για άλλα από του στόματος αντιπηκτικά να είναι εντός του αντίστοιχου φυσιολογικού ορίου). Αναφέρεται επίσης ότι αν απαιτείται χορήγηση ηπαρίνης για άλλες ενδείξεις (προφύλαξη για ΕΒΦΘ) εντός του πρώτου 24ώρου μετά τη θρομβόλυση, παρά το γεγονός ότι δε συστήνεται, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 10.000IU/24ωρο, χορηγούμενη υποδορίως. Τέλος, υπογραμμίζεται ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αγγειοοιδήματος σε ασθενείς με ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ. Το αναθεωρημένο κείμενο συμπεριλαμβάνει στις ενδείξεις του ασθενείς >80 ετών, σε συμφωνία με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [17].

Ο στόχος του παρόντος πρωτοκόλλου είναι μέσα

σε λίγες σελίδες να συνοψίσει και να παρέχει βασικές οδηγίες προς τον γιατρό που εφημερεύει σε κάθε πόλη και θα παραλάβει το περιστατικό, παρέχοντας του συγκεντρωμένα κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού, τις κλίμακες κλινικής αξιολόγησης, το δοσολογικό πίνακα του φαρμάκου, το πρωτόκολλο παρακολούθησης που πρέπει να ακολουθηθεί καθώς και τις άμεσες ενέργειες τόσο του ιατρικού όσο και του νοσηλευτικού προσωπικού για την αντιμετώπιση δυνητικών επιπλοκών της θεραπείας. Ακολουθεί επίσης ενδεικτική φόρμα πληροφόρησης/συγκατάθεσης σχετικά με τη θεραπεία ώστε ο γιατρός να μη χάνει χρόνο στη

σύνταξη και αναζήτηση διαδικτυακά όλων αυτών των δεδομένων καθώς και επιλεγμένων βιβλιογραφικών δεδομένων βάσει των οποίων να μπορεί να ενημερώσει τον ασθενή και το περιβάλλον του.

Επειδή «ο χρόνος είναι εγκέφαλος», η τυποποίηση ενός πρωτοκόλλου στα ελληνικά, άμεσα διαθέσιμου, δεδομένου ότι δεν υπάρχει κάτι ανάλογο όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφική αναζήτηση που προηγήθηκε, θα βοηθήσει και τον μη εξειδικευμένο ειδικό, τον ειδικευόμενο αλλή και τον οικογενειακό γιατρό να επισπεύσει τις διαδικασίες και να σώσει εγκεφαλικό παρέγχυμα [18].

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ ΓΙΑ ΙΑΕΕ

«Ο ΧΡΟΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ»

Όνοματεπώνυμο		Ημερομηνία		Ώρα Αιμοδηψίας	
Ημερομηνία Γέννησης		Ώρα έναρξης		Ώρα CT	
A.M. Ασθενούς		Ώρα προσέλευσης		Ώρα έναρξης rt-PA	

Κατά την προσέλευση στα ΤΕΠ	
Αν ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων είναι < 4,5 ώρες. Επείγουσα αιμοδηψία (γ/α, β/χ (urea, Cr, Na, K), πήξη INR, aPTT, Τροπονίνη), Stick σακχάρου.	[]
Ενημέρωση υπεύθυνου Νευρολόγου συμβούλου.	[]
Καταγραφή σημειολογίας - έναρξη συνεχούς monitoring (ΑΠ, σφύξεις, SPO ₂ , ΗΚΓ).	[]
Μέσα στα πρώτα 30'	
Επιβεβαίωση ακριβούς ώρας έναρξης	[]
Σύσταση για επιβεβαίωση πληροφοριών από τρίτο πρόσωπο – διασώστες ΕΚΑΒ.	[]
Επιβεβαίωση εξασφάλισης συγκατάθεσης από τον ίδιο ή επί διαταραχής λόγου από συγγενή 1 ^{ου} βαθμού.	[]
Επιβεβαίωση διαθεσιμότητας φαρμάκου rt-PA.	[]
Τοποθέτηση 2 φλεβικών γραμμών στα άνω άκρα 18G.	[]
Διενέργεια επείγουσας Αξονικής Τομογραφίας Εγκεφάλου (CT).	[]
Μέσα στα πρώτα 45'	
Λήψη των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.	[]
Καταγραφή NIHSS, προ-AEE Rankin κλίμακες.	[]
Επιβεβαίωση κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού στην ενδοφλέβια θρομβόλυση.	[]
Υπολογισμός δόσης σύμφωνα με τα κιλά (ακριβή ή υπολογιζόμενα) - Διάγραμμα κιλών-δόσης (βλέπε σελ. 10).	[]
Μετά τη έναρξη της χορήγησης	
Συμπλήρωση λεπτομερειών, NIH-Rankin scores.	[]
Καταγραφή του ονόματος του γιατρού που έλαβε τη συγκατάθεση.	[]
Καταγραφή του γιατρού που γνωμάτευσε τη CT.	[]
Τη δοσολογία του rt-PA.	[]
Επείγουσα ενδοκράνια ή/και εξωκράνια CT αγγειογραφία συστήνεται αν είναι διαθέσιμη, εκτός αν είναι σοβαρά επηρεασμένη η νεφρική λειτουργία ή υπάρχει γνωστό ιστορικό αλλεργίας.	[]

IV Θρομβόλυση με rt-PA: κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης - Όλα τα κριτήρια ένταξης πρέπει να ισχύουν

ΝΑΙ ΟΧΙ

1.	Κλινική διάγνωση ισχαιμικού ΑΕΕ σε ενήλικα ασθενή, >18 ετών (Νευρολογικό έλλειμμα αιφνίδιας εγκατάστασης το οποίο δύναται κλινικά να διαφοροδιαγνωσθεί από μια κρίση «Ε», μια ημικρανική κρίση ή ένα συγκοπτικό επεισόδιο).		
2.	Χρονικό διάστημα που μεσολαμβάνει από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θρομβόλυσης μικρότερο ή ίσο των 4.5 ωρών* (ασθενείς που ξύπνησαν με συμπτωματολογία ΑΕΕ ή στους οποίους δεν γνωρίζουμε το χρόνο εγκατάστασης της συμπτωματολογίας τους εξαιρούνται της θρομβόλυσης).		
3.	CT συμβατή με οξύ ΙΑΕΕ** / φυσιολογική. Απουσία ενδοκράνιας αιμορραγίας στη CT εγκεφάλου.		
4.	Ενημέρωση ασθενούς ή συγγενούς για τα οφέλη και τον κίνδυνο της θεραπείας.		

* Το παράθυρο 3-4,5 ωρών ισχύει για ασθενείς <80 ετών, χωρίς ιστορικό ΣΔ και ΑΕΕ, NIHSS ≤25, χωρίς ιστορικό λήψης OACs και χωρίς εικόνα εμφράκτου >1/3 της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

** Υπόπυκνη περιοχή/ Συμπίεση χώρων του ENY/Mn διάκριση ορίων φαιάς και λευκής ουσίας.

Κριτήρια Αποκλεισμού - απόλυτη αντένδειξη η ύπαρξη έστω και ενός από τα παρακάτω**ΝΑΙ ΟΧΙ**

1.	Χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4.5 ωρών από την εγκατάσταση της συμπτωματολογίας ή άγνωστο το χρονικό σημείο εγκατάστασης της νευρολογικής συμπτωματολογίας.		
2.	Ενεργό έλκος του Γαστρεντερικού Σωλήνα της τελευταίους 3 μήνες, κίρσοι οισοφάγου, εκτεταμένη αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία.		
3.	Ιστορικό σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας (πυλαία υπέρταση, κίρρωση, κίρσοι οισοφάγου) ή ενεργού ηπατίτιδας.		
4.	Συστολική αρτηριακή πίεση >185mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 110 mmHg πριν από την έναρξη της θεραπείας. Επί αντιμετώπισης αυτής προχωράμε στην θρομβόλυση.		
5.	Κλινική σημειολογία συμβατή με υπαραχνοειδή αιμορραγία (ή που θέτει την υπόνοια της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας) και απουσία αίματος στη CT εγκεφάλου.		
6.	Πρόσφατη (<7 ημέρες) διενέργεια ΟΝΠ, φυσιολογικού τοκετού ή καισαρικής τομής ή τοποθέτηση υποκλείδιου ή σφαγιτιδικού καθετήρα.		
7.	Ιστορικό χειρουργείου στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κρανιακή Κοιλότητα και Σπονδυλική Στήλη) <3 μήνες.		
8.	Σοβαρή ΚΕΚ το τελευταίο τρίμηνο.		
9.	Σάκχαρο αίματος > 400 mg/dl ή <50 mg/dl. Επί αντιμετώπισης του προχωράμε στη θρομβόλυση.		
10.	Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα.		
11.	Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στο rt-PA ή στα συστατικά του.		
12.	Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία.		
13.	Υποψία διαχωρισμού αορτικού τόξου.		
14.	Ενδοκράνιο ενδοπαρεγχυματικό νεόπλασμα.		
15.	Πρόσφατη αιμορραγία (<21 ημέρες) γαστρεντερικού ή ουρογεννητικού συστήματος.		
16.	Γνωστό μη ραγέν/μη αντιμετωπισμένο ενδοκράνιο ανεύρυσμα >10 mm.		
17.	Ιστορικό ΙΑΕΕ εντός τελευταίου τριμήνου.		
Αιμορραγικός κίνδυνος			
18.	Συγγενής ή επίκτητη αιμορραγική προδιάθεση (INR> 1.7, παράταση aPTT)		
19.	Αιμοπετάλια <100.000/mm ³ *		
20.	Χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης τις προηγούμενες 48 ώρες και τιμή aPTT που υπερβαίνει την ανώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου, ή θεραπευτική δόση ΗΧΜΒ τις τελευταίες 24 ώρες**.		
21.	Λήψη νεότερων αντιπηκτικών (NOACs) εντός 48 ωρών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (περισσότερο χρόνο με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), ή μη φυσιολογικές τιμές Ecarin (ECT), PT, PTT, antiXa		
22.	Θεραπεία με κουμαρινικά αντιπηκτικά p.os., εκτός αν INR<1.7 (αν INR 1.4-1.7 προσεκτική αξιολόγηση).		

* Σε ασθενείς με μη γνωστό ιστορικό θρομβοπενίας δεν πρέπει να καθυστερεί η θρομβόλυση έως ότου γίνει γνωστός ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Παρόλα αυτά, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται αν τα αιμοπετάλια <100.000/mm³.

** Ολική ηπαρίνη και φυσιολογική τιμή aPTT – δεν αποτελεί αντένδειξη.

ΗΧΜΒ σε προφυλακτική δόση πριν από 12 ώρες – δεν αποτελεί αντένδειξη.

ΗΧΜΒ σε θεραπευτική δόση με ή χωρίς παράταση του aPTT εντός 24 ωρών: Αναστολή του παράγοντα Χα μπορεί να είναι ενεργή.

Συμβουλευτείτε αιματολόγο για θεραπευτική επιλογή- διαφορετικά η θρομβόλυση αντενδείκνυται.

ΝΑΙ ΟΧΙ

Σχετικές Αντενδείξεις		
1	Έλασσον νευρολογικό έλλειμμα (NIHSS ≤ 4) (μπορεί να υπάρχει όφελος σε μεμονωμένες περιπτώσεις με αφασικές διαταραχές, ημιανοψία, διαταραχή ήπιας κινητικότητας).	
2.	Γρήγορη βελτίωση σημειολογίας (>50% NIHSS) έως πλήρη εξάλειψη αυτής. Μπορεί να υπάρχει όφελος αν η CTA/MRA δείχνουν απόφραξη μεγάλου αγγείου.	
3.	Ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας ειδικά αν το αίτιο δεν έχει αντιμετωπιστεί.	
4.	Ιστορικό ΣΔ και ΑΕΕ στο παράθυρο 3-4,5 ώρες.	
5.	Προ-εγκεφαλικού Rankin Scale (mRS) score ≥4.	
6.	Επιληπτική κρίση κατά την έναρξη της συμπτωματολογίας.	
7.	Σοβαρός πρόσφατος τραυματισμός (πλην ΚΕΚ)/ πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός 14 ημερών.	
8.	Ενδοκράνιος αρτηριακός διαχωρισμός. Σε εξωκράνιο διαχωρισμό επιτρέπεται η θρομβόλυση.	
9.	Μη ραγέν γνωστό ενδοκράνιο ανεύρυσμα <10 mm.	
10.	Μη αιμορραγίσα αγγειακή δυσπλασία εγκεφάλου.	
11.	Ιστορικό εγκεφαλικών μικρο-αιμορραγιών ≥ 10 απεικονισμένες σε προηγούμενη Μαγνητική Τομογραφία (T2 GRE, SWI).	
12.	Πρόσφατο OEM του AP προσθίου τοιχώματος (STEMI) <3 μήνες. Σε OEM non-STEMI ή ΔΕΞ STEMI < 3 μήνες δεν αποτελεί αντένδειξη.	
13.	Συστηματική κακοήθεια. Προσδόκιμο ζωής <6 μήνες.	
14.	Εγκυμοσύνη, Λοχεία <14 ημερών από τον τοκετό.	
15.	Ιστορικό ενεργών μηνορραγιών.	
16.	ΙΑΕΕ και ινοελάστωμα καρδιάς (ίδια των θηλώδης).	
17.	ΙΑΕΕ κατά τη διενέργεια αγγειογραφίας εγκεφάλου ή στεφανιογραφίας.	
18.	ΙΑΕΕ και αιμορραγική κατάσταση οφθαλμού.	
19.	ΙΑΕΕ και ινοελάστωμα καρδιάς (ίδια των θηλώδης).	

Σημειώσεις- Ειδικές περιπτώσεις

- Πρώτερη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ή συνδυασμού αυτών **δεν** αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- ΧΝΝ χωρίς παράταση του aPTT δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Η δρεπανοκυτταρική αναιμία δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Η έμμηνος ρύση δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης.
- Σε σύγχρονη εμφάνιση ΙΑΕΕ και OEM δίνουμε τις δόσεις θρομβολυτικού παράγοντα αντιμετώπισης του ΙΑΕΕ.
- ΙΑΕΕ και θρόμβος στις AP καρδιακές κοιλιότητες δεν αποτελούν αντένδειξη θρομβόλυσης.
- ΙΑΕΕ σε χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών δεν αποτελεί αντένδειξη θρομβόλυσης αν αποκλειστεί η σπητική ενδοκαρδίτιδα.
- Η διενέργεια θρομβόλυσης σε καταστάσεις που μιμούνται ΙΑΕΕ δεν θεωρείται επιζήμια για τον ασθενή.
- Δεν συν χορηγείται rt-PA και αντιαιμοπεταλιακό εντός του πρώτου 24ωρου.

Κλίμακα Αξιολόγησης ΑΕΕ του NIH (NIHSS)

Χρόνος αξιολόγησης: [_____] εισαγωγή, [_____] 2ώρες μετά τη θεραπεία, [_____] 24ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ±20 λεπτά, [_____] 7-10 ημέρες, [_____] 3 μήνες [_____] άλλο _____

Εξεταστής: _____ **Ώρα:** _____ : _____ [_____] π.μ. [_____] μ.μ.

Οδηγία	Διευκρινήσεις κλίμακας	Βαθμοί
1α. Επίπεδο Συνείδησης	0 = Εγρήγορη 1 = Υπνηλία 2 = Λήθαργος 3 = Κώμα	_____
1β. Προσανατολισμός: Ο ασθενής ερωτάται για το μήνα και την ηλικία του.	0 = 2 ορθές απαντήσεις 1 = 1 ορθή απάντηση 2 = 2 λανθασμένες απαντήσεις	_____
1γ. Εκτέλεση Εντολών: Ζητείται από τον ασθενή να ανοίξει και να κλείσει τα μάτια, να σφίξει και να χαλαρώσει το μη παρετικό χέρι (σφίξε-άφησε χέρι).	0 = Σωστή εκτέλεση 2 εντολών 1 = Σωστή εκτέλεση 1 εντολής 2 = Καμία σωστή εκτέλεση	_____
2. Βλέμμα-Οφθαλμοκινητικότητα: Ελέγχονται μόνο οι οριζόντιες οφθαλμικές κινήσεις. Εκούσιες ή αντανακλαστικές (οφθαλμοκεφαλικό αντ.) οφθαλμικές κινήσεις βαθμολογούνται.	0 = Φυσιολογική 1 = Μερική 2 = Πλήρης	_____
3. Οπτικά Πεδία	0 = Φυσιολογικά 1 = Μερική ημιανοψία 2 = Πλήρη ημιανοψία 3 = Αμφοτερόπλευρη ημιανοψία (φλοιϊκή τύφλωση). Πλήρης ανοψία	_____
4. Προσωπικό νεύρο - Κινητικότητα προσώπου	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια 2 = Μερική 3 = Πλήρης	_____
5. Κινητικότητα Άνω Άκρων 5α. Δεξιό άνω άκρο. 5β. Αριστερό άνω άκρο. Η βαθμολογία γίνεται χωριστά για κάθε χέρι και αθροίζουμε.	0 = Καμία πτώση 1 = Μερική πτώση (10 sec) 2 = Πλήρης πτώση εντός 10 sec 3 = Καμία αντιβαρική κίνηση: 4 = Καμία κίνηση. AE = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
6. Κινητικότητα κάτω άκρων. 6α. Δεξιό κάτω άκρο. 6β. Αριστερό κάτω άκρο. Η βαθμολογία γίνεται χωριστά για κάθε πόδι και αθροίζουμε.	0 = Καμία πτώση 1 = Μερική πτώση (5 sec) 2 = Πλήρης πτώση εντός 5 sec 3 = Καμία αντιβαρική κίνηση 4 = Καμία κίνηση AE = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____

Οδηγία	Διευκρινήσεις κλίμακας	Βαθμοί
7. Αταξία Άκρων	0 = Απούσα 1 = αταξία 1 άκρου 2 = αταξία 2 άκρων ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
8. Αισθητικότητα	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια απώλεια 2 = Σοβαρή	_____
9. Αφασία - Κατονομαστική αφασία - Ομιλία	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια αφασία 2 = Σοβαρή αφασία 3 = Αλλοία- σφαιρική αφασία	_____
10. Δυσarthρία	0 = Φυσιολογική 1 = Ήπια 2 = Σοβαρή ΑΕ = Αδυναμία εξέτασης _____ (αιτία)	_____
11. Αδιαφορία - Απόσβεση Ερεθίσματος (οπτική, απτική, ακουστική, χωρική ή προσωπική)	0 = Απουσία 1 = ελαφριά (1 είδους) αγνωσία 2 = Σοβαρή ημιαγνωσία (>2 είδη)	_____

Modified Rankin Scale

Βαθμοί	Περιγραφή
0	Χωρίς συμπτώματα
1	Όχι σημαντική αναπηρία παρά την παρουσία συμπτωμάτων, ικανός για καθημερινές δραστηριότητες/υποχρεώσεις
2	Ήπια αναπηρία. Αδύνατο να διεκπεραιώσει παλαιότερες δραστηριότητες-αυτοεξυπηρετείται
3	Μέτρια αναπηρία- χρήζει βοήθειας, Περπατάει ανεξάρτητος
4	Μέτρια/σοβαρή αναπηρία. Ανίκανος να περπατά χωρίς βοήθεια, αδυνατεί να αυτοεξυπηρετηθεί χωρίς βοήθεια για τις φυσικές του ανάγκες.
5	Σοβαρή αναπηρία. Κλινίηρης, χωρίς έλεγχο σφιγκτήρων χρήζει συνεχούς νοσηλευτικής φροντίδας
6	Νεκρός

Σωματικό Βάρος (Kg)	Συνολική δόση (mg)	Δόση Εφόδου (mg)	Δόση στάγδην έγχυσης σε 60 λεπτά (mg)
50	45.0	4.5	40.5
51	45.9	4.6	41.3
52	46.8	4.7	42.1
53	47.7	4.8	42.9
54	48.6	4.9	43.7
55	49.5	5.0	44.5
56	50.4	5.0	45.4
57	51.3	5.1	46.2
58	52.2	5.2	47.0
59	53.1	5.3	47.8
60	54.0	5.4	48.6
61	54.9	5.5	49.4
62	55.8	5.6	50.2
63	56.7	5.7	51.0
64	57.6	5.8	51.8
65	58.5	5.9	52.6
66	59.4	5.9	53.5
67	60.3	6.0	54.3
68	61.2	6.1	55.1
69	62.1	6.2	55.9
70	63.0	6.3	56.7
71	63.9	6.4	57.5
72	64.8	6.5	58.3
73	65.7	6.6	59.1
74	66.6	6.7	59.9
75	67.5	6.8	60.7
76	68.4	6.8	61.6
77	69.3	6.9	62.4
78	70.2	7.0	63.2
79	71.1	7.1	64.0
80	72.0	7.2	64.8
81	72.9	7.3	65.6
82	73.8	7.4	66.4
83	74.7	7.5	67.2
84	75.6	7.6	68.0
85	76.5	7.7	68.8
86	77.4	7.7	69.7
87	78.3	7.8	70.5
88	79.2	7.9	71.3
89	80.1	8.0	72.1

Δόση Φαρμάκου και χορήγηση

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΥΠΟ ΣΥΝΕΧΕΣ ΜΟΝΙΤΟΡΙΝΓ ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ, ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, και για τουλάχιστον 24 ώρες μετά.

1. Ολική δόση: 0,9mg/Kg.
Η μέγιστη δόση είναι 90 mg (βλέπε πίνακα αντιστοιχίας)
2. 10% της πλήρους δόσης I.V. σε περίπου 1 min. Υποχρεωτική επιβλέψη από εκπαιδευμένο ιατρό.
3. Χορήγηση του υπόλοιπου 90% σε 60 λεπτά μέσω αντλίας.
4. Παρατήρηση ασθενούς για οποιαδήποτε επιδείνωση κατά την έγχυση.

Σωματικό Βάρος (Kg)	Συνολική δόση (mg)	Δόση Εφόδου (mg)	Δόση στάγδην έγχυσης σε 60 λεπτά (mg)
90	81.0	8.1	72.9
91	81.9	8.2	73.7
92	82.8	8.3	74.5
93	83.7	8.4	75.3
94	84.6	8.5	76.1
95	85.5	8.5	77.0
96	86.4	8.6	77.8
97	87.3	8.7	78.6
98	88.2	8.8	79.4
99	89.1	8.9	80.2
≥100	90.0	9.0	81.0

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΖΩΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Καρδιακός ρυθμός (HR), Αρτηριακή πίεση (BP), SPO₂, Θερμοκρασία, Κλίμακα Γλασκόβης (GCS)

Όλα τα ΑΕΕ	Κάθε 15 λεπτά την πρώτη ώρα Ωρισία μέτρηση για 4 ώρες Κάθε 4 ώρες μέτρηση για 24 ώρες
Κατά την έγχυση rt-PA	Κάθε 15 λεπτά
Μετά την έγχυση rt-PA	Κάθε 15 λεπτά για την πρώτη ώρα Κάθε 30 λεπτά για 6 ώρες Κάθε ώρα για 16 ώρες
Μέτρηση Γλυκόζης με Stick	
Κατά την εισαγωγή και κάθε 4 ώρες αν είναι παθολογική ή υπάρχει γνωστό ιστορικό ΣΔ Κάθε 12 ώρες αν είναι σε φυσιολογικά επίπεδα χωρίς ιστορικό ΣΔ	
ΗΚΓ	
Συνεχής ΗΚΓγραφική καταγραφή	

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΡΙΝ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ rt-PA

(Προσαρμοσμένη στα σκευάσματα που υπάρχουν στην Ελλάδα)

** Αν ΣΑΠ>185mmHg και ΔΑΠ >110 mmHg, Στόχος ΣΑΠ <160 mmHg.
Labetalol 10 mg IV σε 1-2 λεπτά. Μπορεί να επαναληφθεί κάθε 10 λεπτά μέχρι το max 300 mg. Μπορεί να χορηγηθεί και σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 2 mg/λεπτό.
Nicardipine 5 mg/h IV, τιτλοποίηση με 2.5 mg/h κάθε 5-15 λεπτά, μέγιστη δόση 15 mg/h.
Glyceryl trinitrate IV 1 mg/ώρα έως τη μέγιστη δόση 10 mg/ώρα.
Sodium Nitroprusside 0.5 mcg/Kg/min σε συνεχή έγχυση και μέγιστη δόση 8 mcg/kg/min.
Esmolol* 0.5-1 mg/Kg bolus IV και 50 -300 µg/kg/min IV.

* Προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία [19] για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε επείγουσες καταστάσεις.

ΣΥΣΤΑΣΗ ΑΠΟΦΥΓΗΣ

- Αρτηριοκέντηση (π.χ. Αέρια Αρτηριακού Αίματος), ή τοποθέτηση ΚΦΚ για 24 ώρες.
- ΙΜ ένεση εκτός αν πρόκειται για καταστάσεις που απειλούν τη ζωή.
- Φλεβοκέντηση για 12 ώρες εκτός αν έχει απόλυτη ένδειξη.
- Αναρρόφηση.
- Τοποθέτηση ρινογαστρικού (Levin) καθετήρα ή ουροκαθετήρα (Foley) για 24 ώρες. Αν κρίνεται απαραίτητο να προηγηθεί της θρομβόλυσης.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

- Οξυμετρία – διατήρηση $SpO_2 > 94\%$.
- Διατήρηση θερμοκρασίας σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Χρήση παρακεταμόλης $>38^\circ C$.
- Γλυκόζη αίματος: διατήρηση σακχάρου αίματος 140-180mg/dl ακόμη και με IV ινσουλίνη αν είναι απαραίτητο.
- Προφύλαξη ΕΒΦ- ιδεατά με συσκευές διαλείπουσας πνευματικής συμπίεσης.
- Κινητοποίηση μετά τις πρώτες 24 ώρες αν είναι ανεκτό.
- Ο κίνδυνος και το όφελος όλων των επεμβατικών διαδικασιών πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα.
- Όχι τοποθέτηση ουροκαθετήρα για τουλάχιστον μία ώρα μετά την έγχυση.
- Εκτίμηση κινδύνου πτώσεων και λήψη προληπτικών μέτρων.
- Όχι χορήγηση αντιαμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών για 24 ώρες.
- Ενυδάτωση/Σίτιση.

Αξονική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς σκιαστικό πρέπει να διενεργείται 24 ώρες μετά τη θρομβόλυση σε όλους τους ασθενείς. Αν δεν υπάρχει αιμορραγία, η χορήγηση της ασπιρίνης μπορεί να ξεκινήσει.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΕΓΧΥΣΗΣ rt-PA AN

- Αναφυλαξία.
- ΣΑΠ <100 mmHg.
- ΑΠ $> 180/105$ mmHg που εμμένει πάνω από 5 λεπτά, ή σχετίζεται με νευρολογική επιδείνωση.
- Μείζων συστηματική αιμορραγία.
- Νευρολογική επιδείνωση ίση με έκπτωση 2 βαθμών από την κλίμακα Γλασκόβης.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (CT)

- Σημεία και συμπτώματα **ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας ή εγκεφαλικού οιδήματος**.
 - Εμφάνιση σοβαρής κεφαλαλγίας ή επιδείνωση αυτής.
 - Οξεία υπερτασική αιχμή.
 - Ναυτία και Έμετος.
 - Διέγερση.
 - Επιληπτική κρίση
- Νευρολογική επιδείνωση.
 - Πτώση GCS κατά 2 βαθμούς.
 - Αύξηση NIHSS κατά 4 βαθμούς.
 - Νέα κινητική σημειολογία ετερόπλευρα του εγκεφαλικού.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**1. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ**

- Το rt-PA απομακρύνεται γρήγορα από το πλάσμα.
- Η πτώση των επιπέδων του ινωδογόνου φθάνει $<40\%$ του φυσιολογικού στις 4 ώρες μετά την έγχυση.
- Τα επίπεδα του ινωδογόνου επανέρχεται στο 80% 24 ώρες μετά την έγχυση.
- Αιμορραγία μετά από 36 ώρες σπάνια οφείλεται στη χορήγηση του rt-PA.
- Η νευρολογική επιδείνωση μετά από χορήγηση rt-PA δεν οφείλεται πάντα σε αιμορραγία. Η νευρολογική επιδείνωση μπορεί να είναι λόγω του κυτταροτοξικού οιδήματος του εμφράκτου με ή χωρίς την παρουσία μικρής αιμορραγίας.
- Η επιδείνωση μερικών ασθενών που θα αιμορραγήσουν μετά από χορήγηση rt-PA, είναι τόσο δραματική που είναι λιγότερο πιθανή η αναστροφή της τελικής έκβασης.
- Είναι δυνατό η αιμορραγία να βρεθεί μόνο κατά την επαναληπτική CT, 24 ώρες μετά, χωρίς αντίστοιχη κλινική επιδείνωση (ασυμπτωματική αιμορραγική μετατροπή).

α. Ενδοκράνια Αιμορραγία

Οι προτεινόμενοι ορισμοί της κλινικά σημαντικής ενδοκράνιας αιμορραγίας ποικίλλουν βιβλιογραφικά. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ορισμοί αυτοί. Αναφέρεται μάλιστα ότι οι δύο τελευταίοι (ECASS 2 και mSITS-MOST) που συνδυάζουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα μπορούν να προσδιορίσουν εκείνες τις αιμορραγίες που θα επηρεάσουν μακροχρόνια την έκβαση του ασθενούς [20].

	Κλινικά ευρήματα	Απεικονιστικά ευρήματα
Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία	Κανένα	Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία
Μελέτη NINDS	Οποιαδήποτε επιδείνωση	Οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία
Μελέτη ECASS 2	Επιδείνωση ≥ 4 βαθμών NIHSS	Οποιαδήποτε ενδοκράνια αιμορραγία
Μελέτη mSITS-MOST	Επιδείνωση ≥ 4 βαθμών NIHSS	Ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία

Συμβαίνει σε 1 στους 14 ασθενείς ~6%

Να θορυβηθούμε αν εμφανιστεί

- Οξεία ή επιδεινούμενη σοβαρή κεφαλαλγία.
- Αιφνίδια υπερτασική αιχμή >180 mmHg ΣΑΠ, ή >105 mmHg ΔΑΠ.
- Ναυτία και έμετος.
- Επιληπτική κρίση.
- Πτώση της κλίμακας Γλασκόβης >2 βαθμούς.
- Αύξηση της NIHSS >4 βαθμούς.
- Νέα κινητικά σημεία ετερόπλευρα του εγκεφαλικού.

Νοσηλευτικές ενέργειες:

- Διακοπή έγχυσης rt-PA.
- Άμεση ενημέρωση του θεράποντος ιατρού.

Άμεση Ιατρική εκτίμηση

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Νευρολογική εκτίμηση (D).
- Εργαστηριακός έλεγχος (γεν. αίματος, PT, aPTT, ινωδογόνο), διασταύρωση αίματος.
- Άμεση διενέργεια επείγουσας CT.
- Ενημέρωση εξειδικευμένου στα εγκεφαλικά Νευρολόγου.

Αν επιβεβαιωθεί η ενδοκράνια αιμορραγία [21,22]:

Άμεση εκτίμηση απεικόνισης από εφημερεύοντα Νευροχειρουργό.

Χορηγούμε:

- Χορηγούμε 10 μονάδες κρυσταλλικού ορού* (10 μονάδες κρυσταλλικού ορού αυξάνουν το ινωδογόνο κατά 70 mg/dL σε ασθενή με ΒΣ 70 kg) ±ακολουθώντας 6-8 μονάδες αιμοπεταλίων**.
- Εκτίμηση από νευροχειρουργό και ειδοποίηση της ΜΕΘ.
- Εκτίμηση από αιματολόγο και επαγρύπνηση για την παρούσα κατάσταση του πηκτικού μηχανισμού.
- Χορήγηση Ε-αμινοκαπροϊκού οξέος* 4-5 gr IV σε μία ώρα ακολουθούμενο από 1 gr PO ή IV/ώρα μέχρι να επέλθει ικανοποιητικός έλεγχος της αιμορραγίας. Ή
- Τρανεξαμικό οξύ* (1g bolus IV σε 10 λεπτά, και στη συνέχεια 1g IV σε 30 λεπτά) – μετά από αιματολογική εκτίμηση, σε κρίσιμες καταστάσεις και εφόσον η χορήγηση γίνει γρήγορα (εντός της μίας ώρας από την έναρξη της αιμορραγίας). Έναρξη δράσης σε 3 ώρες.

* Οι παραπάνω παράγοντες δεν είναι άμεσα διαθέσιμοι σε όλα τα νοσοκομεία/σταθμούς αιμοδοσίας.

** Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της μετάγγισης των αιμοπεταλίων, υπάρχουν όμως εργαστηριακές ενδείξεις για την πιθανή δυσλειτουργία αυτών (μείωση έκφρασης GPIb, GPIIa) [21, 23]. Στις οδηγίες του 2018 δεν αποτελείται επίσημη σύσταση.

- Τα επίπεδα του ινωδογόνου πρέπει να ελέγχονται κάθε 4 ώρες και να χορηγείται κρυσταλλικό ορό, αν χρειάζεται, ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα του ινωδογόνου >150 mg/dL.
- Έλεγχος αρτηριακής πίεσης κάθε 15 λεπτά.
- Περιοδικός εργαστηριακός έλεγχος (Γενική αίματος, PT/PTT), για την αξιολόγηση του πηκτικού μηχανισμού και την εκτίμηση της ανάγκης μετάγγισης.
- Επανάληψη CT εγκεφάλου προς εκτίμηση της έκτασης/επέκτασης της αιμορραγίας.
- Συλλογική εκτίμηση για την απόφαση της περαιτέρω αντιμετώπισης χειρουργική ή μη.

β. Εξωκράνια Αιμορραγία

Νοσηλευτικές ενέργειες:

- Διακοπή χορήγησης rt-PA.
- Καταγραφή όλων των ζωτικών σημείων.
- Χορήγηση O₂ με μάσκα μη-επανεισπνοής.
- Ανύψωση κάτω άκρων αν η ΣΑΠ<100 mmHg.
- Άμεση ενημέρωση του θεράποντος ιατρού.

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Άμεση πίεση σε εξωτερικές αιμορραγικές εστίες.
- Εξασφάλιση δύο μεγάλων φλεβικών γραμμών.
- Εργαστηριακός έλεγχος με γεν. αίματος, ουρία – κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, PT, aPTT, ινωδογόνο, διασταύρωση αίματος.
- Χορήγηση 4 μονάδων συμπιεσμένων ερυθρών σε μεγάλη αιμορραγία.

Αν υπάρχει αιμορραγία που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς:

- Άμεση χορήγηση μονάδων συμπιεσμένων ερυθρών (4 μονάδες ΜΣΕ).
- 30 mg/Kg ΒΣ πλάσματος (FFP)[21] ή 10 μονάδες κρυσταλλικού ορού ± 6 μονάδες συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων**.
- Τρανεξαμικό οξύ (1g bolus IV σε 10 λεπτά, και στη συνέχεια 1g IV σε 30 λεπτά)- μετά από αιματολογική εκτίμηση, σε κρίσιμες καταστάσεις και εφόσον η χορήγηση γίνει γρήγορα (εντός της μίας ώρας από την έναρξη της αιμορραγίας). Έναρξη δράσης σε 3 ώρες.

2. ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑ

Πιθανή αν εμφανιστεί:

- Αιφνίδια υπόταση.
- Κνιδωτικό εξάνθημα (ταχέως επεκτεινόμενο, θερμό, ερυθρό, ελαφρώς επηρμένο).
- Οίδημα σε γλώσσα, χείλη ή στόμα, πρωτοεμφανιζόμενος συριγμός ή δύσπνοια.

Νοσηλευτικές ενέργειες:

Διακοπή χορήγησης rt-PA

Εκτίμηση και διαφύλαξη αεραγωγού
Ανύψωση κάτω άκρων
Χορήγηση O₂ στα 15L με μάσκα μη-επανεισπνοής
Άμεση ενημέρωση του θεράποντος εξειδικευμένου
ιατρού

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση chlorphenamine 10mg IVή εναλλακτικά αντίστοιχη δόση άλλου H1- αντισταμινικού π.χ. 4mg μηλινικής διμεθιν-δένης- Fenistil.
- Άμεση ενδοφλέβια χορήγηση hydrocortisone (solucortef) 100-200 mg IV.
- Κρυσταλλοειδή διαλύματα (N/S 0.9% IV bolus σε υψηλή ροή).
- Επί αιμοδυναμικής αστάθειας ή αρχόμενης απόφραξης αεραγωγού, άμεση χορήγηση αδρεναλίνης (διάλυμα 1/1000).
- α. 5 ml διαλύματος ως εισπνεόμενο διάλυμα με νεφελοποίηση με συνοδό 100% ροή οξυγόνου.
- β. 0,5-1 ml (0.5-1 mg) διαλύματος, ενδομυϊκά.
- Άμεση ενημέρωση του εφημερεύοντος αναισθησιολόγου και αξιολόγηση αεραγωγού αλληλά και αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς.

*****Στοματο-γλωσσικό αγγειοοίδημα**

Είναι διαφορετική κατάσταση από την αναφυλακτική αντίδραση, σπάνια απειλητική για τη ζωή. Χαρακτηρίζεται από το οίδημα στη γλώσσα και τα χείλη χωρίς όμως την υπόταση και το εξάνθημα. Η αντίδραση είναι συνήθως ετερόπλευρα του ισχαιμου ημισφαιρίου. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) και σε ισχαιμία του μετωπιαίου φλοιού και της νήσου του Reil [24,25].
Αν δεν υπάρχει άλλη ένδειξη αναφυλακτικής αντίδρασης η έγχυση του rt-PA συνεχίζεται με πιο στενή παρακολούθηση

3. ΥΠΟΤΑΣΗ

Πιο συχνή από την αναφυλακτική αντίδραση και συνήθως είναι παροδική

Νοσηλευτικές ενέργειες

- Ανύψωση κάτω άκρων
- Χορήγηση O₂ στα 15L με μάσκα μη-επανεισπνοής

Άμεσες Ιατρικές ενέργειες:

- Εκτίμηση: αεραγωγού, αναπνοής, κυκλοφορίας (ABC).
- Σε περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής – έλεγχος και διά της ψηλάφησης – ΗΚΓ.
- Εργαστηριακός έλεγχος με γεν. αίματος, ουρία – κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, PT, aPTT, ινωδογόνο, διασταύρωση αίματος.

- Εκτίμηση άλλων φαρμακευτικών επιδράσεων.
- Κρυσταλλοειδή διαλύματα (N/S 0.9% IV bolus σε υψηλή ροή)- και μέτρηση ΑΠ κάθε 5 λεπτά.

4. ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Βλέπετε οδηγίες σελ.7

5. ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

- Άμεση αντιμετώπιση κρίσης - ανάνηψη.
- Διακοπή έγχυσης.
- Επανάληψη CT – αν δεν υπάρχει αιμορραγία- εκτίμηση από εξειδικευμένο στα εγκεφαλικά νευρολόγο για τη συνέχιση ή μη της έγχυσης.
- Δεν συστήνεται προφυλακτική αντιεπιληπτική αγωγή [8].

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ Ή ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ (ICP)

Χωροκατακτιτικό εγκεφαλικό οίδημα είναι η κύρια αιτία της πρώιμης επιδείνωσης και θανάτου σε ασθενείς με μεγάλα υπερασκνίδια έμφρακτα. Το απειλητικό για τη ζωή εγκεφαλικό οίδημα αναπτύσσεται κυρίως το 2^ο με 5^ο 24ωρο από την έναρξη του εγκεφαλικού. Περίπου το 1/3 των ασθενών μπορεί να έχουν νευρολογική επιδείνωση στις πρώτες 24 ώρες.

Κακόηθες έμφρακτο Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας

Τα μεγάλα έμφρακτα κατανομής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσουν χωροκατακτιτικό εγκεφαλικό οίδημα, προκαλώντας μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής, αύξηση της ενδοκρανιακής εγκεφαλικής πίεσης και εγχολεασμό. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς <70 ετών. Η θνησιμότητα αυτών είναι 50-80%. Συνίσταται ο έγκαιρος προσδιορισμός των ασθενών υψηλού κινδύνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει πριν εμφανιστούν τα σημεία του εγχολεασμού. Οι ασθενείς με έμφρακτα του επικρατητικού ημισφαιρίου μπορεί να παραμείνουν σοβαρά αφασικοί. Ενημέρωση της οικογένειας για την ποιότητα ζωής μετά το εγκεφαλικό συγκριτικά με το θάνατο.

Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες μετά από έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας

Θήλυ φύλο, καρδιακή ανεπάρκεια, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή, κώμα κατά την εισαγωγή, ναυτία, έμετος, συστολική αρτηριακή πίεση >180mmHg εντός του πρώτου 24ώρου, υψηλό NIHSS score [26–28].

Ιατρική Παρέμβαση

- Τοποθέτηση κεφαλής στις 30° για να βελτιωθεί η φλεβική απορροή.

- Αναλγησία, αποφυγή επώδυνων παρεμβάσεων, χορήγηση οξυγόνου, διατήρηση φυσιολογικής θερμοκρασίας σώματος
- Χρήση ωσμωτικών παραγόντων π.χ. μαννιτόλη 20%. Χορήγηση 0,5-1gr/kg bolus, ακολούθως 0.25gr/kg σε διάστημα 20-30 λεπτών. Έλεγχος ωσμωτικότητας ορού κάθε 12 ώρες και επανάληψη 0.25gr/kg κάθε έξι ώρες αν είναι απαραίτητο μέχρι τις 24 ώρες. Μέγιστη δόση 2gr/Kg/24ωρο (Class IIa; Level of Evidence C) [29].
- Αν η ωσμωτικότητα ορού είναι >320mOsm/kg, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση μέχρι αυτή να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Αν η χορήγηση μαννιτόλης είναι απαραίτητη πιο τακτικά από 3-4 ώρες, η ωσμωτικότητα του ορού αυξάνει >320mOsm, αλλά η ενδοκράνια πίεση παραμένει υψηλή, η επιπλέον χορήγηση μαννιτόλης μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και θάνατο, και γι' αυτό πρέπει να διακόπτεται.
- Η χρήση κατά τη χορήγηση της μαννιτόλης ενός 5micron φίλτρου στη φλεβική γραμμή συστήνεται καθώς αυτή κρυσταλλοποιείται σε χαμηλή θερμοκρασία ενώ επαναδιαλύεται με τη θερμότητα. Μέγιστη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης συμβαίνει μέσα σε 60-90 λεπτά, και διαρκεί περίπου 8 ώρες. Υποτροπή του οιδήματος μπορεί να εμφανιστεί ωστόσο εντός 12 ωρών.
- Υπέρτονος φυσιολογικός ορός σε μορφή bolus έγχυσης: 250 ml δ/τος N/S 3% σε 30 λεπτά ή 30ml-60ml δ/τος N/S 24.3% σε 2-20 λεπτά. Η χορήγηση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 4 ώρες εκτός αν το Νάτριο ορού είναι >160 mEq/L. Απαιτείται κεντρική φλεβική γραμμή [30].
- Μεταφορά στη ΜΕΘ, καταστολή, μηχανική υποστήριξη αναπνοής με ήπιο υπεραερισμό (PCO₂ 32-35 mmHg).
- Thiopental σε bolus έγχυση δρα άμεσα, μειώνει σημαντικά την ενδοκράνια πίεση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οξείες καταστάσεις.
- Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοστεροειδή είναι αναποτελεσματικά και πρέπει να αποφεύγονται.
- Υποτονικά και διαλύματα γλυκόζης πρέπει να αποφεύγονται.

Χειρουργική αποσυμπίεση

Χειρουργική αποσυμπίεση προτείνεται εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ασθενείς ≤60ετών με εξελισσόμενο κακόηθες έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (Class IIa, level A) παρά τη φαρμακευτική αγωγή. Φαίνεται ότι μειώνει τη θνησιμότητα κατά περίπου 50%, με το 55% αυτών να επιτυγχάνει μέτρια αναπηρία (ικανός για βάδισι) ή και καλύτερο αποτέλεσμα (mRS score 2 ή 3) και 18% αυτών να επιτυγχάνει πλήρη αυτοεξυπηρέτηση (mRS score = 2) στους 12 μήνες [31-36].

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις οφέλους ως προς το επίπεδο αποκατάστασης σε ασθενείς >60 ετών [33,34,37-39]. Σύσταση για εξατομικευμένη προσέγγιση

Η αποσυμπίεστική υπνιακή κраниεκτομή συστήνεται σε ασθενείς με έμφρακτο παρεγκεφαλίδας που δίνει σημειολογία από πίεση επί του στελέχους παρά τη φαρμακευτική αγωγή. Μπορεί να εφαρμοστεί παράλληλα με κοιλιοστομία επί αποφρακτικού υδροκεφάλου (Class I Level B) [32,40,41].

Κριτήρια Χειρουργικής Αποσυμπίεσης ή ημικраниεκτομής

- Ηλικία <60 ετών.
- NIHSS >15.
- Σημεία μεγέθους εμφράκτου στην αξονική >50% της κατανομής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ή 145 cm³ όγκος εμφράκτου στις ακολουθίες διάχυσης στην MRI.
- <48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.
- >7,5mm μετατόπιση μέσης γραμμής, >4 mm μετατόπιση μέσης γραμμής και λήθαργου.

Αποτελεσματικότητα θρομβολυτικής θεραπείας σε IAEΕ με αριθμούς

Numbers needed to treat (NNT)		
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 90'	4-5	
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 3 ωρών	9	[42,43]
Θεραπεία αν χορηγηθεί εντός 4.5 ωρών	14	
Για αποκομιδή κάποιου οφέλους	2-3	
Numbers needed to harm (NNH)		
Επιδεινώση	35	
Θάνατος ή μόνιμη αναπηρία	100	[44]

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ/ΣΥΝΟΔΟ - ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Σκοπός του εντύπου

Να σας υπενθυμίσει τις πληροφορίες που σας έχει ήδη πει ο γιατρός σας, με σκοπό να σας βοηθήσει να αποφασίσετε την εφαρμογή ή όχι της θρομβόλυσης.

Ποια είναι η πάθησή σας/του συγγενή σας;

Έχετε πάθει ένα οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο από απόφραξη μιας αρτηρίας του εγκεφάλου. Ενδέχεται να μείνετε με μόνιμη αναπηρία, ίσως και με αδυναμία να εξυπηρετήσετε τον εαυτό σας. Στις πρώτες ώρες μετά την εγκατάσταση των συμπτωμάτων του εγκεφαλικού επεισοδίου υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής μας ειδι-

κής θεραπείας, που λέγεται ενδοφλέβια θρομβόλυση με το φάρμακο alteplase.

Τι είναι η αλτεπλάση (rt-PA) και πως δρα;

Η αλτεπλάση είναι ένα φάρμακο που διαλύει τους θρόμβους του αίματος που διακόπτουν την κυκλοφορία του αίματος. Χρησιμοποιείται κατά κόρον στα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα τελευταία χρόνια έχει φανεί αποτελεσματική και στη θεραπεία των οξείων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Το συντομότερο, από την έναρξη των συμπτωμάτων, ξεκινά η θεραπεία, η μεγαλύτερη πιθανότητα ενός καλού θεραπευτικού αποτελέσματος. Θα πρέπει να εφαρμοστεί το πολύ 4.5 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως από το άνω άκρο. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση παρακολουθούνται στενά και υποβάλλονται σε νέα αξονική τομογραφία εγκεφάλου 24 ώρες μετά την έγχυση. Διαφορετικά η αντιμετώπιση είναι η ίδια με όλους τους υπόλοιπους ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για θρομβόλυση.

Το 1/3 των ασθενών θα έχουν κάποια βελτίωση μετά τη θρομβόλυση και το 1/8 θα έχουν εντυπωσιακή βελτίωση. Το 1/35 των ασθενών θα επιδεινωθεί μετά την έγχυση και 1 /100 θα πεθάνει ή θα μείνει ανάπηρος μόνιμα ως αποτέλεσμα της θεραπείας ή σε συνδυασμό με το υποκειμένο εγκεφαλικό.

Πότε η αλτεπλάση δεν πρέπει να χορηγείται

Αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό αν ισχύει για τον ασθενή κάτι από τα παρακάτω

- Σοβαρή ηπατική νόσος.
- Διαβήτης με πενιχρή όραση.
- Καρκίνος.
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα.
- Οξεία παγκρεατίτιδα.
- Πρόσφατη σοβαρή αιμορραγία.
- Έλκη στομάχου ή δωδεκαδακτύλου τους τελευταίους 3 μήνες.
- Οποιαδήποτε επεμβατική ιατρική πράξη τις τελευταίες 10 ημέρες.
- Οποιαδήποτε κατάσταση που καθιστά τον ασθενή επιρρεπή σε αιμορραγία.
- Μείζον χειρουργείο ή τραύμα τους τελευταίους 3 μήνες.
- Λήψη φαρμάκων που αραιώνουν το αίμα (κουμαρινικά αντιπηκτικά, ηπαρίνη κ.λπ.).

Υπάρχουν Παρενέργειες;

Τα περισσότερα φάρμακα έχουν παρενέργειες. Η αλτεπλάση μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, πυρετό, υπόταση, ναυτία και έμετο. Σπάνια μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις ή αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί ενδοεγκεφαλική αιμορραγία μετά από ένα εγκεφαλικό λόγω της βλάβης των αγγείων από το εγκεφαλικό. Αυτό μπορεί να προκαλέσει **επέκταση της εγκεφαλικής βλάβης ή ακόμη και θάνατο**. Αυτή η αιμορραγία είναι συχνότερη όταν χορηγείται η θεραπεία με αλτεπλάση. Με άλλα λόγια, **η αλτεπλάση αυξάνει τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας βραχυπρόθεσμα αλλά αυξάνει τις πιθανότητες πλήρους αποκατάστασης μακροπρόθεσμα. Η αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί στο νωτιαίο μυελό ή και σε άλλα όργανα.**

Πως μπορώ να μάθω περισσότερα;

Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Αποδέχομαι τη θεραπεία: **ΝΑΙ** _____ **ΟΧΙ** _____

Όνοματεπώνυμο / Συγγένεια /
Υπογραφή / Ημερομηνία / Ώρα

Όνοματεπώνυμο Ιατρού που παρέχει τις πληροφορίες / Ημερομηνία / Ώρα

Συντομογραφίες

aPTT: Χρόνος ενεργοποιημένος μερικής θρομβοπλαστίνης

ASPECT score: Alberta stroke program early CT score

Cr: Κρεατινίνη

CT: Αξονική τομογραφία

CTA: Αξονική Αγγειογραφία

INR: International Normalized Ratio/διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο

MRA: Μαγνητική Αγγειογραφία

Na: Νάτριο

Ur: Ουρία

AAA: Αέρια Αρτηριακού Αίματος

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

ΕΒΦ: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

ΕΟΦ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΧΜΒ: Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους

ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

K: Κάλιο

ΚΕΚ: Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση

ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση

ΜΣΕ: Μονάδες Συμπυκνωμένων Ερυθρών

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΟΝΠ: Οσφουονωτιαία παρακέντηση

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

Βιβλιογραφία

- Papadopoulos S.M., Chandler W.F., Salamat M.S., Topol E.J., Sackellares J.C. Recombinant human tissue-type plasminogen activator therapy in acute thromboembolic stroke. *J Neurosurg* 1987;67:394-8. doi:10.3171/jns.1987.67.3.0394.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C., von Kummer R., Davalos A., Meier D., et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet (London, England)* 1998;352:1245-51.
- Clark W.M., Wissman S., Albers G.W., Jhamandas J.H., Madden K.P., Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- Clark W.M., Albers G.W., Madden K.P., Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000;31:811-6.
- Marler J.R., Tilley B.C., Lu M., Brott T.G., Lyden P.C., Grotta J.C., et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-8. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
- Τσιβγούλης Γ., Μήτσογλου Α., Φλαμουρίδου Μ., Τσακαλδήμη Σ., Νταλός Π., Χαραλαμπίδου Κ. Μπουτζώνη Σ., et al. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ ΣΤΟ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ: ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ. *ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ* 2012;21:17-35.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-99. doi:10.1161/STR.0000000000000158.
- Tsivgoulis G., Kargiotis O., Alexandrov A. V. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. *Expert Rev Neurother* 2017;17:819-37. doi:10.1080/14737175.2017.1347039.
- Tsivgoulis G., Goyal N., Kerro A., Katsanos A.H., Krishnan R., Malhotra K., et al. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2018;91:e1067-76. doi:10.1212/WNL.0000000000006168.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Kadlecová P, Czlonkowska A., Kobayashi A., Brozman M., et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the golden hour: propensity-matched analysis from the SITS-EAST registry. *J Neurol* 2017;264:912-20. doi:10.1007/s00415-017-8461-8.
- Tsivgoulis G., Kargiotis O., Rudolf J., Komnos A., Tavernarakis A., Karapanayiotides T., et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Greece: the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry 15-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628641878357. doi:10.1177/1756286418783578.
- Barreto A.D., Ford G.A., Shen L., Pedroza C., Tyson J., Cai C., et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke* 2017;48:1608-16. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016720.
- Tsivgoulis G., Katsanos A.H., Mavridis D., Gdovinova Z., Karliński M., Macleod M.J., et al. Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients on Dual Antiplatelets. *Ann Neurol* 2018;84:89-97. doi:10.1002/ana.25269.
- Alexandrov A.V., Köhrmann M., Soenne L., Tsivgoulis G., Barreto A.D., Demchuk AM, et al. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:338-47. doi:10.1016/S1474-4422(19)30026-2.
- Stroke Thrombolysis Guidelines Version 2.0 (March 2015). *Irish Hear Found* 2015;0:1-16.
- Actilyse ΕΟΦ SPC 17/1/2019 2019. <http://www.webcitation.org/77yc1sMpC>.
- Ντάιος Γ., Ανδρικόπουλος Γ., Αρναούτογλου Ε., Βαβουρανάκης Ε., Γεροτζάφας Γ., Κορομπόκη Ε., et al. Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. *Hell J Atheroscler* 2017;8:6-45.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Rao N.M., Levine S.R., Gornbein J.A., Saver J.L. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage

- after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke* 2014;45:2728-33. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005135.
21. Frontera J.A., Lewin III J.J., Rabinstein A.A., Aisiku I.P., Alexandrov A.W., Cook A.M., et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:6-46. doi:10.1007/s12028-015-0222-x.
 22. O'Carroll C.B., Aguilar M.I. Management of Post-thrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications. *The Neurohospitalist* 2015; 5:133-41. doi: 10.1177/19418744155876 80.
 23. Yaghi S., Eisenberger A., Willey J.Z. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA Neurol* 2014;71:1181-5. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1210.
 24. Myslimi F., Caparros F., Dequatre-Ponchelle N., Moulin S., Gautier S., Girardie P., et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke* 2016;47:1825-30. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013334.
 25. Ottomeyer C., Hennerici M.G., Szabo K. Raising awareness of orolingual angioedema as a complication of thrombolysis in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:307-8. doi:10.1159/000201558.
 26. Jaramillo A., Góngora-Rivera F., Labreuche J., Hauw J.-J., Amarenco P. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a post-mortem analysis. *Neurology* 2006;66:815-20. doi:10.1212/01.wnl.0000203649.60211.0e.
 27. Huttner H.B., Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol* 2009;8:949-58. doi:10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
 28. Godoy D., Piñero G., Cruz-Flores S., Alcalá Cerra G., Rabinstein A. Malignant hemispheric infarction of the middle cerebral artery. Diagnostic considerations and treatment options. *Neurol (English Ed)* 2016;31:332-43. doi:10.1016/J.NRLENG.2013.02.009.
 29. Wijdicks E.F.M., Sheth K.N., Carter B.S., Greer D.M., Kasner S.E., Kimberly W.T., et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling. *Stroke* 2014;45:1222-38. doi:10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.
 30. Fink M.E. Osmotherapy for Intracranial Hypertension. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2012;18:640-54. doi:10.1212/01.CON.0000415432.84147.1e.
 31. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., Vicaut E., George B., Algra A., et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-22. doi:10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
 32. Agarwalla P.K., Stapleton C.J., Ogilvy C.S. Craniectomy in Acute Ischemic Stroke. *Neurosurgery* 2014;74:S151-62. doi:10.1227/NEU.00000000000000226.
 33. Maciel C.B., Sheth K.N. Malignant MCA Stroke: an Update on Surgical Decompression and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:40. doi:10.1007/s11883-015-0519-4.
 34. Yang M.-H., Lin H.-Y., Fu J., Roodrajeetsing G., Shi S.-L., Xiao S.-W. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Surg* 2015;13:230-40. doi:10.1016/j.surge.2014.12.002.
 35. Jack C.R., Bernstein M.A., Fox N.C., Thompson P., Alexander G., Harvey D., et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:685-91. doi:10.1002/jmri.21049.
 36. Alexander P., Heels-Ansdell D., Siemieniuk R., Bhatnagar N., Chang Y., Fei Y., et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:14390. doi:10.1136/bmjopen-2016.
 37. [37] Jüttler E., Unterberg A., Woitzik J., Bösel J., Amiri H., Sakowitz O.W., et al. Hemicraniectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral-Artery Stroke. *N Engl J Med* 2014;370:1091-100. doi:10.1056/NEJMoa1311367.
 38. Sundseth J., Sundseth A., Jacobsen E.A., Pripp A.H., Sorteberg W., Altmann M., et al. Predictors of early in-hospital death after decompressive craniectomy in swollen middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:301-6. doi:10.1007/s00701-016-3049-0.
 39. Yu J.W., Choi J.-H., Kim D.-H., Cha J.-K., Huh J.-T. Outcome Following Decompressive Craniectomy for Malignant Middle Cerebral Artery Infarction in Patients Older Than 70 Years Old. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2012;14:65. doi:10.7461/jcen.2012.14.2.65.
 40. Raco A., Caroli E., Isidori A., Salvati M. Management of acute cerebellar infarction: one institution's experience. *Neurosurgery* 2003;53:1061-5; discussion 1065-6.
 41. Mostofi K. Neurosurgical management of massive cerebellar infarct outcome in 53 patients. *Surg Neurol Int* 2013;4:28. doi:10.4103/2152-7806.107906.
 42. Saver J.L. Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and appli-

- cation to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol* 2004;61:1066-70. doi:10.1001/archneur.61.7.1066.
43. Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E., Reeves M.J., Grau-Sepulveda M. V., Pan W., et al. Time to Treatment With Intravenous Tissue Plasminogen Activator and Outcome From Acute Ischemic Stroke. *JAMA* 2013;309:2480. doi:10.1001/jama.2013.6959.
44. Saver J.L. Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: The Clinically Relevant Number Needed to Harm. *Stroke* 2007;38:2279-83. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487009.

Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ ΤΟΥΣ

Μπαλντούμα Αναστασία¹, Κατσάνος Χ. Αριστείδης¹, Κονιτσιώτης Σπυρίδων¹, Κωσταδήμα Βασιλική¹, Μαρκούλα Σοφία¹, Πετρίκης Πέτρος², Κυρίτσος Π. Αθανάσιος¹, Γιαννόπουλος Σωτήριος¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία συμπτωμάτων, επιφέρει σημαντικές αλληλαγές στις διαπροσωπικές σχέσεις, στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή επηρεάζοντας τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όχι μόνο των ασθενών αλλά και των φροντιστών. Με την επιδείνωση της αναπηρίας τα άτομα εξαρτώνται από τη φροντίδα των ατόμων του αμέσου περιβάλλοντός τους.

Μέθοδος: Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη διατομής (cross-sectional study) σε ασθενείς με ΠΣ και τους φροντιστές αυτών, με σκοπό να εκτιμήσουμε το βαθμό συσχέτισης της ποιότητας ζωής και του καταθλιπτικού συναισθήματος μεταξύ των ασθενών των φροντιστών. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών (σωματική και ψυχική υγεία) αξιολογήθηκε με την κλίμακα Short Form Health Survey (SF-36), ενώ η παρουσία καταθλιπτικού συναισθήματος εκτιμήθηκε με την κλίμακα Hamilton (HAD-D). Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων εκτιμήθηκε με το συζευγμένο (paired) t-test.

Αποτελέσματα: Η κατάθλιψη των φροντιστών σχετίζεται αρνητικά με το μορφωτικό επίπεδο και θετικά με το γυναικείο φύλο. Η κατάθλιψη των ασθενών σχετίζεται αρνητικά με το μορφωτικό επίπεδο ($r = -1.88$; 95% CI $-3.16, -0.61$; $p = 0.004$) και θετικά με το βαθμό αναπηρίας των ασθενών ($r = 1.04$, 95% CI: $0.49, 1.59$; $p < 0.001$). Σε αντίθεση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα των φροντιστών, τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών συσχετίζονταν ανεξάρτητα με τα αντίστοιχα των φροντιστών ($r = 0.29$; 95% CI: $0.11, 0.47$; $p = 0.002$).

Συμπεράσματα: Τα καταθλιπτικά συμπτώματα των φροντιστών που φαίνεται να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κατάθλιψη των ασθενών, πρέπει να ανιχνεύονται έγκαιρα και να αντιμετωπίζονται, γιατί μαζί με την επιβάρυνση των φροντιστών επηρεάζουν δυσμενώς τον υποστηρικτικό τους ρόλο και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής τους και στην προσαρμογή στη νόσο.

Λέξεις ευρητηρίου: πολλαπλή σκλήρυνση, ασθενείς φροντιστές, ποιότητα ζωής, κατάθλιψη

CORRELATION BETWEEN QUALITY OF LIFE AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH MS AND THEIR CAREGIVERS

Baldouma Anastasia¹, Katsanos H. Aristeidis¹, Konitsiotis Spyridon¹, Kostadima Vasiliki¹, Markoula Sofia¹, Petrikis Petros², Kyritsis P. Athanasios¹, Giannopoulos Sotirios¹

¹ Department of Neurology, University Hospital of Ioannina, Greece

² Department of Psychiatry, University Hospital of Ioannina, Greece

Abstract

Background and Purpose: To evaluate depression in a sample of multiple sclerosis (MS) patients and their

respective caregivers and to investigate the impact of caregivers' depressive symptoms to the patients' ones and vice versa.

Methods: We included the study 94 MS patients and their caregivers. The disability status of the patients was assessed using the EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale). The quality of life was assessed using the SF36v2 (36-item Short Form Health), while depression was assessed using the HAM-D (Hamilton Scale for Depression).

Results: Depression in caregivers of MS patients was negatively correlated with educational status and positively with female sex. In multivariable linear regression analysis patients' depression was inversely correlated with education level (coefficient = -1.88; 95% CI -3.16, -0.61; $p = 0.004$) and positively with the patients' disability (coefficient = 1.04, 95% CI: 0.49, 1.59; $p < 0.001$). Opposed to caregivers, patients' depressive symptoms were independently correlated to the caregivers' ones (coefficient = 0.29; 95% CI: 0.11, 0.47; $p = 0.002$).

Conclusion: Caregivers' depressive symptoms, which seem to have a negative impact on patients' depression should be carefully monitored and treated, because together with burden and caregivers' psychological difficulties can affect negatively their supportive role while increase patients' depressive symptoms with negative impact in their quality of life and adjustment to MS.

Key words: multiple sclerosis, patient disability, caregivers, quality of life, depression

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια αυτοάνοση φλεγμονώδης και εκφυλιστική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος και χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία συμπτωμάτων [1]. Η κατάθλιψη μαζί με τα νευρογενωσιακά ελλείμματα μπορούν να αποτελέσουν το πρώτο πρόωρο σύμπτωμα εμφάνισης της νόσου, πριν ακόμα και από τη σωματική δυσλειτουργικότητα ενώ τα ίδια τα καταθλιπτικά συμπτώματα ενοχοποιούνται για την επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών και το αντίθετο [2]. Η κατάθλιψη εκτιμάται ότι εκδηλώνεται στο 27-54% των ασθενών [3,4,5,6]. Οι ασθενείς με ΠΣ φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρής κατάθλιψης σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από άλλα νευρολογικά νοσήματα [7], με ποσοστά αυτοκτονίας δύο φορές υψηλότερα σε σύγκριση με εκείνα που αναφέρονται στο γενικό πληθυσμό [8]. Σε άλλες μελέτες επίσης περιγράφεται ότι η εκδήλωση σοβαρής κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ μετρήθηκε στο 15,7%, ποσοστό πολύ υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (7,4%) και σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις (9,1%), γεγονός που φανερώνει την άμεση σχέση της ΠΣ με την κατάθλιψη [9,10,11,2]. Η παρουσία της κατάθλιψης είναι γνωστό ότι επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής, τη γενική υγεία [12] και τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία της νόσου [13]. Η κατάθλιψη θεωρείται ότι είναι, μετά την αναπηρία, ο σημαντικότερος παράγοντας που επιδρά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΣ [14]. Η φτωχή υποστήριξη από την οικογένεια και η χαμηλή κοινωνική στήριξη από το περιβάλλον συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά άγχους και κατάθλιψης, χαμηλότερη ποιότητα ζωής και εντονότερη καταθλιπτική συμπτωματολογία [15,16,17].

Οι φροντιστές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη των ασθενών που πάσχουν από ΠΣ. Οι υψηλές απαιτήσεις φροντίδας, η απρόβλεπτη πορεία

και πρόγνωση της ΠΣ, οι νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές των ασθενών και η πιθανότητα σοβαρής αναπηρίας επιδρούν στην υγεία των φροντιστών, επηρεάζουν τις κοινωνικές και επαγγελματικές δραστηριότητες, περιορίζουν τον ελεύθερο χρόνο τους, κλονίζουν την κοινωνική τους θέση και απειλούν την οικονομική τους ασφάλεια [18]. Ειδικά όταν η νόσος εξελίσσεται η παροχή φροντίδας, μπορεί να γίνει φυσικά και συναισθηματικά πιο απαιτητική και χρονοβόρα, ένας συνδυασμός που συχνά οδηγεί τους φροντιστές να παραμελήσουν τις δικές τους ανάγκες και να μειώσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες ή να αποχωρήσουν ακόμη και από την εργασία τους [19,20,21].

Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Νευρολογική κλινική του ΠΓΝ Ιωαννίνων από τον Οκτώβριο του 2016 έως τον Μάρτιο του 2017. Σε αυτή συμμετείχαν 94 ασθενείς με ΠΣ και οι φροντιστές τους, στους οποίους χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια μεταφρασμένα και σταθμισμένα στον Ελληνικό πληθυσμό. Και οι δύο ομάδες συμπλήρωσαν φόρμα συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τον τρόπο συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων, για τη σπουδαιότητα της συμμετοχής τους στη μελέτη, τη διασφάλιση της ανωνυμίας τους και για τη δυνατότητα τους να αποχωρήσουν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Το πλήρες πρωτόκολλο μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του ΠΓΝ Ιωαννίνων. Η ένταξη των ασθενών στη μελέτη έγινε με συγκεκριμένα κριτήρια που περιλάμβαναν σαφή διάγνωση της ΠΣ, μηδενική μεταβολή στην κλίμακα EDSS των ασθενών κατά τους 3 προηγούμενους μήνες, κατανόησης της μελέτης και συνειδητής συναίνεσης, με ταυτόχρονη ένταξη και του φροντιστή στη μελέτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού των

ασθενών ήταν η οξεία φάση ή υποτροπή της νόσου και η αλλαγή στην κλίμακα EDSS.

Για τους φροντιστές, τα κριτήρια ένταξης ήταν να βοηθούν τακτικά ή καθημερινά τον ασθενή και, να μην αμείβονται για την φροντίδα που παρέχουν. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων από τους ασθενείς με ΠΣ πραγματοποιήθηκε σε διαφορετική μέρα από τους φροντιστές.

Η καταγραφή δημογραφικών στοιχείων και στις δύο ομάδες περιλάμβανε φύλο, ηλικία, βαθμίδα εκπαίδευσης, επάγγελμα, διάρκεια της νόσου και έτη παροχής φροντίδας του φροντιστή. Ο βαθμός της αναπηρίας των ασθενών εκτιμήθηκε με την Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας Expanded Disability Status Scale (EDSS) [22].

Η ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών αυτών αξιολογήθηκε με την κλίμακα (SF36v2), από «Επισκόπηση Υγείας SF-36» για την σωματική υγεία (PCS) και την ψυχική (MCS) (Short Form SF-36v2 Health Survey) [23,24,25]. Η κλίμακα είναι μεταφρασμένη και σταθμισμένη στα Ελληνικά [26,27]. Για τη χρησιμοποίηση του ερωτηματολογίου δόθηκε άδεια από την Optum και παραχωρήθηκε δωρεάν το λογισμικό για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Η παρουσία καταθλιπτικού συναισθήματος εκτιμήθηκε και στις δύο ομάδες με την κλίμακα Κατάθλιψης του Hamilton (HAD-D). Η Κλίμακα Κατάθλιψης HAD-D δημοσιεύθηκε αρχικά από τον Max Hamilton το 1960 [28,29,30]. Περιλαμβάνει 17 ερωτήσεις που βαθμολογούνται από 0 έως 2 ή από 0 έως 4, δίνοντας έτσι ένα συνολικό αποτέλεσμα που κυμαίνεται από 0-50.

Η βαθμολόγηση των παραμέτρων γίνεται βάσει των συμπληρωμάτων που αναφέρει ο ασθενής ή ο φροντιστής και των παρατηρήσεων του εκτιμητή. Η μορφή αυτή της HAD-D με 17 εκτιμώμενες παραμέτρους είναι αυτή που χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη. Έχουν βρεθεί τα ακόλουθα κριτήρια βαρύτητας της κατάθλιψης (cut-off points): 0-7 όχι κατάθλιψη, 8-13 ήπια, 14-18 μέτρια, 19-22 σοβαρή, 23-50 πολύ σοβαρή κατάθλιψη.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη διατομής (cross-sectional study) σε ασθενείς με ΠΣ, και τους φροντιστές αυτών, με σκοπό να εκτιμηθεί ο βαθμός συσχέτισης της ποιότητας ζωής και του καταθλιπτικού συναισθήματος μεταξύ των ασθενών και των φροντιστών τους. Ακολούθως πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης με στόχο να αναδειχθούν πιθανές συσχετίσεις των δημογραφικών παραγόντων των ασθενών και των φροντιστών τους καθώς και της βαρύτητας της νόσου (EDSS) με την καταθλιπτική διάθεση που εκφράζεται με την κλίμακα Hamilton (HAD-D). Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων εκτιμήθηκε με το συζευγμένο (paired) t-test statistic.

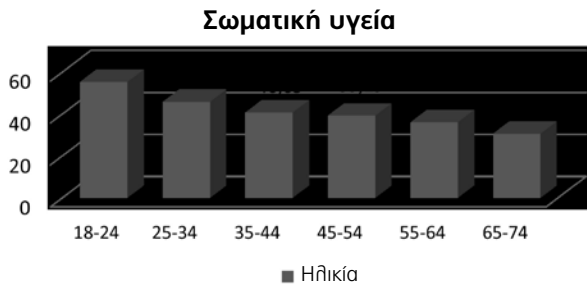
Αποτελέσματα

Από το συνολικό δείγμα των 94 ασθενών με ΠΣ οι γυναίκες αποτελούσαν το 62.2% με μέση ηλικία 43.0 ± 12 έτη και από την ομάδα των φροντιστών οι άνδρες αποτελούσαν το 53.8% με μέσο όρο ηλικίας 52.2 ± 12.3 έτη. Η κατανομή των ασθενών και των φροντιστών τους, ως προς το επίπεδο μόρφωσης και το επάγγελμα φαίνονται στον πίνακα 1. Η μέση διάρ-

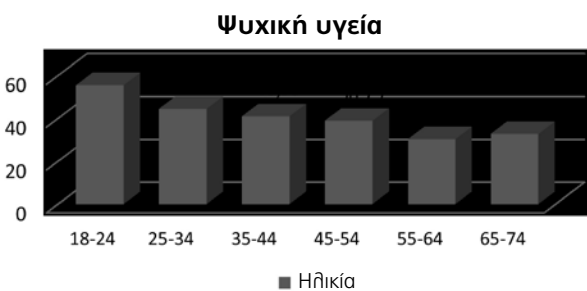
Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση και των φροντιστών τους

	Caregivers (n = 94)	Patients (n = 94)	p-value
Ηλικία (έτη, mean \pm SD)	52.2 \pm 12.3	43.0 \pm 12.0	<0.001
Γυναίκες (%)	46.2%	62.2%	0.103
– Εκπαίδευση:			
≤6 έτη	27.7%	16.0%	
7-9 έτη	12.7%	8.5%	
9-12 έτη	26.6%	39.4%	
>12 έτη	33.0%	36.2%	
– Επάγγελμα			
Οικιακά	10.6%	17.0%	
Συνταξιούχοι	31.9%	37.2%	
Δημόσιοι Υπάλληλοι	12.8%	14.9%	
Ιδιωτικοί Υπάλληλοι	8.5%	8.5%	
Ελεύθεροι Επαγγελματίες	17.0%	7.5%	
Άνεργοι	5.3%	7.5%	
Αγρότες	13.8%	3.2%	
Φοιτητές	0%	4.3%	
Έτη φροντίδας (mean \pm SD)	9.5 \pm 5.9	-	
Έτη διάγνωσης της ΠΣ (mean \pm SD)	-	9.7 \pm 6.4	
EDSS σκορ (mean \pm SD)	-	3.9 \pm 2.0	

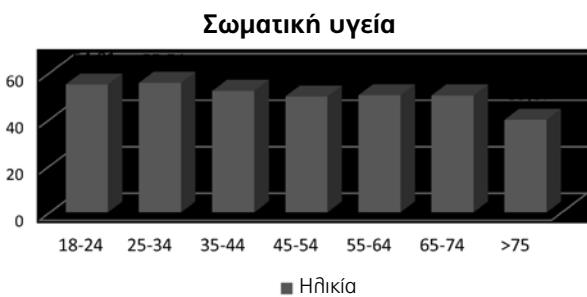
Γράφημα 1. Αποτελέσματα σωματικής υγείας (PCS) των ασθενών σε σχέση με την ηλικία



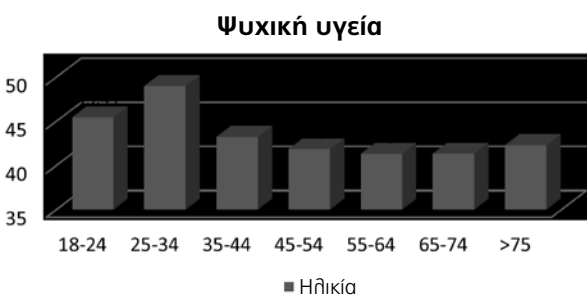
Γράφημα 2. Αποτελέσματα ψυχικής υγείας (MCS) των ασθενών σε σχέση με την ηλικία



Γράφημα 3. Αποτελέσματα σωματικής υγείας (PCS) φροντιστών σε σχέση με την ηλικία



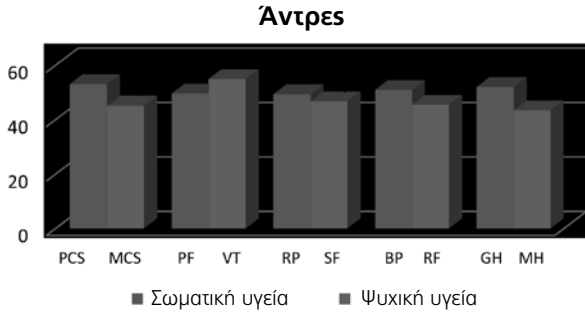
Γράφημα 4. Αποτελέσματα ψυχικής υγείας (MCS) φροντιστών σε σχέση με την ηλικία



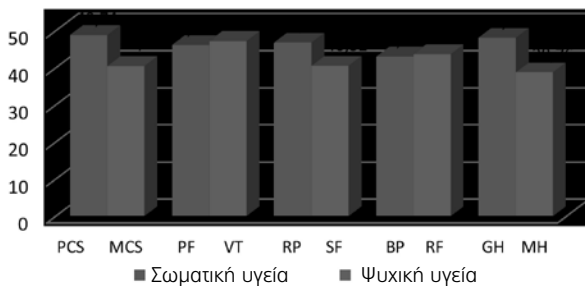
και της νόσου ήταν 9.7 ± 6.4 με EDSS 3.9 ± 2.0 . Τα έτη παροχής φροντίδας ήταν 9.5 ± 5.9 (Πίνακας 1).

Στην κλίμακα για την ποιότητα ζωής (SF36v2) για την σωματική υγεία (PCS) και ψυχική υγεία (MCS) οι αντίστοιχοι μέσοι όροι υπολογίστηκαν για τους ασθενείς να είναι 41.2 ± 10.2 και 40.1 ± 12.9 αντίστοιχα

Γράφημα 5. Αποτελέσματα ποιότητας ζωής φροντιστών σε σχέση με το φύλο



Γράφημα 6. Αποτελέσματα ποιότητας ζωής φροντιστών σε σχέση με το φύλο



και για τους φροντιστές 50.8 ± 9.2 και 42.8 ± 12.2 (Πίνακας 2).

Στη συσχέτιση της ηλικίας με την ποιότητα ζωής των ασθενών διαπιστώθηκε ότι η ηλικία 18-24 έχει λιγότερο επηρεασμένη ποιότητα ζωής και ότι με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται χαμηλότερες τιμές στην σωματική (PCS) αλλά και στην ψυχική υγεία (MCS) (Γράφημα 1, 2). Στη συσχέτιση της PCS με την ηλικία των φροντιστών διαπιστώθηκε ότι η ηλικία >75 έχει τις χαμηλότερες βαθμολογίες (39.67) ενώ οι τιμές που αφορούσαν την MCS ήταν χαμηλές σε όλες τις ηλικίες (Γράφημα 3, 4). Οι γυναίκες φροντιστές παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές στη PCS (48.74) και στη MCS (40.41) σε σχέση με τους άνδρες φροντιστές (PCS:52.93, MCS:44.97) (Γράφημα 5, 6).

Η ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης, η EDSS και η κατάθλιψη των φροντιστών σχετίζονται σημαντικά με την κατάθλιψη των ασθενών ($r = 0.243$, 95% CI = 0.147 έως 0.340, $p < 0.001$, $r = -2.766$, 95% CI = -3.875 έως -1.658, $p < 0.001$, $r = 1.324$, 95% CI:0.722 έως 1.927 $p < 0.001$, και $r = 0.265$, 95% CI = 0.051 έως 0.480, $p = 0.016$ αντιστοίως) και στην πολυπαραγοντική ανάλυση η εκπαίδευση, η EDSS και η κατάθλιψη των φροντιστών παραμένουν στατιστικά σημαντικά σχετιζόμενα με την κατάθλιψη των ασθενών ($r = -1.883$, 95% CI = -3.158 έως -0.608 $p = 0.004$, $r = 1.042$, 95% CI = 0.494 έως 1.589, $p = 0.001$, $r = 0.291$, 95% CI = 0.113 έως 0.469, $p = 0.002$ αντιστοίως (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Sf36v2 (PMC, MSC και Hamilton (HAD-D))

Sf36v2	Ασθενείς	Φροντιστές	P-value
PCS	41.2 ± 10.2	50.6 ± 9.6	<0.001
MCS	40.1 ± 12.9	42.6 ± 11.7	0.123
Hamilton (HAD-D)	11.0 ± 6.3	7.8 ± 5.9	<0.001

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και Πολυπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης συσχέτισης δημογραφικών χαρακτηριστικών και κατάθλιψης των ασθενών (με την κλίμακα κατάθλιψης HAD-D)

Variable	Μονοπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης	
	coefficient (95%CI)	p	coefficient (95%CI)	p
Ηλικία	0.243 (0.147, 0.340)	<0.001	0.100 (-0.017, 0.217)	0.093
Γυναικείο φύλο	-1.765 (-4.434, 0.902)	0.192	-	-
Εκπαίδευση	-2.766 (-3.875, -1.658)	<0.001	-1.883 (-3.158, -0.608)	0.004
Έτη με ΠΣ	0.074 (-0.128, 0.276)	0.467	-	-
EDSS σκορ	1.324 (0.722, 1.927)	<0.001	1.042 (0.494, 1.589)	<0.001
Σκορ της HAD-D των φροντιστών	0.265 (0.051, 0.480)	0.016	0.291 (0.113, 0.469)	0.002

Πίνακας 4. Συσχέτιση EDSS με PCS και MCS ασθενών

Συσχέτιση της EDSS των ασθενών με τη σωματική υγεία ασθενών (PCS)	-0.31; 95%CI:-0.42, -0.19; p < 0.001)
Συσχέτιση της EDSS των ασθενών με την ψυχική υγεία ασθενών (MCS)	-0.34; 95%CI:-0.42, -0.27; p < 0.001)

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντική και Πολυπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης συσχέτισης δημογραφικών χαρακτηριστικών και κατάθλιψης των φροντιστών (με την κλίμακα κατάθλιψης HAD-D)

Variable	Μονοπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική Ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης	
	coefficient (95%CI)	p	coefficient (95%CI)	p
Ηλικία	0.092 (-0.005, 0.189)	0.062	0.533 (-0.047, 0.154)	0.296
Γυναικείο φύλο	4.064 (1.852, 6.276)	<0.001	4.640 (2.533, 6.748)	<0.001
Εκπαίδευση	-1.315 (-2.289, -0.342)	0.009	-1.019 (-2.007, -0.031)	0.043
Έτη φροντίδας	-0.073 (-0.280, 0.135)	0.488	-	-
Σκορ της HAD-D των ασθενών	0.231 (0.044, 0.419)	0.016	0.143 (-0.319, 0.318)	0.108

Η ποιότητα ζωής των ασθενών παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την βαρύτητα της νόσου (EDSS), τόσο η PCS ($p < 0.001$) με συντελεστή γραμμικής παλινδρόμησης -0.31 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.42, -0.19), όσο και η MCS ($p < 0.001$) με συντελεστή -0.34 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -0.42, -0.27) (Πίνακας 4).

Στην κλίμακα κατάθλιψης HAM-D οι ασθενείς εκδήλωσαν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης από τους φροντιστές (11.1 ± 6.3 vs 7.8 ± 5.9) ($p < 0.001$) (Πίνακας 2).

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση των φροντιστών το

γυναικείο φύλο, η ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης των φροντιστών και η κατάθλιψη των ασθενών βρέθηκαν να σχετίζονται με τα συμπτώματα κατάθλιψης των φροντιστών ($r = 4.064$, 95% CI = 1.852 έως 6.276, $p < 0.001$, $r = 0.092$, 95% CI = -0.005 έως 0.189, $p = 0.062$, $r = -1.315$, 95% CI = -2.289 έως -0.342, $p < 0.009$, $r = 0.231$, 95% CI = 0.044 έως 0.419, $p = 0.016$, αντιστοίχως). Από όλες αυτές τις παραμέτρους στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην πολυπαραγοντική ανάλυση των φροντιστών παρέμεινε αυτή του γυναικείου φύλου $r = 4.640$, 95% CI = 2.533 έως 6.748, $p < 0.001$ (Πίνακας 5).

Συζήτηση

Στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (στη σωματική και ψυχική υγεία) οι ασθενείς με ΠΣ είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τους φροντιστές αλλήλα και οι φροντιστές των ασθενών είχαν μειωμένη ποιότητα ζωής στην ψυχική υγεία. Οι Hoogs et al., ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΠΣ είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και στη σωματική και στη ψυχική υγεία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [31] και οι Janzen et al., έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής μετά την εμφάνιση της νόσου στους ασθενείς με ΠΣ [32]. Στη μελέτη μας επίσης διαπιστώθηκε ότι η ηλικία και το φύλο σχετίζονται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς με ΠΣ αλλήλα και σε άλλες μελέτες η ηλικία και το φύλο βρέθηκαν να επηρεάζουν το επίπεδο της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΠΣ [33,34,35]. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία του πάσχοντος τόσο μειώνεται η ποιότητα ζωής, γεγονός δικαιολογημένο αφού σε μεγαλύτερες ηλικίες μειώνονται οι σωματικές και πνευματικές αντοχές αλλήλα και η νόσος εξελίσσεται και συσσωρεύεται μεγαλύτερο φορτίο αναπηρίας [36].

Η παροχή φροντίδας σε ένα άτομο με ΠΣ μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ψυχική αλλήλα και στη σωματική υγεία του φροντιστή [37]. Σε μια άλλη μελέτη των Gupta et al., οι φροντιστές ασθενών με ΠΣ είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στη σωματική και ψυχική υγεία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [38]. Σε μια νεότερη μελέτη των Gillian et al., που διερευνά την ποιότητα ζωής των φροντιστών ασθενών με ΠΣ στο Μεξικό, αναφέρθηκαν χαμηλότερα ποσοστά στην ψυχική υγεία των φροντιστών σε σχέση με την σωματική υγεία [39]. Επίσης η ίδια μελέτη έδειξε σημαντική συσχέτιση της ποιότητας ζωής με το φύλο, ειδικότερα οι γυναίκες φροντιστές βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής και υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικής επιβάρυνσης από ό,τι οι άνδρες φροντιστές [39]. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει αυτό το εύρημα, στο δείγμα μας οι φροντιστές είχαν χαμηλότερες τιμές στην ψυχική υγεία και οι γυναίκες φροντιστές ασθενών ΠΣ βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά στη μέτρηση της ποιότητας ζωής σε σχέση με τους άνδρες φροντιστές.

Επίσης στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι η ποιότητα ζωής παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την βαρύτητα της νόσου. Η δυνατότητα ανάπτυξης της αυτονομίας των ασθενών, ώστε να βασίζονται στον εαυτό τους, συνεισφέρει θετικά στην ποιότητα ζωής τους [40]. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η υψηλή αυτοεκτίμηση, η συμμετοχή σε δραστηριότητες καθώς και η αποδοχή της νόσου είναι ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες καλής ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών [41].

Στην αξιολόγηση της κατάθλιψης οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης σε σχέση με τους αντίστοιχους φροντιστές τους αλλήλα και οι φροντιστές βρέθηκαν να έχουν υψηλά ποσοστά κατάθλιψης. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή ψυχιατρική διαταραχή των ασθενών με

ΠΣ με ετήσια πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ στο 20% [3,4,5,6,42,11].

Η κατάθλιψη των ασθενών συνδέθηκε θετικά με την ηλικία, την κατάσταση της αναπηρίας τους και η κατάθλιψη των ασθενών και όχι των φροντιστών - συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την κατάθλιψη των φροντιστών. Πολλές μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ΠΣ και της κατάθλιψης [3,4,5,6,9]. Σε μια μετά-ανάλυση μελετών που δημοσιεύθηκαν την περίοδο 1996-2002 των Pinquart & Sorensen, φάνηκε ότι η λειτουργική ανικανότητα του ασθενούς παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την κατάθλιψη του φροντιστή [43]. Οι Ensari et al., διερεύνησαν την σχέση της κατάθλιψης με τις κινητικές διαταραχές βάδισης των ασθενών με ΠΣ και διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της βάδισης [44].

Το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης συνδέεται αρνητικά τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και των φροντιστών με χαμηλότερα επίπεδα κατάθλιψης. Οι Nakasawa et al., θεωρούν ότι το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών με ΠΣ μειώνει τα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους. Η τριτοβάθμια εκπαίδευση θα μπορούσε να έχει θετικό αντίκτυπο σε ψυχολογικούς παράγοντες, όπως η αντιμετώπιση του άγχους και η αυτοεκτίμηση, που συνδέονται κυρίως με την ανθεκτικότητα [45].

Η κατάθλιψη των φροντιστών συνδέθηκε θετικά με το γυναικείο φύλο και αρνητικά με το επίπεδο εκπαίδευσης. Στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβάρυνση και στην κατάθλιψη των γυναικών φροντιστών βρέθηκε και από άλλους ερευνητές [46,47,48]. Οι Labiano-Fontcuberta et al., ανέφεραν καταθλιπτικά συμπτώματα στο 25% του δείγματος 63 φροντιστών ασθενών με ΠΣ, με 19% και 1% να έχουν μέτρια και σοβαρή κατάθλιψη, αντίστοιχα και ότι οι φροντιστές με περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα ήταν κυρίως γυναίκες και είχαν μεγαλύτερη συννοσηρότητα [47].

Οι Labiano-Fontcuberta et al., θεωρούν τη σοβαρότητα της κατάθλιψης των ασθενών με ΠΣ να είναι σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της κατάθλιψης των φροντιστών [49] ενώ οι Giordano et al., βρήκαν σε δείγμα 251 ατόμων ότι η κατάθλιψη των ασθενών συσχετίστηκε σημαντικά με την κατάθλιψη των φροντιστών [50]. Η κατάθλιψη σε ασθενείς με ΠΣ φαίνεται να συσχετίζεται έντονα με συμπτώματα κατάθλιψης στους φροντιστές, με αποτέλεσμα μια λιγότερο ικανοποιητική σχέση, μειώνοντας το κίνητρο και την επένδυση του φροντιστή στο ρόλο του/της [18]. Οι φροντιστές είναι οι σημαντικότεροι φορείς παροχής κοινωνικής υποστήριξης [2]. Η κακή κοινωνική υποστήριξη έχει συσχετισθεί έντονα με τα καταθλιπτικά συμπτώματα [16,2] και χαμηλότερη ποιότητα ζωής [15]. Σε πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι η κοινωνική στήριξη και επανένταξη έχει θετικό αντίκτυπο στη σωματική και ψυχική υγεία τόσο των ασθενών όσο και της οικογένειάς τους [51,52].

Η ύπαρξη δομών στήριξης ασθενών με ΠΣ και των φροντιστών τους κρίνεται αναγκαία βοηθά τον ασθενή και την οικογένειά του στην ανάληψη άμεσων ευθύνων για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επιπτώσεων σωματικής και ψυχικής καταπόνησης των ασθενών αλλά και των φροντιστών.

Συμπέρασμα

Οι φροντιστές των ασθενών με ΠΣ με καταθλιπτικά συναισθήματα φαίνεται να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κατάληψη και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να αντιμετωπίζονται παράλληλα με των ασθενών καθώς μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τον υποστηρικτικό ρόλο τους ενώ παράλληλα δημιουργούν προβλήματα στην ποιότητα ζωής τόσο των ιδίων αλλά και σε όλη την οικογένεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Λογοθέτης Ι., Μυλωνάς Ι. *Νευρολογία Λογοθέτη*. Πέμπτη έκδοση. Θεσσαλονίκη 2016, εκδόσεις University studio press.
2. Henry A., Tourbah A., Camus G., Deschamps R., Mailhan L., Castex C., et al. Anxiety and depression in patients with multiple sclerosis: The mediating effects of perceived social support. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27:46-51.
3. Feinstein A., Magalhaes S., Richard J.F., Audet B., Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10:507-517.
4. Palé L.A., Caballero J.L., Buxareu B.S., Serrano P.S., Sola V.P. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 17:138-143.
5. Siegert R.J., Abernethy D.A. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2005; 76:469-475.
6. Wood S.K. Cellular adaptations of dorsal raphe serotonin neurons associated with the development of active coping in response to social stress. *Biol. Psychiatry* 2013; 73(11):1087-1094.
7. Wallin M.T., Wilken J.A., Turner A.P., Williams R.M., Kane R. Depression and multiple sclerosis: review of a lethal combination. *J Rehabil Res Dev* 2006 43(1):45-62.
8. Bronnum-Hansen H., Stenager E., Stenager E.N., Kock-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neuropsychiatry Psychiatry.* 2005; 76:1457-1459.
9. Chwastiak L., Ehde D.M., Gibbons L.E., Sullivan M., Bowen J.D., Kraft G.H. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample, *Am J Psychiatry* 2002; 159:1862-1868.
10. Patten S.B., Beck C.A., Williams J.V., Barbu C., Metz L.M. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective, *Neurology* 2003; 61:1524-1527.
11. Sadovnick A.D., Remick R.A., Allen J. et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46:628-632.
12. Korostil M., Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2007; 13(1):67-72.
13. Mohr D.C., Goodkin D.E. Treatment of depression in multiple sclerosis. *Clin Psychol Sci Pract* 1999; 6:1-9.
14. Berrigan L., Fisk J.D., Patten S.B., Tremlett H., Wolfson C., Warren S., et al. Health related quality of life in multiple sclerosis: direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology* 2016; 86(15):1417-1424.
15. Dennison L., Moss-Morris R., Chalder T. A review of psychological correlates of adjustment in patients with multiple sclerosis. *Clinical Psychology* 2009; 29(2):141-153.
16. Jensen P., Amanda E., Smith B. et al. Social support, depression, and physical disability: Age and diagnostic group effects. *Disability and Health Journal* 2014; 7(2):164-172.
17. McIvor G., Riklan M., Reznikoff M. Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions, and perceived social support. *Clinical Psychology* 1984; 4:1028-1033.
18. Figved N., Myhr K.M., Larsen J.P., Aarsland D. Caregiver burden in multiple sclerosis: the impact of neuropsychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1097-1102.
19. Penwell-Waines L., Goodworth M.C., Casillas R.S., Rahn R., Stepleman L. Perceptions of caregiver distress, health behaviors, and provider health-promoting communication and their relationship to stress management in MS caregivers. *Health Commun* 2016; 31:478-484.
20. Buchanan R., Huang C. Health-related quality of life among informal caregivers assisting people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2011; 33:113-121.
21. Shapiro J., Wiglesworth A., Morrison E.H. Views on disclosing mistreatment: a focus group study of differences between people with MS and their caregivers. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2:96-102.
22. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-1452.
23. Ware J.E., Kosinski M., Kellers D. *SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales*. Boston, MA. The Health Institute. New England Medical Center, 1995.
24. Ware J.E. *The SF-36 Health Survey A Manual and*

- Interpretation Guide*. Boston. The Health Institute. New England Medical Centre, 1992.
25. Μπαλιντούμα Αναστασία, Κατσάνος Χ. Αριστέιδης, Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Κωσταδής Βασιλική, Πετρίκης Πέτρος, Κυρίτσος Π. Αθανάσιος, Γιαννόπουλος Σωτήριος. Η συσχέτιση των δημογραφικών στοιχείων με το επίπεδο του καθημερινού άγχους σε φροντιστές ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση και η επίδραση του εκφραζόμενου άγχους στην ποιότητα ζωής των φροντιστών. *Νευρολογία* 28:2-2019, 35-41.
 26. Pappa E., Kontodimopoulos N., Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36. *Quality of Life Research* 2005; 14:1433-1438.
 27. Kontodimopoulos N., Fragouli D., Pappa E., Niakas D. Statistical tests of the validity and reliability of the Greek SF-36. *Archives of Hellenic Medicine* 2004; 21(5):451-462.
 28. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
 29. Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980; 41:21-24.
 30. Zimmerman M., Martinez J.H., Young D., Chelminski I., Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013; 150:384-388.
 31. Hoogs M., Kaur S., Smerbeck A., Weinstock-Guttman B., Benedict R.H. Cognition and physical disability in predicting health-related quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2011; 13(2):57-63.
 32. Janzen W., Turpin V.L.K., Sharon A., et al. Change in the Health-Related Quality of Life of Multiple Sclerosis Patients over 5 Years. *International Journal of MS Care* 2013; 15(1):46-53.
 33. Kargarfard M., Etemadifar M.D., Baker P., Mehrahi M., Hayatbakhsh R. Effect of Aquatic Exercise Training on Fatigue and Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(10):1701-1708.
 34. Fruehwald S., Loeffler-Stastka H., Eher R., Saletu B., Baumhackl U. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:257-261.
 35. Buhse M., Wendy M., Banker M.P.A., Lynn M., Clement M.P.H. Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among Older People with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care* 2014; 16(1):10-19.
 36. DiLorenzo T.A., Halper J., Picone M.A. Quality of life in MS: does aging enhance perceptions of mental health? *Disabil Rehabil* 2009; 31:1424-1431.
 37. Buchanan R.J., Radin D., Huang C. Caregiver burden among informal caregivers assisting people with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2011; 13:76-83.
 38. Gupta D., Lis C.G., Rodeghier M. Can patient experience with service quality predict survival in colorectal cancer? *J Health Qual*. 2012; 10:1474.
 39. Gillian G., Leibach M.S., Marilyn S., Aguayo A., et al. Mental Health and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis Caregivers in Mexico. *International Journal of MS Care*. 2016; 18(1):19-26.
 40. Miller D.M. Health-related quality of life. *Mult Scler* 2002; 8:269-270.
 41. Juczynski Z., Adamiak G. Psychological and behavioral predictors of the quality of life of people with multiple sclerosis. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8:413-415.
 42. Arias Bal M.A., Vazquez-Barquero J.L., Pena C., Miro J., Berciano J.A. Psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 83:292-296.
 43. Pinquart M., Soerensen S. Associations of stressors and uplifts of caregiving with caregiver burden and depressed mood: A meta-analysis. *Journal of Gerontology: Psychological sciences* 2003; 58b (2):112-128.
 44. Ensari I, Greenlee TA, Motl RW, Petruzzello SJ. Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: An update of randomized controlled trials over the past 25 years. *Depression and Anxiety* 2015; 32(8):624-634.
 45. Nakazawa K., Noda T., Ichikura K., Okamoto T., Takahashi Y., Yamamura T., et al. Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25:309-315.
 46. Knight B.G., Lutzky S.M., Ochango G. A meta-analytic review of interventions for caregiver distress: Recommendations for future research. *The Gerontologist* 1993; 33:240-248.
 47. Collins C., Jones R. Emotional distress and morbidity in dementia carers: a matched comparison of husbands and wives. *Int. J. Geriatric Psychiatry* 1997; 12:1168-73.
 48. Gallicchio L., Siddiqi N., Langenberg P., Baumgarten M. Gender differences in burden and depression among informal caregivers of demented elders in the community. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002; 17(2):154-163.
 49. Labiano-Fontcuberta A., Mitchell A.J., Moreno-García S., Benito-León J. Anxiety and depressive symptoms in caregivers of multiple sclerosis patients: *The role of information processing speed impairment Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349:220-225.
 50. Giorando A., Ferrari G., Radice D., Randi G., Bisanti L., Solari A. POSMOS study. Health-related quality of life and depressive symptoms in significant others of people with multiple sclerosis; a community study. *Eur J Neurol*. 2012; 19:844-854.

51. Koelmel E., Hughes A., Alschuler K.N., Ehde D.M. Resilience Mediates the Longitudinal Relationships between Social Support and Mental Health Outcomes in Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017; 98(6):1139-1148.
52. Krokavcova M., Nagyova I., Van Dijk J.P., et al. Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2010; 32:1742-1748.

ΓΥΝΑΙΚΑ 60 ΕΤΩΝ ΜΕ ΒΡΑΔΕΩΣ ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΒΑΔΙΣΗΣ

Συντήλα Στυλιανή-Αγγελική, Αφράντου Θεοδώρα, Παρίσις Δημήτριος, Ιωαννίδης Πάνος

Β' Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η δυσχέρεια βάδισης αποτελεί σύμπτωμα πολλών νευρολογικών νοσημάτων. Η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και περιλαμβάνει εκτός των άλλων τις μιτοχονδριακές παθήσεις, το σύνδρομο CADASIL (αυτοσωματική υπολειπόμενη αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια), την ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια, νευροεμφυλιστικά νοσήματα και διαταραχές των μυών (μυοπάθειες). Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό που αφορά σε μία γυναίκα μέσης ηλικίας η οποία νοσηλεύτηκε στην Κλινική μας για διερεύνηση προϋούσας εγκατάστασης δυσχέρειας στάσης-βάδισης αρχόμενης από 7ετίας. Λαμβάνοντας υπόψη το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τα ευρήματα της νευρολογικής εξέτασης (εγγύς μυϊκή αδυναμία στα άνω και κάτω άκρα, παρουσία μυοτονικού φαινομένου στα άνω άκρα) και τα απεικονιστικά ευρήματα (μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου), έγινε γονιδιακός έλεγχος (έλεγχος μεταλλάξεων στο γονίδιο DMPK στο χρωμόσωμα 19 – πρωτεϊνική κινάση της μιτοχονδρικής δυστροφίας). Ο έλεγχος ανέδειξε >150 επαναλήψεις του τριουκλεοτιδίου CTG στο ένα αλληλόμορφο γονίδιο, εύρημα συμβατό με μιτοχονδρική δυστροφία τύπου 1.

Λέξεις ευρετηρίου: δυσχέρεια βάδισης, εγγύς μυϊκή αδυναμία, μιτοχονδρικό φαινόμενο, μιτοχονδριακές παθήσεις, ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια

A 60-YEAR-OLD WOMAN WITH SLOWLY PROGRESSIVE WALKING DIFFICULTY

Syntila Styliani-Aggeliki, Afrantou Theodora, Parisis Dimitrios, Ioannidis Panos

B' Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

Abstract

Walking difficulty is a symptom attributed to multiple neurological etiologies. The differential diagnosis is broad and includes mitochondrial disorders, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), ischemic leukoencephalopathy and myopathies. We present the case of a middle-aged woman who was admitted to our clinic complaining about slowly progressive difficulty in stance and walking that started 7 years ago. Taking into consideration her past medical history, the neurological examination (proximal weakness in the upper and lower limbs, myotonic response elicited in her hands) and the brain magnetic resonance imaging we proceeded to exam the DMPK gene that revealed more than 150 CTG repeats in one allele compatible with DM1.

Key words: walking difficulty, proximal weakness, myotonic response, mitochondrial disorders, ischemic leukoencephalopathy

1. Clinical background

A 60-year-old woman was admitted for evaluation of gait disturbance that started 7 years ago. She experienced difficulty in stance and walking that slowly progressed. Regarding her past medical history, she suffered from diabetes mellitus type I, sensorineural deafness from the age of fifties and bilateral cataracts. She also complained for migraines with aura, multiple episodes per month the last 6 years. She mentioned positive family history (two brothers suffering from cataracts and sensorineural deafness and two nephews suffering from cataracts).

Neurological examination revealed weakness of the facial muscles, proximal weakness in the upper and lower limbs, increased deep tendon reflexes of the lower limbs and percussion myotonia in her right hand. Hematological, biochemical (including thyroid function, serum B12 and folic acid) tests and a full screen for autoimmune disorders were all normal except for slightly elevated CPK. Electromyography, nerve conduction studies and examination of the cerebrospinal fluid were all unremarkable.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed periventricular leukoencephalopathy (figure 1), high MRI T2-FLAIR signal in the anterior part of both temporal lobes (figure 2) and mild frontal hyperostosis (figure 3).

Figure 2. Axial T2W MRI showing high signal lesions in the anterior part of both temporal lobes

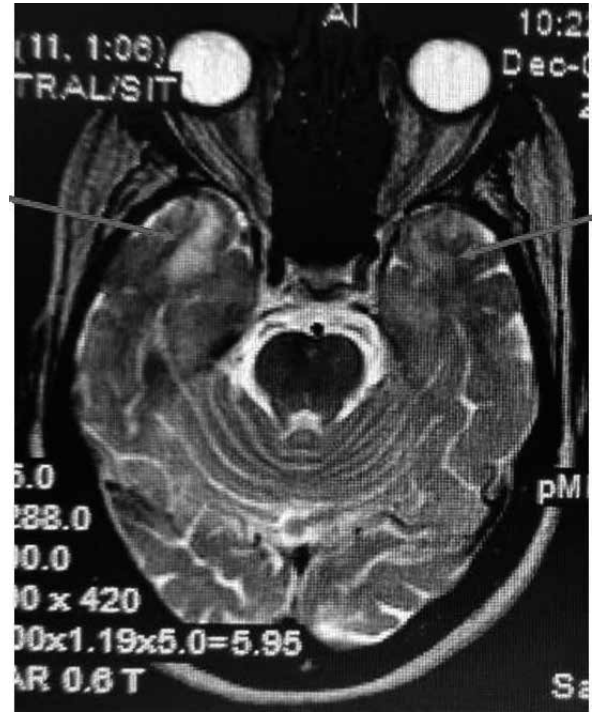


Figure 1. Axial fluid-attenuated inversion recovery MRI showing periventricular leukoencephalopathy

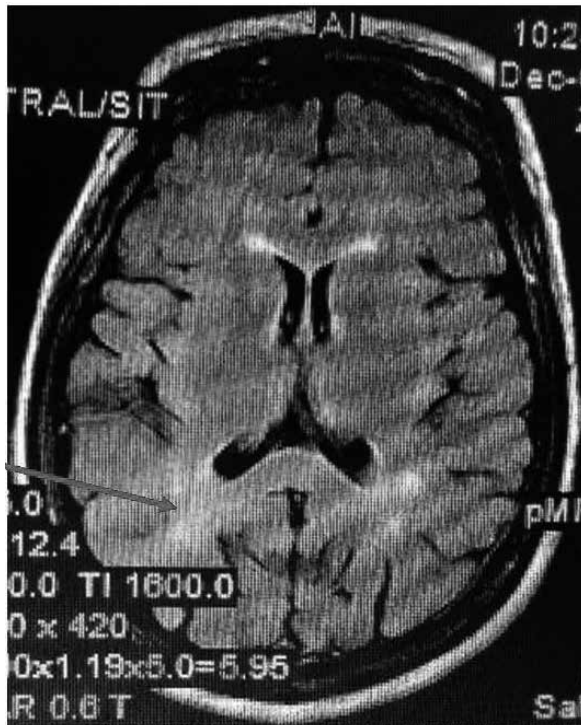
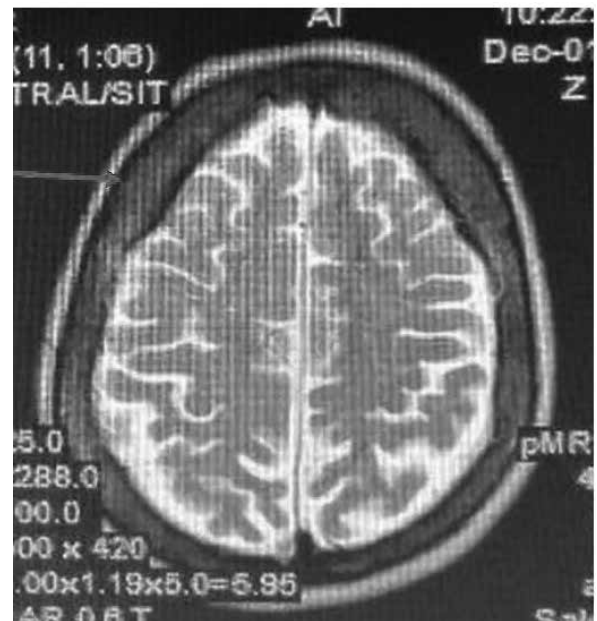


Figure 3. Axial T2W MRI showing frontal hyperostosis



2. What is the most likely cause?

- A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).
- B. ischemic leukoencephalopathy.
- C. mitochondrial disease.
- D. myotonic dystrophy type 1.

1. Answer

- D. myotonic dystrophy type 1 (adult onset)

2. Discussion

Walking difficulty is a symptom attributed to multiple neurological etiologies. In our case, the differential diagnosis was broad and included mitochondrial disorders in the presence of sensorineural deafness, diabetes mellitus type 1 and facial weakness, CADASIL because of migraines with aura and typical MRI lesions in the temporal lobes and also ischemic leukoencephalopathy due to bilateral periventricular confluent lesions in the brain. Genetic testing for mutations in the Notch 3 gene was done in another neurology clinic and it was negative. After a careful evaluation of her history in combination with a thorough neurological examination (myotonic response-percussion myotonia was elicited in her right hand) and MRI findings, we proceeded to exam the DMPK gene that revealed more than 150 CTG repeats in one allele compatible with DM1.

It is worth mentioning that our patient presented with clinical myotonia without electrophysiological findings.

Myotonic dystrophies are autosomal dominant multisystemic diseases that are characterized by both skeletal muscle and heart dysfunction and central nervous system (CNS) manifestations [1]. There are two types, myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). Type 1 is caused by mutations in the gene that encodes for myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) on chromosome 19q13.3. The mutation causes expansion of the CTG trinucleotide repeats in the gene. Patients with DM1 can be divided into five main categories: congenital, childhood-onset, juvenile, adult onset and late onset/asymptomatic [1]. The adult onset form of DM1 manifests with distal weakness, myotonia, cataracts, conduction defects, insulin resistance, respiratory failure and CNS symptoms (frontal dysexecutive syndrome, apathy, social interactions problems) [1]. Brain imaging in DM1 shows cranial vault abnormalities (hyperostosis) as well as widespread white and gray matter involvement throughout the brain (frontal, temporal, parietal and occipital lobar regions) [1,3].

References

1. Genevieve Gourdon, Giovanni Meola, *Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS Front.* Cell. Neurosci., 20 April 2017 doi.org/10.3389/fncel.2017.00101
2. Robert B. Darrof, Joseph Jankovic, John C. Mazzio-ta, Scott L. Pomeroy Bradley's Neurology in Clinical Practice.
3. Kees Okkersen et al. *Brain imaging in myotonic dystrophy type 1 A systematic review Neurology* 2017;89:1-1.

CHARLES BONNET SYNDROME: ΔΥΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Κοίλιανη Η. Ερασμία, Βενιέρη Μαρία, Νικολακάκης Γεώργιος, Τσαντηρόπουλος Αριστείδης, Πασπαράκης Εμμανουήλ

Τμήμα Φιλοσοφικών και Κοινωνικών Σπουδών, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη

Το σύνδρομο Charles Bonnet (CBS) αντιστοιχεί σε μία ελλιπώς αναγνωρίσιμη και σπανίως αναφερόμενη στη βιβλιογραφία διαταραχή κατά την οποία άτομα ψυχικά υγιή με ακέραιες νοητικές λειτουργίες, αλλιά με σαφή ελλείμματα στην ικανότητα οπτικής αντίληψης εκδηλώνουν οπτικές ψευδαισθήσεις. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται δύο ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις. Το CBS, πρωτίστως περιγεγραμμένο στην Ιστορία της Ιατρικής από τον Charles Bonnet, συμβάλλει υπέρ της υποθέσεως ισχύος του φιλοσοφικού ρεύματος του έμμεσου ρεαλισμού.

Λέξεις ευρετηρίου: έλλειμμα οπτικής αντίληψης, οπτικές ψευδαισθήσεις

CHARLES BONNET SYNDROME: TWO INTERESTING CASE REPORTS

Koiliari Erasmia, Venieri Maria, Nikolakakis Georgios, Tsantirooulos Aristeidis, Pasparakis Emmanouil

Department of Philosophy and Social Sciences, University of Crete

Abstract

Charles Bonnet syndrome (CBS) is an under-recognized and under-reported disorder that involves visual hallucinations in visually impaired individuals with intact cognition. Two case reports are presented. Indirect realism is reinforced by CBS which has been described by Charles Bonnet for the first time in the history of Medicine.

Key words: visual impairment, hallucinatory experiences

Εισαγωγή

Οι οπτικές ψευδαισθήσεις αποτελούν εμπειρία η οποία μπορεί να προκαλέσει αίσθημα τρόμου. Συχνά, ασθενείς δεν αναφέρουν ότι βιώνουν τη συγκεκριμένη διαταραχή της αντίληψης για να μη χαρακτηριστούν ως ψυχικά πάσχοντες. Στην περίπτωση επικράτησης ελλείμματος οράσεως, είναι δυνατή η εκδήλωση είτε απλών είτε σύνθετων οπτικών ψευδαισθήσεων. Όταν οι γνωσιακές λειτουργίες είναι ακέραιες και ουδεμία άλλη εν δυνάμει αιτία μπορεί να συσχετισθεί με την πρόκληση οπτικών ψευδαισθήσεων, τότε η ιατρική παθολογική κατάσταση εκδήλωσής τους προσδιορίζεται ως «Σύνδρομο Charles Bonnet»¹. Το 1760 ο Charles Bonnet περιέγραψε το πώς ο παππούς του εκδήλωσε οπτικές ψευδαισθήσεις έπειτα από την εμ-

φάνιση καταρράκτη. Το 1967 ο Νευρολόγος George de Morsier πρότεινε την υιοθέτηση του όρου “Charles Bonnet Syndrome” (CBS) για τις περιπτώσεις εκδήλωσης οπτικών ψευδαισθήσεων σε άτομα μεγάλης ηλικίας τα οποία δεν παρουσιάζουν νοητική έκπτωση ή/και κάποια ψυχιατρική διαταραχή².

Πρώτη κλινική περίπτωση

Ασθενής θήλυ, 89 ετών, υγιής από ψυχιατρικής άποψης, προσήλθε, εξαιτίας του ότι για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 30 ημερών βίωσε την εμπειρία των οπτικών ψευδαισθήσεων. Από το ατομικό αναμνηστικό της ασθενούς προέκυπταν τα ακόλουθα: i) καταρράκτης άμφω και ii) αρτηριακή υπέρταση, iii) γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, iv) υπερλιπιδαιμία, v) ίλιγγος, vi) παραμορφωτική οστεοαρθρίτιδα υπό αγωγή δίχως

πρόσφατες τροποποιήσεις αυτής. Κατά τη νευρολογική εκτίμηση δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Από την αξονική τομογραφία εγκεφάλου προέκυψε η επικράτηση αλλοιώσεων ισχαιμικής μικροαγγειοπάθειας της λευκής ουσίας, καθώς και αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις του σπονδυλοβασικού συστήματος. Από την παθολογική εκτίμηση δεν στοιχειοθετήθηκε λοιμωξη ή ηλεκτρολυτική διαταραχή, όμως, από τον εργαστηριακό έλεγχο διεπιστώθη τιμή Vitamine B12 <83 pg/ml. Από την οφθαλμιατρική εκτίμηση επιβεβαιώθηκε η επικράτηση καταρράκτη άμφω με οπτική οξύτητα 2.5/10 (ΑΡ) και 3.5/10 (ΔΞ). Αναφορικά με το περιεχόμενο των οπτικών ψευδαισθήσεων προέκυψε ότι η ασθενής «έβλεπε» τον νεκρό σύζυγό της και τον νεκρό υιό της, οι οποίοι είχαν φύγει από τη ζωή περίπου ένα έτος προ της εξέτασης. Κατά τις αναφορές της ασθενούς, συχνά, «έρχονταν και κάθονταν» μαζί της το βράδυ στο τραπέζι της κουζίνας της οικίας τους. Τους απνύθινε το λόγος, όμως, εκείνοι «δεν της απαντούσαν». Κατά την ψυχιατρική εκτίμηση η ασθενής δήλωσε: *Καταλαβαίνω ότι δεν έχω χάσει τη λογική μου και ότι οι συγκεκριμένες εικόνες είναι κατασκευάσματα του νου μου.* Στην ασθενή εδόθη οδηγία για λήψη 2 mg haloperidol το βράδυ (θεραπευτικό σχήμα βραχείας διάρκειας) και για σχήμα im με amp. vitamine B12. Επτά ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής η ασθενής επανεξετάστηκε και ανέφερε μείωση της συχνότητας εμφάνισης των οπτικών ψευδαισθήσεων. Δεν προσήλθε εκ νέου για επανεξέταση.

Δεύτερη κλινική περίπτωση

Ασθενής άρρεν, 83 ετών, με ατομικό αναμνηστικό i) καταρράκτη χειρουργηθέντος (2016) στον αριστερό οφθαλμό και με σημαντικό έλλειμμα οράσεως στον δεξιό οφθαλμό (εξαιτίας της ίδιας παθολογικής αιτίας), ii) αρτηριακής υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας υπό αγωγή, iii) χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, iv) σοβαρής στένωσης αορτικής βαλβίδας [χειρουργηθείσας (2009)], εξετάστηκε στις 27.08.2017 στις 03:30 πμ, στο Τ.Ε.Π., εξαιτίας εκδήλωσης οπτικών ψευδαισθήσεων, έπειτα από i) την ενδομυϊκή χορήγηση 1 amp. Methylprednisolone 40MG/ML και ii) από την per os έναρξη tb Etoricoxib 60 mg 1×1 τέσσερις ημέρες προ της εκδήλωσης των διαταραχών της αντίληψης λόγω κρίσης ουρικής αρθρίτιδας. Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψε τιμή φυλλικού οξέος 2.5 ng/ml. Ο ασθενής κατά την κλινική εκτίμηση ανέφερε: *Μέσα στο σπίτι μου βλέπω τους τοίχους αποδομημένους πλέον, ενώ μέσα από αυτούς προβάλλουν φωτιές. Επιπλέον, βλέπω πουλιάκια ή λουλούδια τα οποία κατακλύζουν όλο το σπίτι. Κατά την αναμονή της εξέτασης «έβλεπα» μυρμηγκία να περνούν από μπροστά μου, τα οποία καθώς απομακρύνονταν μεγάλωναν σε μέγεθος. Δεν έχω χάσει τα λογικά μου σε αυτή την ηλικία.* Στον ασθενή εδόθη οδηγία για per os αγωγή με αλοπεριδόλη. Η αρχική δοσολογία των 2 mg διατηρήθηκε για 20 ημέρες και στη συνέχεια, βάσει σταδιακής αποτιτλο-

ποίησης, η αγωγή διεκόπη. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις έπαυσαν και δεν επανεμφανίσθηκαν. Μετά την παρέλευση τεσσάρων μηνών ο ασθενής επανεξετάστηκε με συμπτωματολογία Μείζωνος Καταθλιπτικής Διαταραχής (ΜΚΔ). Έλαβε αγωγή με citalopram (20 mg/day) και mirtazapine (15 mg/day). Η συμπτωματολογία υποχώρησε εντός 6 εβδομάδων. Έως τον παρόντα χρόνο (2019) οι οπτικές ψευδαισθήσεις δεν έχουν επανεμφανισθεί και η αντικαταθλιπτική αγωγή διατηρείται στα πλαίσια της συντήρησης.

Συζήτηση

Στις δύο κλινικές περιπτώσεις, το οφειλόμενο στον καταρράκτη έλλειμμα της ικανότητας πρόσληψης οπτικών ερεθισμάτων αποτελεί την από κοινού δυσλειτουργία στην οπτική οδό. Παράλληλα, εξετάζοντας την κάθε περίπτωση ξεχωριστά ή το συνδυασμό αυτών, παρατηρούμε ότι ικανοποιείται σημαντικός αριθμός προδιαθεσικών παραγόντων για το CBS βάσει βιβλιογραφίας^{1,7}. Το έλλειμμα της βιταμίνης B12 στην πρώτη περίπτωση και το έλλειμμα του φυλλικού οξέος στη δεύτερη λειτούργησαν, πιθανότατα, ως συν-μεταβλητή ανά περίπτωση στην πρόκληση του φαινομένου. Άλλωστε, το έλλειμμα της βιταμίνης B12 έχει συσχετισθεί βιβλιογραφικά με το CBS³, ενώ το έλλειμμα βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος με τις οπτικές ψευδαισθήσεις⁴. Το καταθλιπτικό συναίσθημα, μεταβλητή η οποία συσχετίζεται με την εκδήλωση CBS¹, ακόμα και εάν ήταν κεκαλυμμένο στην πρώτη περίπτωση (πένθος)^{1,7}, ενώ εμφανώς ενισχυμένο στη δεύτερη (πιθανότατα το CBS εκδηλώθηκε σε πρόδρομη περίοδο της ΜΚΔ)^{1,7} ήταν βασικός εκλυτικός παράγων για να διαμορφωθεί συγκεκριμένο περιεχόμενο των ψευδαισθήσεων με χαρακτήρα ανάλογο ως προς το επικρατούν συναίσθημα. Η ενδομυϊκή χορήγηση κορτιζόνης στη δεύτερη περίπτωση μπορεί να συσχετισθεί με την εκδήλωση οπτικών ψευδαισθήσεων, όπως αναφέρεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα⁵. Η αμέσως μετά τη χορήγηση εκδήλωση των οπτικών ψευδαισθήσεων είναι ενδεικτική. Το περιεχόμενο των οπτικών εικόνων και στις δύο περιπτώσεις επενδύετο από τις αποθηκευμένες οπτικές μνήμες βάσει της αυτοβιογραφίας του κάθε ασθενούς στον κροταφικό και στο συνειρμικό νεοφλοιό (ειδικά στην πρώτη περίπτωση). Η χορήγηση χαμηλής δόσης τυπικού αντιψυχωσικού οδήγησε σε αποτελεσματική αντιμετώπιση του φαινομένου, το οποίο επιβεβαιώνεται βιβλιογραφικά¹.

Το CBS αντιστοιχεί σε νοσολογική οντότητα η οποία ενισχύει το επιχείρημα του φιλοσοφικού ρεύματος του έμμεσου ρεαλισμού [εφόσον εξαιτίας παθολογίας στην οπτική οδό ενεργοποιείται αυθόρμητη νευρωνική εκπόλωση στον συνειρμικό οπτικό φλοιό, με αποτέλεσμα την πρόκληση οπτικών ψευδαισθήσεων, δηλαδή οπτικών αναπαραστάσεων]. Στη φιλοσοφία της αντίληψης ρεαλιστής θεωρείται ο φιλόσοφος ο οποίος υποστηρίζει ότι τα φυσικά αντικείμενα υπάρχουν ανεξάρτητα από το νου του ανθρώπου⁶. Για τον άμεσο

ρεαλισμό τα φυσικά αντικείμενα είναι αδιαμεσολάβητα αντικείμενα της αντίληψης. Για τον έμμεσο ρεαλισμό, αντιθέτως, αντιλαμβανόμαστε τον εξωτερικό κόσμο συνήθως μέσω κάποιων νοητικών αναπαραστάσεων ή ιδεών, οι οποίες είναι υποκειμενικά προσβάσιμες. Για τις περισσότερες μορφές του έμμεσου ρεαλισμού τα άμεσα αντικείμενα της αντίληψης είναι νοητικά (μη φυσικά), τα λεγόμενα αισθητηριακά δεδομένα (sense data) ή είναι τροποποιήσεις της ίδιας της εμπειρίας⁶. Ένα κεντρικό επιχείρημα υπέρ της θεωρίας αυτής είναι το επιχείρημα της ψευδαίσθησης (argument from hallucination). Σύμφωνα με μια εκδοχή του επιχειρήματος αυτού στην αληθή αντίληψη, όπως και στην ψευδαίσθηση έχουμε άμεση εμπειρία αισθητηριακών δεδομένων και όχι φυσικών αντικειμένων, διότι και στις δύο περιπτώσεις έχουμε τα ίδια εγγύς [νευροφυσιολογικά] αίτια των εμπειριών μας [στον εγκέφαλο]. Στους ασθενείς με CBS, δεδομένου του ελλείμματος της ικανότητας πρόσληψης οπτικών ερεθισμάτων, συμβαίνει υπερ-ενεργοποίηση στον πλευρικό κροταφικό λοβό, στο ραβδωτό και στο θάλαμο με σκοπό την αναπλήρωση για τη δόμηση της οπτικής αντίληψης στο νου. Πιο συγκεκριμένα, οι περιοχές 17, 18, 19 και 37 κατά Brodmann, εκτός από τον ρόλο τους για το σχηματισμό των νοητικών εικόνων υπό φυσιολογικές συνθήκες (κατά την αντίληψη φυσικών αντικειμένων) είναι εκείνες οι οποίες συσχετίζονται και με τη γένεση οπτικών ψευδαισθήσεων⁷. Επομένως σύμφωνα με την αρχή ότι τα ίδια εγγύς αίτια έχουν ίδια αποτελέσματα, η ενεργοποίηση των ίδιων περιοχών στην ψευδαισθητική και την αληθή αντίληψη μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι και στην αληθή αντίληψη η πρόσβαση στα φυσικά αντικείμενα διαμεσολαμβάνεται από νοητικές αναπαραστάσεις ή αλλιώς από αισθητηριακά δεδομένα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kester E.M., Charles Bonnet syndrome: case presentation and literature review. *Optometry*. 2009; 80(7):360-6.
2. Hedges T.R. Jr., Charles Bonnet, his life, and his syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52(1): 111-4.
3. Bourgeois V., Desbordes M., Follet M. et al. Charles Bonnet syndrome and vitamin B12 deficiency: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010; 32(4):446. e7-8.
4. Engelborghs S., Vloeberghs E., Maertens K. et al. Correlations between cognitive, behavioural and psychological findings and levels of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(4): 365-70.
5. Bräunig P., Bleistein J., Cortisone-induced psychoses. *Nervenarzt*. 1988; 59(10): 596-602.
6. Βενιέρη Μ., *Το πέπλο της αντίληψης: Αισθήσεις και αντικείμενα*, Εκδ. Νήσος, Αθήνα, 2013.
7. Pang L., Hallucinations Experienced by Visually Impaired: Charles Bonnet Syndrome. *Optom Vis Sci*. 2016; 93(12): 1466-1478. Review.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΕΡΕΘΙΣΜΟΥ (TDCS) ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΑΦΑΣΙΑ*

Καραγκούνης Παναγιώτης

Ειδικός Ιατρός Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης

Περίληψη

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial Direct Current Stimulation – tDCS) συνιστά μία μορφή νευροερεθισμού που χρησιμοποιεί σταθερό, μικρής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα που καταφθάνει στην εγκεφαλική περιοχή μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων. Αρχικά αναπτύχθηκε ερευνητικά στο να βοηθήσει ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή ψυχιατρικές νόσους όπως τη μείζονα κατάθλιψη. Σε δεύτερο χρόνο αναδείχτηκε η αξία του στη βελτίωση ασθενών με διαταραχές μνήμης (ασθενείς με Alzheimer), στις περιπτώσεις σχιζοφρένειας, στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και στη βελτίωση της κίνησης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κινητικά ελλείμματα. Τα τελευταία χρόνια, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται στη νευροαποκατάσταση, ως ασφαλής συμπληρωματική μέθοδος, για την αποκατάσταση του λόγου σε ασθενείς με αφασία. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούν οι μηχανισμοί δράσης, τα πρωτόκολλα χρήσης της εφαρμογής και τα κυριότερα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας για τη επίδρασή τους στη βελτίωση λόγου σε ασθενείς με αφασία.

Λέξεις ευρητηρίου: διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός, αφασία, νευροαποκατάσταση

THE ROLE OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) IN REHABILITATION OF STROKE PATIENTS WITH APHASIA

Karagounis Panagiotis

Physical Medicine and Rehabilitation Specialist

Abstract

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a form of neurostimulation that uses constant, low current delivered to the brain area of interest via electrodes on the scalp. It was originally developed to help patients with brain injuries or psychiatric conditions like major depressive disorder. tDCS appears to have some potential for treating depression. However, there is good evidence that it is useful for cognitive enhancement in memory deficits (in Parkinson's disease and Alzheimer's disease), schizophrenia, neuropathic pain, and improving upper limb function after stroke. Transcranial direct current stimulation is currently used in neuro-rehabilitation, as a safe complementary therapeutic method for the recovery of stroke patients with aphasia. The current review describes the mechanisms of action/safety protocols for the use of tDCS in stroke patients with aphasia and the results of the current bibliography.

Key words: transcranial direct current stimulation, aphasia, neuro-rehabilitation

* Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί μέρος της μεταδιδακτορικής διατριβής του συγγραφέα, που ενισχύθηκε από το Ι.Κ.Υ. στο πλαίσιο υποτροφιών αριστείας μεταπτυχιακών σπουδών στην Ελλάδα – πρόγραμμα Siemens.

Εισαγωγή

Οι άνθρωποι έχουν αναπτύξει την ομιλία για την επικοινωνία τους, με ένα σύστημα συμβόλων σε συνδυασμό με κανόνες γραμματικής και ικανό να μεταφέρει άπειρες έννοιες (1). Η αφασία συνιστά μία διαταραχή της ομιλίας που προκαλείται συνήθως από βλάβες στο αριστερό ημισφαίριο. Η αφασία προκαλεί αδυναμία στην ικανότητα ομιλίας, στην κατανόηση, στην επανάληψη, στη γραφή και ποικίλει η ο τρόπος εμφάνισής της ανάλογα με το είδος αφασίας.

Η αφασία επίσης, μπορεί να συνυπάρχει με διαταραχή στον προγραμματισμό της παραγωγής του λόγου, η οποία ονομάζεται απραξία του λόγου ή/και προφορική απραξία, μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αδυναμία συντονισμού των διαδοχικών κινήσεων άρθρωσης του λόγου, οι οποίες και είναι αναγκαίες για την παραγωγή του προφορικού λόγου (2).

Διάφορες έρευνες σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες, οι οποίες χρησιμοποίησαν τεχνικές νευροτροποποίησης, ανέδειξαν τις διαταραχές που προκαλούνται στα νευρωνικά κυκλώματα που είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ομιλία και βοήθησαν στο να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της αφασίας και τους τρόπους αποκατάστασής της. Το 1965 ο Penfield (3) ανέφερε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός της οπίσθιας περιοχής του λόγου του εγκεφαλικού φλοιού (περιοχή Wernicke) προκαλεί διακοπή της ομιλίας και προκαλεί προσωρινή αφασία.

Παρόλο που διάφορες έρευνες (4-6) έχουν χρησιμοποιήσει ερεθισμό του εγκεφαλικού φλοιού σε χειρουργικές επεμβάσεις, αφαιρώντας οστά του κρανίου με αποκάλυψη του εγκεφαλικού φλοιού, η κατανόηση των γνωσιακών μηχανισμών και της παραγωγής του λόγου προήλθε από μη επεμβατικές τεχνικές ερεθισμού του εγκεφάλου, όπως ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) και πιο πρόσφατα ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (Transcranial Direct Current Stimulation-tDCS) (7). Και οι δύο μέθοδοι (TMS και tDCS) μπορούν να τροποποιήσουν κινητικές, αισθητικές, γνωσιακές και συμπεριφορικές απαντήσεις (8-10). Η δυνατότητα της επίδρασης στην εγκεφαλική δραστηριότητα με τις δύο αυτές μεθόδους (11-14), έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον στο πως η μεταβολή της εγκεφαλικής διεγερσιμότητας επηρεάζει το ανθρώπινο δίκτυο παραγωγής λόγου. Τα τελευταία αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι αυτές οι τεχνικές νευροτροποποίησης μπορούν να έχουν θεραπευτική δυναμική και να προσφέρουν μία συμπληρωματική θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της αφασίας (15-16).

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός (tDCS) συνιστά μία μορφή νευροερεθισμού που χρησιμοποιεί σταθερό, μικρής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα που καταφθάνει στην εγκεφαλική περιοχή-στόχο μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο κρανίο (17). Αρχικά αναπτύχθηκε ερευνητικά στο να βοηθήσει ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή ψυχιατρικές νόσους όπως τη μείζονα κατάθλιψη (18). Σε δεύτερο

χρόνο αναδείχτηκε η αξία του στη βελτίωση ασθενών με διαταραχές μνήμης (ασθενείς με Alzheimer), στις περιπτώσεις σχιζοφρένειας, στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και στη βελτίωση της κίνησης σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και κινητικά ελλείμματα (19).

Ασφάλεια της μεθόδου

Οι παρενέργειες του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού περιορίζονται (όταν γίνεται σωστή χρήση από εκπαιδευμένο προσωπικό και ακολουθώντας τα πρωτόκολλα ασφαλείας) στην εμφάνιση ήπιας έντασης κεφαλαλγίας και κνησμού-ερυθρότητας στα σημεία εφαρμογής του ερεθίσματος στο κρανίο. Γενικά θεωρείται ως μία ασφαλής μέθοδος εγκεφαλικού ερεθισμού (20). Τα πρωτόκολλα ασφαλείας περιορίζουν την ένταση του ερεθίσματος, τη διάρκεια και τη συχνότητα αυτού.

Πρωτόκολλα ασφαλείας εφαρμογής διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού

Τα τελευταία δέκα έτη δημιουργήθηκαν διάφορα πρωτόκολλα ασφαλείας για τη χρήση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, ώστε να περιοριστούν στο ελάχιστο οι παρενέργειες από τη θεραπευτική του χρήση (21). Τα τελευταία πρωτόκολλα ασφαλείας περιορίζουν τη χρήση του ερεθισμού στη μία συνεδρία ανά ημέρα και με διάρκεια το ανώτερο τα 60'. Η ένταση του ερεθίσματος θεωρείται ασφαλής στα όρια των 4 mA (22). Διάφορες μελέτες σε αρουραίους ανέδειξαν το όριο εφαρμογής του ερεθίσματος ώστε να μην προκληθεί εγκεφαλική βλάβη και αναφέρουν ότι στον καθοδικό ερεθισμό, πυκνότητα ρεύματος της τάξης των 142.9 A/m² προκαλεί μία πυκνότητα εκφόρτισης των 52400 C/m², η οποία και μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη (23). Εδώ λείπει ένα σύντομο σχόλιο κατά πόσο αυτές οι τιμές διαφέρουν από τις τιμές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο.

Δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία σαφής περιορισμός στη διάρκεια του ερεθίσματος, όμως τα 20' θεωρούνται ο ιδανικός χρόνος εφαρμογής του ερεθίσματος. Αναφέρεται επίσης, ότι σε διάρκεια δράσης 10' του ερεθίσματος, εμφανίζονται επιδράσεις με διάρκεια έως και 60' (24).

Συνήθεις παρενέργειες από την εφαρμογή του ερεθισμού

Αυτές περιλαμβάνουν τον τοπικό δερματικό ερεθισμό, σημεία φωτός, κεφαλαλγία, ίλιγγο και αίσθημα κνησμού στα σημεία εφαρμογής (25). Ο ίλιγγος επέρχεται κυρίως όταν τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στο σημεία της μαστοειδούς απόφυσης και ερεθίζεται το αιθουσαίο σύστημα. Σημεία φωτός εμφανίζονται σε εφαρμογή των ηλεκτροδίων κοντά στους οφθαλμούς. Πρόσφατα μελέτη σε 500 συμμετέχοντες (26), στους

οποίους και ακολουθήθηκε ασφαλές πρωτόκολλο εφαρμογής του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, ανέδειξε ως παρενέργειες μόνο το δερματικό τοπικό ερεθισμό και το αίσθημα φωτός μαζί με ήπια κεφαλαλγία μετά τη χρήση του ερεθισμού.

Βασικός μηχανισμός δράσης

Ένα από τα χαρακτηριστικά της εφαρμογής του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι η δυνατότητα μεταβολών της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού και μετά το πέρας του ερεθισμού (27). Η διάρκεια αυτών των μεταβολών εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση του ερεθίσματος. Όσο αυξάνει η ένταση και η διάρκεια του ερεθίσματος, τόσο αυξάνει και η διάρκεια δράσης και η μεταβολή της λειτουργίας του εγκεφαλικού φλοιού (28). Ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί είτε εκπόλωση είτε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων. Στην περίπτωση εφαρμογής ανοδικού ερεθισμού (θετικός ερεθισμός), προκαλείται εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης που αυξάνει τη διεγερσιμότητα των κυττάρων και επιτρέπει τη ταχύτερη πυροδότησή τους. Στην αντίθετη περίπτωση εφαρμογής του καθοδικού ερεθισμού (αρνητικός ερεθισμός), προκαλείται υπερπόλωση που μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα (29).

Τεχνική εφαρμογής

Ο μηχανισμός δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού έγκειται στην εφαρμογή σταθερής και ήπιας έντασης ηλεκτρικού ρεύματος μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων (30). Όταν τα επιφανειακά ηλεκτρόδια τοποθετηθούν στην περιοχή ενδιαφέροντος, το ρεύμα προκαλεί ενδοεγκεφαλική ηλεκτρική ροή, η οποία είτε αυξάνει είτε μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα στη συγκεκριμένη περιοχή στόχο, ανάλογα με το είδος ερεθισμού που εφαρμόζεται (31). Η μεταβολή της νευρωνικής διεγερσιμότητας οδηγεί σε μεταβολές της εγκεφαλικής λειτουργίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις (32).

Η συσκευή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού αποτελείται από 2 κύρια μέρη: τη συσκευή παραγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος και 2 επιφανειακά ηλεκτρόδια. Το ένα ηλεκτρόδιο είναι το ανοδικό, θετικά πολωμένο ηλεκτρόδιο και το άλλο το καθοδικό, αρνητικά πολωμένο. Το κύκλωμα που δημιουργείται μεταξύ των ηλεκτροδίων και του αγωγίμου ενδιάμεσου ιστού, προκαλεί μετακίνηση των ιόντων. Τα θετικά ιόντα θα μετακινηθούν προς το καθοδικό ηλεκτρόδιο ενώ τα αρνητικά ιόντα θα μετακινηθούν προς το ανοδικό ηλεκτρόδιο. Η συσκευή ελέγχει τη διάρκεια και την ένταση του ερεθίσματος. Η σωστή εφαρμογή των ηλεκτροδίων εξασφαλίζει τη μειωμένη αντίσταση και τη σωστή κατεύθυνση του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Το μέγεθος του ηλεκτροδίου μεταβάλλει και την περιοχή ερεθισμού: τα μικρότερα επιφανειακά ηλεκτρόδια εξασφαλίζουν μία πιο εστιακή θεραπεία, ενώ τα μεγα-

λύτερα σε επιφάνεια επιτυγχάνουν διέγερση μεγαλύτερων εγκεφαλικών περιοχών (33). Το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στην περιοχή ενδιαφέροντος και το άλλο σε άλλη περιοχή (συνήθως αυχενική μοίρα ή ωμική ζώνη). Για την εντόπιση της περιοχής στόχου, χρησιμοποιούνται μέθοδοι νευροαπεικόνισης όπως μαγνητική τομογραφία, λειτουργική μαγνητική τομογραφία ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET).

Είδη ερεθισμού

Περιγράφονται 3 κύρια είδη ερεθισμού (34): ο ανοδικός, ο καθοδικός και ο εικονικός (sham). Ο ανοδικός ερεθισμός είναι θετικός (V+) και προκαλεί αύξηση της νευρωνικής διεγερσιμότητας στην περιοχή που εφαρμόζεται. Ο καθοδικός ερεθισμός είναι αρνητικός (V-) και προκαλεί μείωση της νευρωνικής διεγερσιμότητας. Ο καθοδικός ερεθισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε καταστάσεις ψυχιατρικών διαταραχών όπου προκαλούνται από υπερδιέγερση κάποιας εγκεφαλικής περιοχής (35). Ο εικονικός ερεθισμός χρησιμοποιείται σε ομάδες ελέγχου και δεν προκαλεί μεταβολές της διεγερσιμότητας των νευρώνων (36).

Βασικές αρχές του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού

Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός μεταβάλλει στιγμιαία τη νευρωνική δραστηριότητα, μέσω ενός ασθενούς, σε ένταση, ηλεκτρικού ρεύματος που φθάνει στα οστά του κρανίου και προκαλεί μακροπρόθεσμες σε διάρκεια επιδράσεις στον εγκέφαλο (37). Το ηλεκτρόδιο ερεθισμού τοποθετείται πάνω στην περιοχή "στόχο" (που θέλουμε να ερεθίσουμε) (Πώς ορίζονται αυτά τα σημεία;) και το ηλεκτρόδιο αναφοράς είτε σε διαφορετική περιοχή του κρανίου (διπολικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός) είτε σε μία διαφορετική ανατομική περιοχή, συνήθως στη δεξιά ωμική ζώνη (μονοπολικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός θεωρείται μία ασφαλής τεχνική που δεν προκαλεί μείζονες παρενέργειες (38).

Παρόλο που δεν έχουν πλήρως ξεκαθαρίσει οι μηχανισμοί δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι κοινώς αποδεκτό ότι προκαλείται διαφορετική επίδραση στην εγκεφαλική δραστηριότητα, ανάλογα με την πόλωση του ρεύματος, την ένταση και τη διάρκεια του ερεθίσματος (39). Γενικότερα, ο ανοδικός ερεθισμός προκαλεί εκπόλωση των νευρώνων, η οποία οδηγεί σε αύξηση της διεγερσιμότητας, όπου ο καθοδικός ερεθισμός προκαλεί τα αντίστροφα αποτελέσματα (υπερπόλωση και μείωση της διεγερσιμότητας αυτών) (40). Οι μηχανισμοί δράσης του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού κατηγοριοποιούνται σε συναπτικούς (που μεταβάλλουν την ένταση της συναπτικής δραστηριότητας) και μη συναπτικούς (που προκαλούν μεταβολές στο δυναμικό ηρεμίας στους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς νευρώνες) (41).

Οι μηχανισμοί δράσης κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι διαφορετικοί από αυτούς που είναι υπεύθυνοι για τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά την εφαρμογή της τεχνικής (42). Η επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού κατά τη διάρκεια εφαρμογής του, προκαλείται από μεταβολή στο δυναμικό ηρεμίας των νευρώνων, ενώ οι μακροπρόθεσμες-μετά το πέρας της εφαρμογής- επιδράσεις, εξηγούνται από πολλαπλούς μηχανισμούς (43). Φαρμακολογικές μελέτες (43-44) σε υγιείς συμμετέχοντες ανέδειξαν ότι η χρησιμοποίηση ανταγωνιστών των υποδοχέων NMDA (N-μεθυλ-D-α-σπαρτικό οξύ – ιονοτροπικοί υποδοχείς του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ) αναστέλλει την επίδραση του ηλεκτρικού ερεθισμού, ενώ άλλες φαρμακευτικές ουσίες που δρουν σε νευροδιαβιβαστές, όπως GABAεργικοί, ντοπαμινεργικοί και χολινεργικοί, μεταβάλλουν την επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Εκτός από την επίδραση σε επίπεδο των νευροδιαβιβαστών, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού cAMP, την πρωτεϊνική σύνθεση, τα επίπεδα ιόντων ασβεστίου, τη μορφή του κυτταροσκελετού, την αιματική ροή, το επίπεδο οξυγόνωσης του εγκεφάλου και το τοπικό pH (45).

Οι νευροφυσιολογικές επιδράσεις του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη φλοιική διεγερσιμότητα, διαφέρουν μεταξύ υγιών και ασθενών. Οι ερευνητές (46) αναφέρουν ότι ο ανοδικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνει το μέγεθος των κινητικών προκλητών δυναμικών στους μύς του ημίπληκτου άνω άκρου σε ασθενείς και σε υγιείς συμμετέχοντες, ενώ ο καθοδικός ερεθισμός αυξάνει το μέγεθος των κινητικών προκλητών δυναμικών σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ μειώνει το μέγεθός τους σε υγιείς συμμετέχοντες. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τόσο ο ανοδικός όσο και ο καθοδικός διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνουν τη διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού που έχει υποστεί βλάβη (47). Παρά τις παραπάνω διαφορές της επίδρασης εφαρμογής του ερεθισμού σε ασθενείς και υγιείς συμμετέχοντες, ο ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί αύξηση της διεγερσιμότητας και λειτουργικές μεταβολές στον εγκέφαλο και χρησιμοποιείται στη νευροαποκατάσταση ως συμπληρωματική μέθοδος (48).

Ως μέθοδος νευροτροποποίησης για θεραπευτική χρήση, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός φαίνεται να προτιμάται σε σχέση με το διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) για διάφορους λόγους (49). Ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός είναι λιγότερο ακριβός από το μαγνητικό ερεθισμό, πιο εύκολος στην εφαρμογή του και μπορούν να χρησιμοποιηθούν φορητές συσκευές ερεθισμού (49). Επίσης, ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός προκαλεί διεγερσιμότητα σε ευρύτερη περιοχή του εγκεφάλου (σε αντίθεση με το μαγνητικό ερεθισμό που έχει περισσότερο εστιακή

δράση) και έτσι στον ίδιο χρόνο και χωρίς την ανάγκη ακριβών συσκευών πλοήγησης μπορούν να διεγερθούν και άλλες περιοχές που χρήζουν αποκατάστασης (όπως ο κινητικός φλοιός σε ασθενείς με κινητικά ελλείμματα) (50). Επιπλέον, επειδή τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιούνται στο διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό είναι ασφαλώς εγκατεστημένα στο κρανίο, επιτρέπουν στον ασθενή ελευθερία κινήσεων και επιτρέπουν τη χρήση του κατά τη διάρκεια θεραπευτικών συνεδριών (λογοθεραπεία ή/και εργοθεραπεία).

Έρευνα σε αφασικούς ασθενείς

Διάφοροι ερευνητές (51-54) που διερεύνησαν την επίδραση του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού σε ασθενείς με αφασία, εφάρμοσαν τον ερεθισμό στην αριστερή μετωποβρεγματική περιοχή σε ασθενείς με χρόνια αφασία και αξιολόγησαν τα αποτελέσματα του ανοδικού, καθοδικού και εικονικού ερεθισμού. Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην ικανότητα να ονοματίζουν κάρτες πριν και μετά την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της τάξης του 33.6% στην ακρίβεια ονομασίας αντικειμένων μετά την εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού. Στη συγκεκριμένη έρευνα (52), τόσο ο ανοδικός όσο και ο εικονικός ερεθισμός απέτυχαν να επιφέρουν βελτίωση, όπως και η εφαρμογή του ερεθισμού στην ινιακή περιοχή δεν επέφερε κάποια βελτίωση στην απόδοση των ασθενών. Συμπερασματικά αναφέρουν ότι η περιοχή ερεθισμού και το είδος ηλεκτροδίου είναι οι κύριοι παράγοντες για την επίτευξη βελτίωσης στους ασθενείς με αφασία (54). Λόγω του ότι ο καθοδικός ερεθισμός μειώνει τη διεγερσιμότητα σε φλοιϊκά ανασταλτικά κυκλώματα, αναφέρεται ότι η βελτίωση στους αφασικούς ασθενείς αποδίδεται στην αναστολή της διανευρωνικής καταστολής και συνεπώς στη βελτίωση της λειτουργίας στις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που έχουν υποστεί βλάβη (53).

Σε συμφωνία με την παραπάνω υπόθεση, αναφέρεται (55) ότι ο καθοδικός ηλεκτρικός ερεθισμός αυξάνει τη διεγερσιμότητα των περιοχών του φλοιού που έχουν υποστεί βλάβη σε ασθενείς με αφασία. Οι ερευνητές (56-57) προτείνουν την καθημερινή εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού ώστε να επιτευχθούν τα μέγιστα αποτελέσματα στη βελτίωση του λόγου και συνιστούν περαιτέρω έρευνα για το συνδυασμό διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού με λογοθεραπεία σε ασθενείς με αφασία.

Εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη μετωπιαία φλοιική περιοχή

Σε έρευνα (58) εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στον κινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια φυσικοθεραπείας σε ασθενείς με ημιπληγία, αναφέρεται βελτίωση της εκπομπής του λόγου σε μία έως και τέσσερις από τις δοκιμασίες του Aachener τεστ για την αφασία, σε

σύνολο 5 ασθενών με αφασία. Η βελτίωση στην εκπομπή του λόγου, σε ερεθισμό του κινητικού φλοιού, αποδίδεται στην ανατομική γεινίαση μεταξύ της κινητικής περιοχής του άνω άκρου και των κέντρων του λόγου.

Μία άλλη μελέτη (59) με ερεθισμό της αριστερής μετωπιαίας φλοιϊκής περιοχής διενεργήθηκε σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Στους συμμετέχοντες εφαρμόστηκε ανοδικός και εικονικός ερεθισμός, ώστε να αξιολογηθεί η βελτίωση σε δοκιμασία για την ανομία. Για την ακριβή εφαρμογή των ηλεκτροδίων διενεργήθηκε λειτουργική μαγνητική τομογραφία, με σκοπό τη χαρτογράφηση της ανατομικής περιοχής. Μετά το πέρας της εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού, επήλθε σημαντική βελτίωση στην απόδοση των ασθενών με διάρκεια έως και 7 ημέρες μετά την εφαρμογή.

Μία πρόσφατη μελέτη (60), ανέδειξε τη θετική επίδραση του ανοδικού ερεθισμού σε εφαρμογή του στην αριστερή κινητική περιοχή ομιλίας, σε χρόνιους ασθενείς με απραξία λόγου, μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Όλοι οι ασθενείς με εφαρμογή ανοδικού ερεθισμού, ανέδειξαν βελτίωση στην άρθρωση του λόγου, ενώ η ακρίβεια των απαντήσεων στις δοκιμασίες βελτιώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό με τον ανοδικό ερεθισμό σε σχέση με τον εικονικό ερεθισμό. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε έως και 2 μήνες μετά το πέρας των συνεδριών διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του ανοδικού ερεθισμού στην αριστερή κινητική περιοχή του λόγου πρέπει να συνδυάζεται με ταυτόχρονο πρόγραμμα λογοθεραπείας ώστε να επέλθουν τα βέλτιστα αποτελέσματα στην απόδοση της άρθρωσης του λόγου.

Σε άλλη έρευνα (61) με ασθενείς με χρόνια αφασία, οι ερευνητές εφάρμοσαν το διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό στην περιοχή Broca, σε δύο πειραματικές συνθήκες: στην πρώτη οι ασθενείς ακολούθησαν πρόγραμμα ενίσχυσης ανάκτησης λέξεων χωρίς τη χρήση ερεθισμού και στη δεύτερη συνδυασμό προγράμματος ενίσχυσης ανάκτησης λέξεων με καθοδικό και εικονικό ερεθισμό. Μετά την εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού, η ακρίβεια ονομασίας αντικειμένων βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με την πρώτη συνθήκη και με τον εικονικό ερεθισμό. Ενώ οι χρόνοι αντίδρασης για τις απαντήσεις των εξεταζομένων ήταν μειωμένοι σε σχέση με την πρώτη συνθήκη, δεν αναφέρεται στατιστική σημαντικότητα. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του καθοδικού ερεθισμού στην περιοχή Broca, βελτιώνει την ακρίβεια των απαντήσεων σε ασθενείς με αφασία.

Σε πειραματική έρευνα (62), χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στη δεξιά κινητική περιοχή του λόγου με ταυτόχρονη θεραπεία μελωδικού τονισμού, με αποτέλεσμα τη βελτίωση στη ροή του λόγου. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με χρόνια και μέσης βαρύτητας αφασία Broca, έλαβαν δύο συνδυαστικές θεραπευτικές συνεδρίες (ανοδικού

ερεθισμού και θεραπείας μελωδικού τονισμού) με διαφορά 7 ημερών μεταξύ αυτών. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στη ροή του λόγου των ασθενών με αφασία.

Οι ερευνητές (63) εξέτασαν τους παράγοντες που σχετίζονται με βελτίωση στην εκπομπή λόγου, στην περίπτωση εφαρμογής καθοδικού ερεθισμού. Συμμετείχαν ασθενείς με υποξεία και χρόνια αφασία μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η θεραπεία ήταν συνδυαστική με διακρανιακό ηλεκτρικό ερεθισμό και λογοθεραπεία. Ως δοκιμασία χρησιμοποίησαν την κορεάτικη έκδοση του Western Aphasia Battery. Οι παράγοντες ηλικία, φύλο, αρχικός χρόνος εφαρμογής του ερεθισμού και το είδος αφασίας αξιολογήθηκαν και τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η βελτίωση είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με λιγότερο σοβαρή αφασία και που έλαβαν τη θεραπεία νωρίτερα από τις 30 ημέρες μετά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αιμορραγικού τύπου εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με τους ασθενείς ισχαιμικού τύπου. Οι παράγοντες ηλικία και φύλο δεν εμφανίστηκαν να επηρεάζουν το βαθμό βελτίωσης των ασθενών.

Εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στη βρεγματική φλοιϊκή περιοχή

Διάφοροι ερευνητές (64-66) εξέτασαν την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού στην ανάκτηση λέξεων σε ασθενείς με αφασία. Εφάρμοσαν συνδυασμό θεραπείας ηλεκτρικού ερεθισμού στην αριστερή βρεγματική περιοχή με εντατικό πρόγραμμα λογοθεραπείας σε ασθενείς με ανομία. Κάθε ασθενής συμμετείχε σε 5 συνεχείς θεραπείες διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού με εφαρμογή ανοδικού και εικονικού ερεθισμού στην περιοχή Wernicke, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ονομασίας εικόνων. Μετά το πέρας των θεραπειών, η ακρίβεια απαντήσεων βελτιώθηκε σημαντικά και οι ασθενείς απαντούσαν ταχύτερα με τον ανοδικό ερεθισμό σε σχέση με τον εικονικό, αποτελέσματα που διήρκησαν τουλάχιστον για 3 εβδομάδες μετά τις θεραπευτικές συνεδρίες.

Αντίστοιχες μελέτες (67-73) εξέτασαν την επίδραση της εφαρμογής του ανοδικού ερεθισμού στην αριστερή βρεγματική περιοχή, στους χρόνιους αντίδρασης στις δοκιμασίες ονομασίας εικόνων σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Ο συνδυασμός ανοδικού ερεθισμού με λογοθεραπεία, μειώνει στατιστικά σημαντικά τους χρόνους αντίδρασης των ασθενών με την ολοκλήρωση της θεραπείας, αποτέλεσμα που διαρκεί για 3 τουλάχιστον εβδομάδες (74-80).

Μία άλλη έρευνα (81) εξέτασε την επίδραση της εφαρμογής του ερεθισμού στη βρεγματική περιοχή, στην ακουστική κατανόηση, σε ασθενείς με υποξεία σφαιρική αφασία. Κατά τη διάρκεια των θεραπειών, οι ασθενείς ακολούθησαν εντατικό πρόγραμμα λογοθεραπείας. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μεγαλύτερη

βελτίωση στην ακουστική κατανόηση των ασθενών, στις περιπτώσεις εφαρμογής καθοδικού ερεθισμού σε σχέση με την εφαρμογή ανοδικού ερεθισμού, στην αριστερή άνω βρεγματική περιοχή.

Ο Floel (82) και οι συνεργάτες του εφάρμοσαν ανοδικό, καθοδικό και εικονικό ερεθισμό στη δεξιά βρεγματοκροταφική περιοχή, σε ασθενείς με χρόνια αφασία. Παρόλο που ο ερεθισμός εφαρμόστηκε στο μη κυρίαρχο ημισφαίριο για την παραγωγή του λόγου, στην περίπτωση ανοδικού ερεθισμού επήλθε βελτίωση της τάξης του 83% στις σωστές απαντήσεις των ασθενών και διάρκεια του αποτελέσματος τις 2 εβδομάδες. Ο καθοδικός ερεθισμός επέφερε μικρότερη βελτίωση και χωρίς διάρκεια του αποτελέσματος μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Στην παρούσα έρευνα δεν αναδείχθηκε συσχέτιση του τελικού αποτελέσματος με τους παράγοντες ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, σημείο ανατομικής βλάβης και χρόνο έναρξης της θεραπείας.

Συμπεράσματα

Παρά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός βελτιώνει την εκπομπή λόγου σε ασθενείς με αφασία (83-86). Η βελτίωση σε κάποιες έρευνες είναι εντυπωσιακή, όπως στην έρευνα των Monti και συνεργατών (72) με βελτίωση της τάξης του 30% και στην έρευνα των Holland και συνεργατών (65) με βελτίωση της εκπομπής λόγου της τάξης του 25% σε ασθενείς με αφασία. Κανένας ερευνητής δεν ανέδειξε μείωση της απόδοσης των ασθενών μετά την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού. Αναφέρεται ότι για το θεραπευτικό αποτέλεσμα πραγματοποιείται συνδυασμός ενεργοποίησης των φλοιϊκών περιοχών λόγου που έχουν υποστεί βλάβη και αναστολή δράσης των περιοχών ανταγωνισμού σε αντίστοιχες φλοιϊκές περιοχές.

Παρόλο που και τα δύο είδη ερεθισμού (ανοδικός και καθοδικός) επιφέρουν βελτίωση στην εκπομπή λόγου σε ασθενείς με αφασία, η περιοχή τοποθέτησης των ηλεκτροδίων φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (73). Η βελτίωση των ασθενών επέρχεται όταν ο ανοδικός ερεθισμός εφαρμόζεται πάνω στις εγκεφαλικές φλοιϊκές περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη και όταν ο καθοδικός ερεθισμός εφαρμόζεται στις ετερόπλευρες-αντίστοιχες περιοχές των ημισφαιρίων (76).

Η δεύτερη πρόταση έγκειται στη διάρκεια και ένταση του ερεθισμού. Παρόλο που η ιδανική διάρκεια και ένταση της εφαρμογής, στο να προκαλέσουν νευροπλαστικότητα, δεν έχουν ακόμα καθοριστεί, φαίνεται ότι μία λογική επιλογή είναι μία ένταση της τάξης των 1-2 mA για 20' διάρκεια της εφαρμογής και μέγεθος ηλεκτροδίων τα 35 cm² (που επιφέρει μεταβολές πυκνότητας από 0.034 έως 0.068 C/cm²) σε επαναλαμβανόμενες καθημερινές συνεδρίες (3-5 συνεδρίες ανά εβδομάδα) (81). Το είδος ασθενών που φαίνεται

να επιφέρει τη μεγαλύτερη βελτίωση με την εφαρμογή του διακρανιακού ηλεκτρικού ερεθισμού, είναι οι ασθενείς με ανομία (65).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chomsky N. Language and mind. New York: Harcourt, Brace & World, 1968.
2. Saur D, Hartwigsen G. Neurobiology of language recovery after stroke: lessons from neuroimaging studies. Arch Phys Med Rehabil (2012) 93:15-25.
3. Penfield W. Conditioning the uncommitted cortex for language learning. Brain (1965) 88:787-798.
4. Ojemann GA. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. Behav Brain Sci (1983) 6:189-230.
5. Ojemann GA. Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. Adv Neurol (1993) 63:155-163.
6. Rapport RL, Tan CT, Whitaker HA. Language function and dysfunction among Chinese - and English-speaking polyglots: cortical stimulation, Wada testing, and clinical studies. Brain Lang (1983) 18:342-366.
7. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang (2011) 118:40-50.
8. Reis J, Robertson EM, Krakauer JW, et al. Consensus: can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? Brain Stimul (2008) 1:363-369.
9. Vallar G, Bolognini N. Behavioural facilitation following brain stimulation: implications for neurorehabilitation. Neuropsychol Rehabil (2011) 21:618-649.
10. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. NeuroRx (2006) 3:474-481.
11. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. Neuron (2007) 55:187-199.
12. Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Neurophysiol Clin (2006) 36:105-115.
13. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art Brain Stimul (2008) 1:206-223.
14. Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. Arch Neurol (2008) 65:1571-1576.
15. Cherney LR. Cortical stimulation and aphasia: the state of the science. Perspect Neurophysiol Neurogenic Speech Lang Disord (2008) 18:33-39.
16. Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the

- treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2009) 9:451-458.
17. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry* (2016) 208: 522-531.
 18. Horvath JF, Carter J Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation* (2015) 8: 535-550.
 19. Bennabi D. Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models. *Front Syst Neurosci* (2014) 8: 159.
 20. Agarwal SM. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* (2013) 11 (3): 118-125.
 21. Luedtke K. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* (2012) 28 (5): 452-61.
 22. Feng WW. Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery. *Top Stroke Rehabil* (2013) 20 (1): 68-77.
 23. Nitsche MA et al. "Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans". *Clinical Neurophysiology* (2003) 114(11):2220-2222.
 24. Liebetanz, DK et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clinical Neurophysiology* (2009) 120(6): 1161-1167.
 25. Bikson M, Datta A., Elwassif M. "Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation". *Clinical Neurophysiology* (2009) 120(6): 1033-1034.
 26. Nitsche MA et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* (2008) 1(3): 206-223.
 27. Poreisz CB et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin* (2007) 72 (4-6): 208-214.
 28. Viganò A et al. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: A proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine". *The Journal of Headache and Pain* (2013) 14(1): 23.
 29. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology – A review of current data and future implications. *Neuropsychologia* (2010) 48(10): 2789-2810.
 30. Nitsche, MA, Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology* (2000) 527 (3): 633-639.
 31. Monai H et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications* (2016) 7: 11100.
 32. Sparing R and Mottaghy F. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) – From insights into human memory to therapy of its dysfunction". *Methods* (2008) 44(4): 329-337.
 33. Datta A et al. Gyriprecise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation* (2009) 2(4): 201-207.
 34. Borckardt JJ et al. A Pilot Study of the Tolerability and Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Pain Perception. *The Journal of Pain* (2012) 13 (2): 112-120.
 35. Kuo H et al. Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4 × 1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study". *Brain Stimulation* (2013) 6 (4): 644-8.
 36. Nitsche MA et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* (2003) 114(4): 600-604.
 37. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* (2003) 56:255-276.
 38. Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull* (2007) 72:208-214.
 39. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul* (2012) 5:175-195.
 40. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* (2011) 17:37-53.
 41. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol* (2005) 568:653-63.
 42. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature* (1962) 196:584-585.
 43. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2)

- in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* (1964) 172:369-382.
44. Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol* (1962) 5:436-452.
 45. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* (2000) 527:633-639.
 46. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol* (2003) 114: 589-595.
 47. Priori A, Berardelli A, Rona S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* (1998) 9:2257-2260.
 48. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* (1965) 28:166-185.
 49. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* (2002) 125:2238-2247.
 50. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* (2003) 553:293-301.
 51. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature* (1968) 220:382-383.
 52. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* (1995) 684:206-208.
 53. Trollinger DR, Isseroff RR, Nuccitelli R. Calcium channel blockers inhibit galvanotaxis in human keratinocytes. *J Cell Physiol* (2002) 193:1-9.
 54. Titushkin I, Cho M. Regulation of cell cytoskeleton and membrane mechanics by electric field: role of linker proteins. *Biophys J* (2009) 96:717-728.
 55. Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage* (2010) 49: 2304-2310.
 56. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, et al. Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *Int J Neurosci* (2012) 122:675-681.
 57. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, et al. The fade-in—short stimulation –fade out approach to sham tDCS— reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul* (2012) 10:134-138.
 58. Priori A, Hallett M, Rothwell JC. Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimul* (2009) 2:241-245.
 59. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* (2005) 64:872-875.
 60. Bastani A, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol* (2011) 123:644-657.
 61. Ferttonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behav Brain Res* (2010) 208:311-318.
 62. de Vries MH, Barth AC, Maiworm S, et al. Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *J Cogn Neurosci* (2010) 22:2427-2436.
 63. Liuzzi G, Freundlieb N, Ridder V, et al. The involvement of the left motor cortex in learning of a novel action word lexicon. *Curr Biol* (2010) 20: 1745-1751.
 64. Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience* (2011) 183:64-70.
 65. Holland R, Leff AP, Josephs O, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol* (2011) 21:1403-1407.
 66. Wirth M, Rahman RA, Kuenecke J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia* (2011) 49:3989-3998.
 67. Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, et al. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation – a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia* (2008) 46:261-268.
 68. Floel A, Rosser N, Michka O, et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci* (2008) 20:1415-1422.
 69. Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *J Cogn Neurosci* (2011) 23:2309-2323.
 70. Galdo Alvarez S, Lindin Novo M, Diaz Fernandez F. Naming faces: a multidisciplinary and integrated review. *Psicothema* (2009) 21:521-527.
 71. Ross LA, McCoy D, Wolk DA, et al. Improved proper name recall by electrical stimulation of

- the anterior temporal lobes. *Neuropsychologia* (2010) 48:3671-3674.
72. Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008) 79:451-453.
73. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* (2004) 156:439-443.
74. Hesse S, Werner C, Schonhardt EM, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* (2007) 25:9-15.
75. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* (2010) 41:1229-1236.
76. Marangolo P, Marinelli CV, Bonifazi S, et al. Electrical stimulation over the left inferior frontal gyrus (IFG) determines long-term effects in the recovery of speech apraxia in three chronic aphasics. *Behav Brain Res* (2011) 225:498-504.
77. Kang EK, Kim YK, Sohn HM, et al. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restor Neurol Neurosci* (2011) 29:141-152.
78. Vines BW, Norton AC, Schlaug G. Non-invasive brain stimulation enhances the effects of melodic intonation therapy. *Front Psychol* (2011) 2:230.
79. Jung IY, Lim JY, Kang EK, et al. The factors associated with good responses to speech therapy combined with transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasic patients. *Ann Rehabil Med* (2011) 35:460-469.
80. Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke* (2011) 42:819-821.
81. You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain Lang* (2011) 119:1-5.
82. Floel A, Meinzer M, Kirstein R, et al. Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke* (2011) 42:2065-2067.
83. Holland R, Crinion J. Can tDCS enhance treatment of aphasia after stroke? *Aphasiology* (2012) 26:1169-1191.
84. Coffman BA, Trumbo MC, Flores RA, et al. Impact of tDCS on performance and learning of target detection: interaction with stimulus characteristics and experimental design. *Neuropsychologia* (2012) 50:1594-1602.
85. Zaehle T, Sandmann P, Thorne JD, et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* (2011) 12:2.
86. Loo CK, Alonzo A, Martin D, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry* (2012) 200:52-59.

δραστηριότητες
συνεχόμενο
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...



ημερίδες
νευρολογικά
κέντρα
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές εκδηλώσεις

2020

- ❖ **19th - 20th March 2020: World Congress of Neurology**, Barcelona, Spain
- ❖ **26th - 29th March 2020: The 14th World Congress on Controversies in Neurology**, London, United Kingdom
- ❖ **12-14 Απριλίου 2020: 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Σπάνιων Παθήσεων και Ορφανών Φαρμάκων**, Αθήνα
- ❖ **25th April - 1st May: American Academy of Neurology**, Toronto
- ❖ **12th - 15th May 2020: ESO – WSO Conference**, Austria
- ❖ **23-26 May 2020: 6th Congress of the European Academy of Neurology**, Paris, France
- ❖ **18-21 Ιουνίου 2020: 31^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας**, Ηράκλειο Κρήτης
- ❖ **09-11 Ιουλίου 2020: 19th International Congress on Behcet's Disease**, Athens
- ❖ **05-08 Νοεμβρίου 2020: 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**, Θεσσαλονίκη

δραστηριότητες
συνεχίζονται
βιβλία

Βιβλιοπαρουσιάσεις
κυκλοφόρησαν και σας ενημερώνουμε



ημερίδα
νευρολογικά
ενημέρωση

R. Korinthenberg C. P. Panteliadis
Ch. Hagel (Hrsg.)

Neuropädiatrie

Evidenzbasierte Therapie

3. Auflage



Urban & Fischer