

# Νευρολογία

www.nevrologia.gr

Τόμος 21, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2012

Διμηνιαία έκδοση της  
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας  
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28  
Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee2.gr info@jneurology.gr

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Ν. Αρτέμης  
Αντιπρόεδρος: Κ. Σιτζόγλου  
Γεν. Γραμματέας: Κ. Βαδικόλιας  
Ταμίας: Θ. Αβραμίδης  
Μέλη: Ι. Ευδοκίμίδης  
Κ. Κυθιντήρας  
Ν. Τριανταφύλλου

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικόλαος Αρτέμης  
Νικόλαος Γρηγοριάδης  
Αννα Καρλοβασίτου  
Κωνσταντίνος Σιτζόγλου  
Γιόμπστ Ρούντολφ

## ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία  
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28  
Τηλ. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee2.gr info@jneurology.gr

## ΣΕΛΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΕΚΤΥΠΩΣΗ - ΒΙΒΛΙΟΔΕΣΙΑ

Λυχνία Α.Ε.  
Ανδραβίδας 7  
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών  
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967  
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

## ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159  
ISSN 1106 - 3106

## Περιεχόμενα

### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΠΙΚΛΙΝΗ ΠΥΡΗΝΑ ΣΤΙΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ  
*Ιωάννης Μαυρίδης* 6
- ▲ Η ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (STATUS EPILEPTICUS) ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΟ ΓΝΑ «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
*Ζησιμοπούλου Βάσω, Βερεντζώτη Αναστασία, Σιατούνη Άννα, Πολίτης Άγγελος, Αγγελιδάκης Παναγιώτης, Καράκαλος Δημήτριος, Ταβερναράκης Αντώνιος, Γκατζώνης Στυλιανός* 12
- ▲ ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ ΕΝΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΕΣ; Η ΑΠΟΨΗ ΤΗΣ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ  
*Μιχάλης Βικελής* 18
- ▲ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ - ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ  
*Γκίζα Ευαγγελία, Κατσαρού Ζωή, Μποσαντζοπούλου Σεβαστή* 22

### ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

- ▲ Δραστηριότητες της ΕΝΕ 44  
▲ Νευρολογικά Νέα 45

# Νευρολογία

www.nevrologia.gr

## Bimonthly Publication of Hellenic Association Of Neurology

10, Alkmanos str., ATHENS  
115 28 - GREECE  
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee2.gr info@jneurology.gr

## EXECUTIVE BOARD

President: Artemis N.  
Vice President: Sitzoglou K.  
Secretary: Vadikolias K.  
Treasurer: Avramidis T.  
Members: Evdokimidis I.  
Kylintireas K.  
Triantafyllou N.

## EDITORIAL BOARD

Artemis Nikolaos  
Grigoriadis Nikolaos  
Karlovassitou Anna  
Sitzoglou Kon/nos  
Rudolf Jobst

## OWNER

Hellenic Association Of Neurology  
10, Alkmanos str., ATHENS  
115 28 - GREECE  
Tel. 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556  
www.enee2.gr info@jneurology.gr

## PRODUCTION

Lychnia S.A.  
Andravidas 7  
136 71, Hamomilo Aharnon  
Tel.:210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967  
www.lyhnia.gr info@lyhnia.gr

## SUBSCRIPTION

Members Free

## Contents

### REVIEW ARTICLES

- ▲ THE ROLE OF THE NUCLEUS ACCUMBENS IN NEUROLOGICAL DISORDERS  
*Ioannis Mavridis* 6
- ▲ STATUS EPILEPTICUS IN EMERGENCY DEPARTMENT: RETROSPECTIVE ANALYSIS FROM THE GENERAL COMMUNITY HOSPITAL "EVAGGELISMOS"  
*Zisimopoulou V., Verentzioti A., Siatouni A., Politis A., Aggelidakis P., Karakalos D., Tavernarakis A., Gatzonis S.* 12
- ▲ WHAT SHOULD A NEUROLOGIST KNOW ON HEADACHES? THE CORE CURRICULUM OF THE INTERANTIONAL HEADACHE SOCIETY  
*Michail Vikelis* 18
- ▲ PHENOMENOLOGY AND GENETIC CLASSIFICATION OF PRIMARY DYSTONIA – NEW DATA  
*Giza Evangelia, Katsarou Zoe, Bostantjopoulou Sevasti* 22

---

## International Advisory Board

**Alexis Artzimanoglou**

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

**Constantin Bouras**

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

**George Dellatolas**

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologie

**Ludwig Kappos**

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,  
University Hospital, Basel, Switzerland

**Spyros Kollias**

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

**Michalis Koutroumanidis**

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas  
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

**Dimitrios S. Monos**

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University  
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

**Nikolaos Rombakis**

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

**Anton Valavanis**

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ κυκλοφορεί κάθε δύο μήνες και αποτελεί το επίσημο όργανο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας. Με την Υπουργική Απόφαση ΔΥ2α/Γ.Π.οικ 66198/1/6/2006, που δημοσιεύτηκε στο Φ.Ε.Κ. 1034/Β/1-08-2006, προστέθηκε στον κατάλογο των περιοδικών με **Εθνική Αναγνώριση**.

### Υψη του περιοδικού

1) Άρθρα ενημερώσεως: Βραχείες ανασκοπήσεις αλλά ακόμα και συνοπτικές παρουσιάσεις άρθρων γενικού νευρολογικού ενδιαφέροντος από έγκυρα περιοδικά του εξωτερικού. Η έκταση τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4.000 λέξεις.

2) Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές ή εργαστηριακές μελέτες κάθε είδους που έχουν γίνει με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο και περιέχουν στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις (συμπεριλαμβανομένων πινάκων και εικόνων). Δεν πρέπει να έχει προηγηθεί δημοσίευση τους σε άλλο έντυπο.

3) Ύψη γενικού ενδιαφέροντος: Ειδήσεις που ενδιαφέρουν το νευρολόγο, όπως νέα της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας και συγγενών εταιρειών, ανακοινώσεις συνεδρίων και άλλων εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων, σχόλια. Επίσης γράμματα προς τη σύνταξη με σχόλια για εργασίες που έχουν δημοσιευθεί, κρίσεις και προτάσεις για το περιοδικό ή άλλο θέμα που ο συγγραφέας κρίνει ότι θα είχε ενδιαφέρον για τους αναγνώστες. Τα γράμματα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.000 λέξεις. Στοιχεία βιβλιοκρισίας γίνονται δεκτά μετά από συνεννόηση με τη συντακτική επιτροπή.

**Στην περίπτωση ηλεκτρονικής αποστολής, οπωσδήποτε θα πρέπει να υπάρξει τηλεφωνική επικοινωνία με τη Γραμματεία της ΕΝΕ, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα στοιχεία των συγγραφέων και η παραλαβή της εργασίας.**

### Δομή της ύλης

Τα κείμενα θα πρέπει να αποστέλλονται σε μορφή Microsoft Word document.

*Σελίδα τίτλου:* Περιέχει τον τίτλο, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα προέλευσης τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία και τον καταμετρημένο αριθμό λέξεων.

*Περίληψη:* Ανασκοπεί τα κυριότερα σημεία της εργασίας. Δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στο τέλος της παρατίθενται 3-10 λέξεις ευρητηρίου.

*Αγγλική περίληψη:* Παρουσιάζει σε συντομία την εργασία. Η έκτασή της είναι ως 400 λέξεις. Στην αρχή της γράφονται τα ονόματα των συγγραφέων και ο τίτλος της εργασίας στα αγγλικά.

*Βιβλιογραφία:* Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο (Vancouver) π.χ. Ο Smith<sup>1</sup> ανέφερε ότι.....και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τον Adams και συν<sup>2</sup>. Αναγράφονται έως και οι 6 πρώτοι συγγραφείς. Στον πίνακα της βιβλιογραφίας περιλαμβάνονται μόνο εκείνες οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στο κείμενο και ο πίνακας συντάσσεται με αύξοντα αριθμό που αντιστοιχεί στη σειρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο π.χ.

1. Smith A.K., Electroencephalographic findings in Huntington's chorea. Arch Neurol 88: 322-331, 1981.

2. Adams J.L., Alford K.M., Emery A.E., Lumb E.M.: The genetics of Alzheimer's disease. In Emery A.E.H. and Rimoin D (eds). Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1989.

Πίνακες: Γράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά εμφανίσεως τους στο κείμενο και συνοδεύονται από σύντομη επεξήγηση.

Εικόνες: Αποστέλλονται τα πρωτότυπα σχέδια ή φωτογραφίες καλής ποιότητας. Αριθμούνται με τη σειρά εμφανίσεως στο κείμενο. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα αναγράφονται οι τίτλοι των εικόνων και οι τυχόν επεξηγήσεις.

Ιατρική Δεοντολογία: Σε περιπτώσεις ερευνών που αφορούν ανθρώπους, η έρευνα πρέπει να έχει γίνει με βάση τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Σε περιπτώσεις φωτογραφιών ασθενών, θα πρέπει να υπάρχει κάλυψη των χαρακτηριστικών του προσώπου τους ή συγκατάθεση του αρρώστου.

Μαζί με τα υποβαλλόμενα άρθρα πρέπει απαραίτητα να υποβάλλεται, επακριβώς συμπληρωμένο, το "Συνοδευτικό έντυπο υποβολής εργασιών", υπόδειγμα του οποίου υπάρχει σε κάθε τεύχος του Περιοδικού.

Οι εργασίες και οι λοιπές συμμετοχές θα πρέπει να αποστέλλονται στην εξής διεύθυνση:

Περιοδικό ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, Αλκμάνος 10 - ΑΘΗΝΑ 115 28,

Τηλ.: 2107247056, Fax: 2107247556 ή

ηλεκτρονικά στη διεύθυνση: info@jneurology.gr

## Συνοδευτικό έντυπο υποβαλλόμενης εργασίας

Θα πρέπει να συμπληρωθούν ΟΛΑ τα σημεία του εντύπου. Η συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη.

Είδος άρθρου (σημειώστε μόνο ένα)

- Ερευνητική εργασία  Βραχεία εργασία  Ανασκόπηση  Βραχεία ανασκόπηση  
 Ειδικό άρθρο  Γράμμα στη σύνταξη  Αναδημοσίευση Άρθρου

Τίτλος: \_\_\_\_\_

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας: \_\_\_\_\_

Διεύθυνση: \_\_\_\_\_

Τηλέφωνο: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Επιβεβαιώστε την πληρότητα της υποβολής του χειρογράφου σας, σημειώνοντας ΟΛΑ τα παρακάτω σημεία

- Τίτλος του άρθρου στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά με μικρά γράμματα  
 Ονόματα συγγραφέων στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά (*πλήρη ονόματα πχ. Νικόλαος Παπαδόπουλος*)  
 Κέντρο προέλευσης της εργασίας στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά  
 Δομημένη περίληψη στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά  
 Έως πέντε λέξεις ευρητηριασμού (*κατά προτίμηση από το MeSH Hellas-Βιοϊατρική Ορολογία*) στα Ελληνικά **και** στα Αγγλικά  
 Όλα τα ονόματα των συγγραφέων στις βιβλιογραφικές παραπομπές (*μέχρι 6 και στη συνέχεια "και συν." ή "et al"*)  
 Η βιβλιογραφία στις τελευταίες σελίδες των άρθρων  
 Δύο πλήρη αντίγραφα της εργασίας  
 Δισκέττα με το κείμενο της εργασίας σε Word

### Δήλωση

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- Όλοι οι συγγραφείς της εργασίας συμφωνούν με το περιεχόμενό της και με την υποβολή της στη *Νευρολογία*
- Το ίδιο κείμενο ή τα αποτελέσματα της εργασίας ή μέρος αυτών δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε κανένα άλλο Ελληνικό ή ξένο περιοδικό.

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας

\_\_\_\_\_  
(υπογραφή)

## Ο ρόλος του επικλινή πυρήνα στις νευρολογικές διαταραχές

Ιωάννης Μαυρίδης

Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### Περίληψη:

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, το ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, ο επικλινής φαίνεται να παίζει έναν τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές. Η ντοπαμίνη είναι ένας κύριος νευροδιαβιβαστής στον επικλινή. Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, έχοντας ένα ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή, στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες. Εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληλίζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Εμπλέκεται επίσης σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η επιληψία, η αίσθηση του πόνου, η χορεία του Huntington και η νόσος του Alzheimer.

**Λέξεις-κλειδιά:** επικλινής πυρήνας, επιληψία, νευρολογικές διαταραχές, νόσος του Parkinson, ντοπαμίνη

## The role of the nucleus accumbens in neurological disorders

Ioannis Mavridis

Department of Anatomy, University of Athens School of Medicine

### Abstract

The nucleus accumbens is the most inferior part of the striatum and is connected to the limbic and extrapyramidal motor systems. As a functionally central structure between amygdala, basal ganglia, mesolimbic dopaminergic regions, mediodorsal thalamus and prefrontal cortex, the nucleus accumbens appears to play a modulative role in the flow of the information from the amygdaloid complex to these regions. Dopamine is a major neurotransmitter of the nucleus accumbens. It is considered as a neural interface between motivation and action, having a key-role in food intake, sexual behavior, reward-motivated behavior, stress-related behavior and substance-dependence. It is involved in several cognitive, emotional and psychomotor functions, altered in some psychopathology. Moreover it is involved in some of the commonest and most severe neurological disorders, such as Parkinson's disease, epilepsy, Huntington's chorea and Alzheimer's disease.

Keywords: dopamine, epilepsy, neurological disorders, nucleus accumbens, Parkinson's disease

### 1. Ο επικλινής πυρήνας

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα<sup>1-3</sup>. Διαίρειται νευροχημικά και ανοσοϊστοχημικά σε **κέλυφος** (shell) εξωτερικά (περιφερικά) και **κεντρικό τμήμα** (core) εσωτερικά (κεντρικά)<sup>4,5</sup>. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές,

το ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, ο επικλινής πυρήνας φαίνεται να παίζει έναν **τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας** από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές. Η ντοπαμίνη είναι ένας κύριος νευροδιαβιβαστής στον επικλινή<sup>4</sup>.

Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο **νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης**, έχοντας ένα ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σε-

ξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή (reward), στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες. Ο επικλινής πυρήνας αποτελείται από έναν **«ηλεκτροφυσιολογικό ανικνευτή συμπτώσεων»** ή κέλυφος, που συνδέεται σειριακά με ένα **«ρυθμιστή κινήτων αλληλουχιών»** ή κεντρικό τμήμα, αμφότερα υποστηρίζοντα το ρόλο του επικλινή ως **μετακινησιο-κινητικού διαμεσολαβητή**<sup>6</sup>.

Μαζί με τον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, ο επικλινής πυρήνας αποτελεί τμήμα του εγκεφαλικού κυκλώματος που ρυθμίζει τις λειτουργίες που σχετίζονται με την προσπάθεια. Μελέτες του ρόλου της ντοπαμίνης του επικλινή στη συμπεριφορική δραστηριότητα, στις διαδικασίες που σχετίζονται με την προσπάθεια και άλλες συμπεριφορικές λειτουργίες, οδηγούν σε μια βαθύτερη κατανόηση των εγκεφαλικών μηχανισμών που ρυθμίζουν τις ξεχωριστές πτυχές των κινήτρων και επίσης βοηθούν στην ανάδειξη της **σχέσης μεταξύ διαδικασιών των κινήτρων και της ρύθμισης της δράσης** (κίνησης)<sup>7</sup>.

Ο επικλινής πυρήνας εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληιάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας<sup>2</sup>. Συγκεκριμένα εμπλέκεται σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές **νευρολογικές** και **ψυχιατρικές** διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η κατάθλιψη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, καθώς και σε καταστάσεις εθισμού και εξαρτήσεων<sup>2,8-11</sup>. Ακολουθώντας θα αναλυθούν οι σημαντικότερες από τις νευρολογικές διαταραχές στις οποίες εμπλέκεται ο επικλινής πυρήνας.

## 2. Νευρολογικές διαταραχές

### 2.1 Επιληπτική δραστηριότητα

Η αναπαραγωγή και η παράταση των ταχέων νευρωνικών εκφορτίσεων αποτελεί το υπόστρωμα της επιληψίας. Ο επικλινής πυρήνας, που θεωρείται ως τμήμα της εκτεταμένης αμυγδαλής, οι μονοαμίνες και το GABA είναι συστατικά των ανασταλτικών κυκλωμάτων που περιορίζουν τη φυσιολογική ταχεία εκφόρτιση σε διάρκεια και έκταση<sup>12</sup>.

Οι Deransart et al. (1998), στο μοντέλο τους σε αρουραίους, βρήκαν ότι η ενεργοποίηση της άμεσης οδού (GABAεργική προβολή από το ραβδωτό σώμα στη μέλαινα ουσία) ή η αναστολή της έμμεσης οδού (από το ραβδωτό σώμα μέσω της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα) κατέστειλε τις κρίσεις αφαιρέσεως, μέσω άρσης της αναστολής νευρώνων στις εν τω βάθει και ενδιάμεσες στιβάδες του άνω διδυμίου. Οι **υποδοχείς ντοπαμίνης D1 και D2** στον επικλινή, φαίνονται ιδιαίτερα σημαντικόι σε αυτές τις **κατασταλτικές δράσεις**<sup>13</sup>.

Με βάση τα ευρήματά τους, μεταξύ των οποίων και το εύρημα **παθολογικά χαμηλών επιπέδων ντοπαμίνης** στο νεοραβδωτό σώμα και στον επικλινή πυ-

ρήνα επιληπτικών ποντικών και ιδιοπαθώς υπερτασικών αρουραίων, οι Sutoo et al. (2003) πρότειναν ότι η άσκηση ή οι σπασμοί επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία μέσω ασβεστίο/καλμοδουλινο-εξαρτώμενης σύνθεσης ντοπαμίνης<sup>14</sup>.

Επιπλέον, οι Leung et al. (2000) πρότειναν ότι οι **ψυχοκινητικές συμπεριφορές** και οι **αυτοματισμοί** που επάγονται από κρίσεις του κροταφικού λοβού, διαμεσολαβούνται από τον επικλινή πυρήνα<sup>15</sup>.

### 2.2 Αίσθηση του πόνου

Οι Guoxi et al. (1991) χρησιμοποίησαν μικροηλεκτρόδια και στερεοτακτικές τεχνικές για να καταγράψουν εξωκυττάρια δυναμικά των νευρώνων στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων σε γάτες. Βρήκαν την ύπαρξη όχι μόνο σωματοαισθητικών αηλιών και σπλαγχνοαισθητικών νευρώνων στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων. Διέγερση ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών, περιλαμβάνοντας τον επικλινή πυρήνα, προκάλεσε **αναστολή των αισθητικών νευρώνων (για την αίσθηση του πόνου) στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων**, που αντισφρόταν με ναλιοξόνη<sup>16</sup>.

Οι Wu et al. (1999) ανέφεραν **ενεργοποίηση του αντίπλευρου υποθαλάμου και επικλινή**, που είναι αμφότεροι **τμήματα του κατιόντος συστήματος για την καταστολή του πόνου**, ως αποτέλεσμα βελονισμού. Ο επικλινής, με διασυνδέσεις στην κατιούσα οδό από τον υποθάλαμο στους πυρήνες της ραφής και την περί τον υδραγωγό φαία ουσία, είναι μια σημαντική δομή για αμφότερες **την επαγόμενη από οπιοειδή και την επαγόμενη από βελονισμό αναλγησία**<sup>17</sup>.

Οι Becerra et al. (2008) ανέφεραν **ενεργοποίηση του επικλινή κατά τη διάρκεια επώδυνου θερμικού ερεθίσματος**. Βρήκαν ότι το εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD) σήμα (σε λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) μειώνεται στον επικλινή κατά την έναρξη του ερεθίσματος και αυξάνεται με το πέρας του ερεθίσματος. Η απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πιστεύεται ότι **αυξάνει το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος** στον επικλινή μέσω μετασυναπτικών D1 υποδοχέων<sup>18</sup>.

Η αναλγησία είναι μια αίσθηση ανταμοιβής συγκριτικά με την αίσθηση του πόνου και γι' αυτό η ενεργοποίηση του επικλινή είναι, κατά τη γνώμη μας, αναμενόμενη. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα των Guoxi et al. (1991)<sup>16</sup>, υποστηρίζουμε ότι διέγερση του επικλινή θα μπορούσε να καταστείλει την αίσθηση του πόνου, πιθανώς στο αντίπλευρο ημιμόριο του σώματος, εμποδίζοντάς την στο επίπεδο των θαλαμικών πυρήνων, έχοντας ένα αποτέλεσμα παρόμοιο με τα οπιοειδή φάρμακα.

### 2.3 Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson, μια συνήθης νευρολογική νόσος, είναι μια αρχέτυπη διαταραχή δυσλειτουργίας



της ντοπαμίνης που χαρακτηρίζεται από κινητικά, νοητικά, συμπεριφορικά και προκαλούμενα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα συμπτώματα. Με την πρόοδο της νόσου πλήττονται και μη ντοπαμινεργικοί πυρήνες όπως ο υπομέγας τόπος, ο βασικός πυρήνας του Meynert και οι ραχιαίοι πυρήνες της ραφής<sup>19</sup>.

Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της νόσου όπως κατάθλιψη, απάθεια, άγχος και ανηδονία έχουν ντοπαμινεργική βάση<sup>20</sup>. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι έχει περιγραφεί συμμετοχή του επικλινή πυρήνα σε αυτές τις νευροψυχιατρικές καταστάσεις<sup>4,21,22</sup>.

Έχουν επίσης βρεθεί **υψηλά επίπεδα ντοπαμίνης** στον επικλινή πυρήνα παρκινσονικών ασθενών που λάμβαναν χρόνια αγωγή με λεβοντόπα (levodopa). Το εύρημα αυτό έχει προταθεί ως υπεύθυνο της εκδήλωσης δυσκινσίας στους εν λόγω ασθενείς<sup>23</sup>.

Οι Elsworth et al. (2000) μελέτησαν παρκινσονικούς πιθήκους ένα χρόνο μετά τη χορήγηση MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Βρήκαν ότι η **απώλεια της ντοπαμίνης** στον επικλινή πυρήνα ήταν **περιορισμένη** σε σχέση με τις άλλες υποπεριοχές του ραβδωτού σώματος, αν και στους βαρέως πάσχοντες η μείωση αυτή έφτανε το 96%. Η αποκατάσταση των επιπέδων ντοπαμίνης και του λόγου ομοβανιλινικό οξύ / ντοπαμίνη ήταν πιο εμφανής στο κέλυφος, στο κοιλιακό-έσω τμήμα του κερκοφόρου πυρήνα και στον επικλινή πυρήνα<sup>24</sup>.

Οι Hurley et al. (2001) μελέτησαν την έκφραση του ανθρώπινου υποδοχέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια φυσιολογικών και παρκινσονικών ασθενών, με τη μέθοδο της αντίστροφης μεταγραφής-αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR). Το mRNA του υποδοχέα βρέθηκε σε περιοχές των βασικών γαγγλίων ανάμεσα στις οποίες και ο επικλινής πυρήνας. Στους παρκινσονικούς εγκεφάλους βρέθηκε **αυξημένη συγκέντρωση** αυτού του mRNA στον επικλινή<sup>25</sup>.

Οι Eggers et al. (2009) μελέτησαν με υψηλής ανάλυσης τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων (PET) το μεταβολισμό της γλυκόζης στα βασικά γάγγλια παρκινσονικών ασθενών αρχικού σταδίου και φυσιολογικών εθελοντών. Σε αντίθεση με την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία, η μεταβολική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα, στον υποθαλαμικό πυρήνα, στην αμυγδαλή και στον ερυθρό πυρήνα ήταν φυσιολογική<sup>26</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη μας για την επίδραση του παρκινσονισμού στις διαστάσεις του επικλινή βρέθηκε ότι **ο σοβαρός παρκινσονισμός προκαλεί συρρίκνωση (ατροφία) του επικλινή πυρήνα**. Ειδικότερα, ο σοβαρός παρκινσονισμός προκαλεί **μείωση κατά 11,77% του σχετικού μεγέθους** του επικλινή πυρήνα<sup>27</sup>. Αν και ο ρόλος των νευρώνων και των νευροδιαβιβαστών του επικλινή πυρήνα στη νόσο του Parkinson έχει καθοριστεί<sup>24,28-30</sup>, μια συγκεκριμένη αλληλαγή του όγκου του επικλινή εξαρτώμενη από τον παρκινσονισμό δεν είχε προηγουμένως αναφερθεί. Αντίθετα, μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζι-

τρονίων (PET) σε παρκινσονικούς ασθενείς έδειξε φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα<sup>26</sup>. Τέλος, προτείνουμε ότι η συρρίκνωση του επικλινή στον παρκινσονισμό **μπορεί να ευθύνεται για τα ντοπαμινεργικά νευροψυχιατρικά συμπτώματα** της νόσου (πιθανώς λόγω δυσλειτουργίας του πυρήνα), **ή ακόμη και για τη συννοσηρότητά της με ψυχιατρικές διαταραχές** όπως η κατάθλιψη<sup>27</sup>.

#### 2.4 Χορεία του Huntington

Οι Bots et al. (1981) μελέτησαν εγκεφάλους ασθενών με χορεία του Huntington, με νόσο του Alzheimer και νόσο του Parkinson, και περιέγραψαν **οδόντωση στην πυρηνική μεμβράνη** των κυττάρων του επικλινή πυρήνα μόνο στους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας<sup>31</sup>. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από μεταγενέστερες μελέτες<sup>32</sup>. Οι Kish et al. (1987) παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης και μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα ασθενών με χορεία του Huntington, με εξαίρεση όμως την περιοχή του επικλινή πυρήνα όπου αυτοί οι νευροδιαβιβαστές βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα<sup>33</sup>.

Οι Beal et al. (1984 και 1988) παρατήρησαν **αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης και νευροπεπτιδίου Υ** στον επικλινή πυρήνα και σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές (κυρίως των βασικών γαγγλίων) ασθενών με χορεία του Huntington<sup>34,35</sup>. Οι de la Monte et al. (1988) παρατήρησαν ατροφία του ραβδωτού σώματος ασθενών με αυτήν την κληρονομική νευροεκφυλιστική νόσο<sup>36</sup>, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και από τους Fennema-Notestine et al. (2004)<sup>37</sup>.

#### 2.5 Νόσος του Alzheimer

Οι de Jong et al. (2011) μελέτησαν το ραβδωτό σώμα 35 ασθενών με νόσο του Alzheimer και ισάριθμων ατόμων χωρίς νοητική έκπτωση, χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες μαγνητικές τομογραφίες. Παρατήρησαν διαφορές στο σχήμα του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους αλλά όχι του επικλινή πυρήνα. Επίσης βρήκαν ότι **η βαρύτητα της νοητικής έκπτωσης συσχετιζόταν με το βαθμό αλλοίωσης της επιφάνειας** του επικλινή πυρήνα, του ρυχιαίου-έσω κερκοφόρου πυρήνα και του κοιλιακού-έξω κελύφους<sup>38</sup>.

#### 2.6 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια - υπέρταση

Οι Shibuya et al. (1987) παρατήρησαν σύνθετες **αλλαγές της τοπικής χρησιμοποίησης γλυκόζης** σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές μετά από απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε αρουραίους. Οι περιοχές αυτές, που περιελάμβαναν τον επικλινή πυρήνα, ακολουθούσαν την κατανομή των στόχων των μεσεγκεφαλικών ντοπαμινεργικών νευρώνων<sup>39</sup>.

Οι Martin et al. (1997) μελέτησαν την επίδραση της υποξίας-ισχαιμίας σε εγκεφάλους νεογνών χοίρων και παρατήρησαν ότι ο επικλινής πυρήνας **δεν υπέστη νευρωνική καταστροφή**, σε αντίθεση με τον κερ-



κοφόρο πυρήνα και το κέλυφος<sup>40</sup>.

Οι **Goldenberg et al.** (1999) βασίστηκαν σε κλινικά και απεικονιστικά (MRI) δεδομένα για να προτείνουν ότι βλάβη του επικλινή πυρήνα μπορεί να προκαλέσει **αμνησία**. Ωστόσο η μελέτη τους αφορούσε αιμορραγία της πρόσθιας περιοχής των βασικών γαγγλίων του αριστερού ημισφαιρίου και όχι μεμονωμένη βλάβη του επικλινή πυρήνα<sup>41</sup>.

Οι **Yasuda et al.** (2002) μελέτησαν την επίδραση της υπέρτασης στην περιοχική αιματική ροή και στην περιοχική χρησιμοποίηση γλυκόζης σε εγκεφάλους αρουραίων ευαίσθητων στο αλάτι, χωρίς δομικές αλλαγές των αρτηριών τους. Δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρουραίων που είχαν δίαιτα υψηλή και δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, με εξαίρεση τη **μείωση της περιοχικής χρησιμοποίησης γλυκόζης** στον επικλινή πυρήνα<sup>42</sup>.

### 2.7 Όγκοι - καρκινογένεση

Οι **Morreale et al.** (1993) δημιούργησαν ένα μοντέλο πρόκλησης όγκων στον εγκέφαλο αρουραίων μέσω στερεοτακτικής εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στον κερκοφόρο πυρήνα. Μεταξύ των ευρημάτων τους ήταν η απουσία ανάπτυξης όγκων στον επικλινή πυρήνα<sup>43</sup>. Οι **Rizvi et al.** (1999) παρατήρησαν **αυξημένο αριθμό αστροκυττάρων που παρήγαγαν μεγάλη ποσότητα της πρωτεΐνης GFAP** στην περί τον υδραγωγό φαία ουσία και στον επικλινή πυρήνα διαγονιδιακών ποντικών, που ήταν ετερόζυγα για το γονίδιο Nf1 της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1. Η έκφραση της πρωτεΐνης GFAP είναι αυξημένη σε ασθενείς με αυτήν την κληρονομική νόσο<sup>44</sup>.

Οι **Mizuguchi et al.** (2000) περιέγραψαν την ανάπτυξη **υποεπενδυματικού αμαρτώματος** στον επικλινή πυρήνα αρουραίου ο οποίος έφερε μετάλλαξη στο γονίδιο Tsc2, στα πλαίσια πειραματικού μοντέλου για τη μελέτη της οζώδους σκλήρυνσης. Ο όγκος είχε μορφή οζιδίου διαμέτρου 0,2 mm και τα κύτταρά του ήταν παρόμοια με βασεόφιλους νευρώνες (περιείχαν σωματίδια Nissl) και ηωσινόφιλα κύτταρα balloon<sup>45</sup>.

### 2.8 Μετωποκροταφική άνοια

Η παράδοση κοινωνική συμπεριφορά είναι ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της μετωποκροταφικής άνοιας και εκδηλώνεται κυρίως με απάθεια και άρση αναστολών. Οι **Zamboni et al.** (2008) μελέτησαν με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 62 ασθενείς με αυτήν τη μορφή άνοιας, και παρατήρησαν ότι η **βαρύτητα της άρσης αναστολών** συσχετιζόταν θετικά με **ατροφία του δεξιού** επικλινή πυρήνα και ορισμένων κροταφικών μεταιχμιακών δομών του δεξιού ημισφαιρίου<sup>46</sup>.

### 2.9 Нарκοληψία

Η ναρκοληψία-καταπληξία (narcolepsy-cataplexy), μια μείζων διαταραχή ύπνου, οφείλεται στην καταστροφή νευρώνων του υποθαλάμου που περιέχουν ορεξίνες (orexins) και συνοδεύεται από συ-

ναισθηματικές διαταραχές<sup>47</sup>. Οι **Ponz et al.** (2010) χρησιμοποίησαν λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου από 12 ναρκοληπτικούς ασθενείς για να εξετάσουν το κατά πόσον παρουσιάζουν παθολογική εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια διαδικασιών ανταμοιβής. Παρατήρησαν ότι η δραστηριότητα του κοιλιακού ραβδωτού σώματος ήταν **μειωμένη** όταν οι ασθενείς κέρδιζαν κάτι. Επίσης βρήκαν ότι η δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα και στον κοιλιακό-έσω προμετωπιαίο φλοιό **σχετιζόταν με τη διάρκεια της νόσου**. Με βάση τα ευρήματά τους πρότειναν ότι ένα εναλλακτικό νευρικό κύκλωμα θα μπορούσε να διαμορφώνεται με την πάροδο του χρόνου, το οποίο να ελέγχει τις συναισθηματικές αποκρίσεις στις συναισθηματικές προκλήσεις και να αντισταθμίζει την απουσία επίδρασης των κοιλιακών περιοχών του μεσεγκεφάλου<sup>47</sup>.

### 2.10 Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία

Η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 17 (Spinocerebellar Ataxia 17) είναι μια σπάνια γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από παρεγκεφαλιδικά, εξωπυραμιδικά, πυραμιδικά και ψυχιατρικά συμπτώματα. Οι **Lasek et al.** (2006) μελέτησαν απεικονιστικά τους εγκεφάλους 12 ασθενών με αυτήν τη νόσο και ισάριθμων υγιών ατόμων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Παρατήρησαν μια στατιστικώς πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της βραχείας εξέτασης νοτικής κατάστασης (Mini-Mental State Examination, MMSE) και της **ατροφίας** του επικλινή πυρήνα. Η τελευταία είναι πιθανότατα υπεύθυνη για τα κυρίαρχα **ψυχιατρικά συμπτώματα** της νόσου<sup>48</sup>.

## 3. Συμπεράσματα

Ο επικλινή πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, το ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, παίζει έναν τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές. Η ντοπαμίνη είναι ένας κύριος νευροδιαβιβαστής στον επικλινή και ο πυρήνας αυτός θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης. Εμπλέκεται σε αρκετές νοτικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληλάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Εμπλέκεται επίσης σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η επιληψία, η χορεία του Huntington και η νόσος του Alzheimer.

## Βιβλιογραφία

1. Nolte J. and Angevine J.B. Jr. (eds) The Human

- Brain in Photographs and Diagrams, 3rd Edition, Mosby (Elsevier), Philadelphia, 2007.
2. Neto L.L., Oliveira E., Correia F., Ferreira A.G., The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 11(1): 13-22, 2008.
  3. Herrero M.T., Barcia C., Navarro J.M., Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18(8): 386-404, 2002.
  4. Sturm V., Lenartz D., Koulousakis A., Treuer H., Herholz K., Klein J.C., et al., The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26(4): 293-9, 2003.
  5. Meredith G.E., Pattiselman A., Groenewegen H.J., Haber S.N., Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol* 365(4): 628-39, 1996.
  6. Fernández-Espejo E., [How does the nucleus accumbens function?]. *Rev Neurol* 30(9): 845-9, 2000.
  7. Salamone J.D., Correa M., Farrar A., Mingote S.M., Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 191(3): 461-82, 2007.
  8. Kandel E.R., Διαταραχές της Σκέψης και της Βούλησης: Σχιζοφρένεια. Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών, τόμος III (4η Αγγλική έκδοση). Συντάκτες, Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006, σελ. 1589-616.
  9. Barrot M., Olivier J.D.A., Perroti L.I., DiLeone R.J., Berton O., Eisch A.J., et al., CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioural responses to emotional stimuli. *PNAS* 99(17): 11435-40, 2002.
  10. Cami J. and Farre M., Drug addiction. *N Engl J Med* 349(10): 975-86, 2003.
  11. Everitt B.J. and Wolf M.E., Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 22(9): 3312-20, 2002.
  12. Zahm D.S., Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877: 113-28, 1999.
  13. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A., The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res* 32(1-2): 213-23, 1998.
  14. Sutoo D. and Akiyama K., Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* 13(1): 1-14, 2003.
  15. Leung L.S., Ma J., McLachlan R.S., Behaviours induced or disrupted by complex partial seizures. *Neurosci Biobehav Rev* 24(7): 763-75, 2000.
  16. Guoxi T., The action of the visceronociceptive neurons in the posterior group of thalamic nuclei: possible mechanism of acupuncture analgesia on visceral pain. *Kitasato Arch Exp Med* 64(1): 43-55, 1991.
  17. Wu M.T., Hsieh J.C., Xiong J., Yang C.F., Pan H.B., Chen Y.C., et al., Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience. *Radiology* 212(1): 133-41, 1999.
  18. Becerra L. and Borsook D., Signal valence in the nucleus accumbens to pain onset and offset. *Eur J Pain* 12(7): 866-9, 2008.
  19. Voon V., Fernagut P.-O., Wickens J., Baunez C., Rodriguez M., Pavon N., et al., Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 8(12): 1140-9, 2009.
  20. Chaudhuri K.R. and Schapira A.H.V., Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8(5): 464-74, 2009.
  21. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C., Kosel M., Brodesser D., Axmacher N., et al., Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33(2): 368-77, 2008.
  22. Paul R.H., Brickman A.M., Navia B., Hinkin C., Malloy P.F., Jefferson A.L., et al., Apathy is associated with volume of the nucleus accumbens in patients infected with HIV. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17(2): 167-71, 2005.
  23. Goldstein M., Lieberman A., Pearson J., Relatively high levels of dopamine in nucleus accumbens of levodopa treated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 54(1-2): 129-34, 1982.
  24. Elsworth J.D., Taylor J.R., Sladek J.R. Jr., Collier T.J., Redmond D.E. Jr., Roth R.H., Striatal dopaminergic correlates of stable parkinsonism and degree of recovery in old-world primates one year after MPTP treatment. *Neuroscience* 95(2): 399-408, 2000.
  25. Hurley M.J., Mash D.C., Jenner P., Dopamine D(1) receptor expression in human basal ganglia and changes in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 87(2): 271-9, 2001.
  26. Eggers C., Hilker R., Burghaus L., Schumacher B., Heiss W.D., High resolution positron emission tomography demonstrates basal ganglia dysfunction in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 276(1-2): 27-30, 2009.
  27. Mavridis I., Boviatsis E., Anagnostopoulou S., The human nucleus accumbens suffers parkinsonism-related shrinkage: a novel finding. *Surg Radiol Anat* 33(7): 595-9, 2011.
  28. Cools R., Lewis S.J.G., Clark L., Barker R.A., Robbins T.W., L-dopa disrupts activity in the

- nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 32(1): 180-9, 2007.
29. Ikemoto K., [Human striatal D-neurons and their significance]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 22(4): 131-5, 2002.
30. Tong J., Hornykiewicz O., Kish S.J., Inverse relationship between brain noradrenaline level and dopamine loss in Parkinson disease. A possible neuroprotective role for noradrenaline. *Arch Neurol* 63(12): 1724-8, 2006.
31. Bots G.T. and Bruyn G.W., Neuropathological changes of the nucleus accumbens in Huntington's chorea. *Acta Neuropathol* 55(1): 21-2, 1981.
32. Roos R.A., Bots G.T., Hermans J., Neuronal nuclear membrane indentation and astrocyte/neuron ratio in Huntington's disease. A quantitative electron microscopic study. *J Hirnforsch* 26(6): 689-93, 1985.
33. Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O., Elevated serotonin and reduced dopamine in subregionally divided Huntington's disease striatum. *Ann Neurol* 22(3): 386-9, 1987.
34. Beal M.F., Bird E.D., Langlais P.J., Martin J.B., Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. *Neurology* 34(5): 663-6, 1984.
35. Beal M.F., Mazurek M.F., Ellison D.W., Swartz K.J., McGarvey U., Bird E.D., et al., Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in pathologically graded cases of Huntington's disease. *Ann Neurol* 23(6): 562-9, 1988.
36. de la Monte S.M., Vonsattel J.P., Richardson E.P. Jr., Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 47(5): 516-25, 1988.
37. Fennema-Notestine C., Archibald S.L., Jacobson M.W., Corey-Bloom J., Paulsen J.S., Peavy G.M., et al., In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 63(6): 989-95, 2004.
38. de Jong L.W., Ferrarini L., van der Grond J., Milles J.R., Reiber J.H., Westendorp R.G., et al., Shape abnormalities of the striatum in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 23(1): 49-59, 2011.
39. Shibuya M., Arita N., Yamamoto Y.L., Regional differences in local cerebral blood flow (LCBF) and glucose utilization (LCGU) in the basal ganglia after occlusion of the middle cerebral artery in rats. *J Neural Transm* 68(3-4): 271-87, 1987.
40. Martin L.J., Brambrink A., Koehler R.C., Traystman R.J., Primary sensory and forebrain motor systems in the newborn brain are preferentially damaged by hypoxia-ischemia. *J Comp Neurol* 377(2): 262-85, 1997.
41. Goldenberg G., Schuri U., Grömminger O., Arnold U., Basal forebrain amnesia: does the nucleus accumbens contribute to human memory? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(2): 163-8, 1999.
42. Yasuda T., Shigematsu J., Tobimatsu S., Takahashi S., Kato M., Persistent hypertension does not alter the cerebral blood flow and glucose utilization in young-adult Dahl salt-sensitive rats. *J Neurol Sci* 197(1-2): 19-26, 2002.
43. Morreale V.M., Herman B.H., Der-Minassian V., Palkovits M., Klubes P., Perry D., et al., A brain-tumor model utilizing stereotactic implantation of a permanent cannula. *J Neurosurg* 78(6): 959-65, 1993.
44. Rizvi T.A., Akunuru S., de Courten-Myers G., Switzer R.C. 3rd, Nordlund M.L., Ratner N., Region-specific astrogliosis in brains of mice heterozygous for mutations in the neurofibromatosis type 1 (Nf1) tumor suppressor. *Brain Res* 816(1): 111-23, 1999.
45. Mizuguchi M., Takashima S., Yamanouchi H., Nakazato Y., Mitani H., Hino O., Novel cerebral lesions in the Eker rat model of tuberous sclerosis: cortical tuber and anaplastic ganglioglioma. *J Neuropathol Exp Neurol* 59(3): 188-96, 2000.
46. Zamboni G., Huey E.D., Krueger F., Nichelli P.F., Grafman J., Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology* 71(10): 736-742, 2008.
47. Ponz A., Khatami R., Poryazova R., Werth E., Boesiger P., Bassetti C.L., et al., Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 67(2): 190-200, 2010.
48. Lasek K., Lencer R., Gaser C., Hagenah J., Walter U., Wolters A., et al., Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 129(Pt 9): 2341-52, 2006.

## Η επιληπτική κατάσταση (Status Epilepticus) στο τμήμα επειγόντων: Αναδρομική μελέτη στο ΓΝΑ «Ευαγγελισμός»

Ζησιμοπούλου Βάσω<sup>[1]</sup>, Βερεντζιώτη Αναστασία<sup>[1]</sup>, Σιατούνη Άννα<sup>[2]</sup>, Πολίτης Άγγελος<sup>[3]</sup>, Αγγελιδάκης Παναγιώτης<sup>[1]</sup>, Καρακάλλος Δημήτριος<sup>[1]</sup>, Ταβερναράκης Αντώνιος<sup>[1]</sup>, Γκατζώνης Στυλιανός<sup>[2]</sup>

1. Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»
2. Μονάδα Χειρουργικής Θεραπείας της Επιληψίας, Νευροχειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»
3. Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιά

### Περίληψη

Μελετήθηκαν αναδρομικά τα στοιχεία των ασθενών με επιληπτική κατάσταση ή status epilepticus (SE) οι οποίοι διακομίστηκαν στο ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» κατά τη διάρκεια της γενικής εφημερίας για το διάστημα μεταξύ 1ης Ιουνίου 2010 έως και 30ης Μαΐου 2012. Εκτιμήθηκαν δημογραφικά δεδομένα, θεραπεία και έκβαση. Συνοδικά συγκεντρώθηκαν 73 περιστατικά με SE. Η μέση ηλικία ήταν 55,1 έτη (εύρος 16-92 έτη). Η αιτιολογία ήταν οξεία σε 37 ασθενείς, χρόνια σε 24 και ιδιοπαθής σε 12. Η πλέον σοβαρή μορφή του SE, αυτή των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών (είτε από την εγκατάσταση του είτε στην εξέλιξη του) αναγνωρίστηκε σε 46 ασθενείς, παρέμεινε εστιακό σε 25 ενώ 2 διαγνώστηκαν με εστιακό SE χωρίς σπασμούς (NCSE). Εξ αυτών 44 ασθενείς δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής με αντιεπιληπτική αγωγή. Η αντιμετώπιση τους περιελάμβανε τις βενζοδιαζεπίνες ως αντιεπιληπτική αγωγή πρώτης γραμμής στο 82% των ασθενών, ενώ νοσηλεία σε ΜΕΘ απαιτήθηκε σε 27 ασθενείς. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν 8 μέρες (εύρος 1-237 μέρες). Όσον αφορά την γενική τελική έκβαση το ποσοστό βελτίωσης και επιβίωσης των ασθενών ήταν 73%, ενώ η θνητότητα 27%.

**Λέξεις κλειδιά:** επιληπτική κατάσταση, status epilepticus, ΤΕΠ, επιληψία

## Status Epilepticus in emergency department: Retrospective analysis from the general community hospital “Evangelismos”

Zisimopoulou V. <sup>[1]</sup>, Verentzioti A. <sup>[1]</sup>, Siatouni A. <sup>[2]</sup>, Politis A. <sup>[3]</sup>, Aggelidakis P. <sup>[1]</sup>, Karakalos D. <sup>[1]</sup>, Tavernarakis A. <sup>[1]</sup>, Gatzonis S. <sup>[2]</sup>

1. Department of Neurology, “Evangelismos” Hospital, Athens, Greece
2. Epilepsy Outpatient Clinic, Neurosurgery Department, “Evangelismos” Hospital, Athens, Greece
3. Department of Statistics and Insurance science, University of Piraeus

### Abstract

We retrospectively identified patients from a large community hospital in Athens who had been diagnosed with status epilepticus (SE) at emergency department (ED) between 1<sup>st</sup> June 2010 and 30<sup>th</sup> May 2012. Their data were reviewed according to sociodemographic variables, treatment and outcome. Seventy-three patients with SE with a median age of 55.1 years (range 16-92) were included in the study. The etiology was acute symptomatic in 37 patients, remote symptomatic in 24 and idiopathic in 12 of them. Forty-six patients were presented with primary or secondary generalized convulsive SE, 25 patients remained in partial SE and 2 were diagnosed with non-convulsive SE (NCSE). Twenty nine patients were treated with anticonvulsant drugs (AED) before SE onset. At ED the first time treatment was benzodiazepines in 82% of patients. ICU admission was necessary for 27 patients. Median time of hospitalization was 8 days (range 1-237 d). General outcome was good with over 70% survival.

**Key words:** status epilepticus, emergency department, outcome, epilepsy



**Εισαγωγή**

Η επιληπτική κατάσταση ή status epilepticus (SE), είναι μία σχετικά συχνή και ταυτόχρονα εξαιρετικά σοβαρή και επείγουσα κατάσταση, που σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Έχει προταθεί ότι του φαινομένου υπόκειται η αδυναμία των αντιρροπιστικών μηχανισμών του εγκεφάλου να διακόψουν μια τυπική επιληπτική κρίση [1].

Το θέμα του ορισμού του SE είναι ρευστό στη βιβλιογραφία κυρίως λόγω της φαινομενολογικής του ακόμη προσέγγισης. Αρχίζοντας από τον παλαιότερο ορισμό, που ορίζει ως επιληπτική κατάσταση την επιληπτική κρίση διάρκειας μεγαλύτερης των 30 λεπτών ή δύο ή περισσότερες κρίσεις μεταξύ των οποίων ο ασθενής δεν ανακτά συνείδηση, καταλήγουμε στον πρόσφατα προταθέντα ορισμό, που χαρακτηρίζει το SE ως κρίσεις διάρκειας μεγαλύτερης των 5 λεπτών ή δύο ή περισσότερες κρίσεις μεταξύ των οποίων ο ασθενής δεν ανακτά συνείδηση. Μείζονος σημασίας αποτελεί εξάλλου και ο καθορισμός του ανθεκτικού SE (Refractory SE - RSE), όταν δηλαδή η επιληπτική δραστηριότητα συνεχίζεται παρά τη χορήγηση πρώτης γραμμής ΑΕΦ, ενώ ως υπερανθεκτικό SE θεωρείται η ανάγκη διασωλήνωσης και γενικής αναισθησίας. [2,3]

Όσον αφορά την κατάταξη του SE ο πλέον λειτουργικός και κλινικά σημαντικός διαχωρισμός στηρίζεται στις εξής διακρίσεις:

- 1) σε εστιακό και γενικευμένο SE καθώς και
- 2) σε SE με σπασμούς (Convulsive Status Epilepticus - CSE) και χωρίς σπασμούς (Non Convulsive Status Epilepticus - NCSE).

Με βάση τα ως άνω διακρίνονται τέσσερις βασικές μορφές SE (Πίνακας 1).

Σύμφωνα με την μεγαλύτερη και καλύτερα σχεδιασμένη επιδημιολογική μελέτη (Richmond, Virginia) η συχνότητα του SE στο γενικό πληθυσμό είναι 50 ανά έτος ανά 100.000 πληθυσμό, εμφανίζει συγκεκριμένη ηλικιακή κατανομή και συνολική θνητότητα 22% για τους ενήλικες [4].

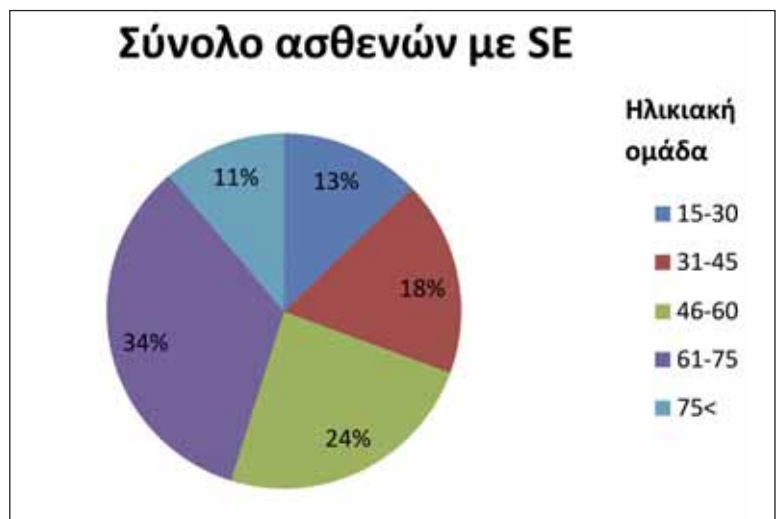
Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα για το SE και για το λόγο αυτό ξεκίνησε ο σχεδιασμός μια πολυεπίπεδης προσπάθειας άντλησης επιδημιολογικών δεδομένων (θέμα που λόγω της ιδιαιτερότητας του θα έπρεπε να έχει ήδη εξαντληθεί κατά τη γνώμη μας από την πολιτεία, κοινωνικούς ή επιστημονικούς φορείς).

Σαν πρώτο βήμα έγινε μια σκιαγράφηση του τι έχει γίνει τα προηγούμενα χρόνια, μέσω μιας αναδρομικής μελέτης των περιστατικών SE που διακομίστηκαν στο Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» σε διάστημα 2 ετών.

**Μέθοδος:**

Έγινε αναδρομική μελέτη των δεδομένων των ασθενών που προσήλθαν ή διακομίστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών κατά τη διάρκεια της Γενικής Εφημερίας του Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» μεταξύ Ιουνίου 2010 και Μαΐου 2012. Χρησιμοποιήθηκαν τα βιβλία καταγραφής επειγόντων των ΤΕΠ/Νευρολογικού Ιατρείου, καθώς και το ηλεκτρονικό αρχείο του νοσοκομείου για τη χρονική περίοδο 1/6/2010 έως 31/5/2012. Μελετήθηκαν τα διαθέσιμα στοιχεία των ασθενών και καταγράφηκαν τα εξής: φύλο, ηλικία, τόπος διαμονής, είδος SE, ΑΕΦ στο ΤΕΠ, ΑΕΦ που πιθανόν λάμβανε ο ασθενής, η ανάγκη υποστήριξης αναπνευστικής λειτουργίας, αιτία SE, διαγνωστικές εξετάσεις (ΟΝΠ, απεικόνιση εγκεφάλου, ΗΕΓ), χρόνος νοσηλείας, αιτιολογία SE, ΑΕΦ επί εξιτηρίου και έκβαση της νοσηλείας. Οι παράμετροι που εκτιμήθηκαν ήταν ο αριθμός των περιστατικών, η αιτιολογία και ο τύπος SE, η τελική έκβαση, η ηλικία, το φύλο και η θεραπεία εξόδου. Για τη διάγνωση χρησιμοποιήθηκαν οι προτάσεις των Lowenstein DH και συν. δηλαδή ορίζεται το SE ως κρίσεις διάρκειας μεγαλύτερης των 5 λεπτών ή δύο ή περισσότερες κρίσεις μεταξύ των οποίων ο ασθενής δεν ανακτά συνεί-

**Διάγραμμα 1: Ηλικιακή κατανομή ασθενών με SE**



**Πίνακας 1. Κατάταξη των μορφών του SE**

ΜΟΡΦΕΣ SE	Εστιακό SE	Γενικευμένο SE
Με σπασμούς	Απλή εστιακό με κινητικές εκδηλώσεις Σύνπλοκο Εστιακό με κινητικές εκδηλώσεις	SE με γενικευμένους σπασμούς (τονικό, ατονικό, μυοκλονικό, τονικοκλονικό)
Χωρίς σπασμούς	Εστιακό SE χωρίς κινητικές εκδηλώσεις	Αφαιρετικό SE

δση [1]. Οι περιπτώσεις εκείνες που εκδήλωναν κλινικό φαινόμενο SE, αλλά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά, εργαστηριακά και κλινικά διαπιστώθηκε ότι επρόκειτο για μη επιληπτικές κρίσεις (και κυρίως ψευδοκρίσεις) δεν συμπεριλήφθησαν στην μελέτη.

#### Αποτελέσματα:

Συνολικά μελετήθηκαν 73 περιστατικά με SE, σε 71 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο ΤΕΠ

#### Ηλικία

Η μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών ήταν 55,1 έτη. Οι ηλικίες κυμαίνονταν από 16 – 92 έτη. Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή των ασθενών κατά ηλικιακή ομάδα (**διάγραμμα 1**). Ασθενείς κάτω των 16 ετών σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία παραπέμπονται και νοσηλεύονται σε Παιδιατρικά Νοσοκομεία.

#### Φύλο

Παρατηρείται ισοκατανομή μεταξύ των ασθενών με SE ως προς το φύλο με 35 άνδρες ασθενείς (46%), το οποίο επεκτείνεται και στην τελική έκβαση (**διάγραμμα 2**). Επίσης, δεν φαίνεται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία μεταξύ των 2 φύλων.

#### Αιτιολογία SE

Η διάκριση των αιτιών έγινε σε 3 μεγάλες κατηγορίες σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Hauser [4,5]:

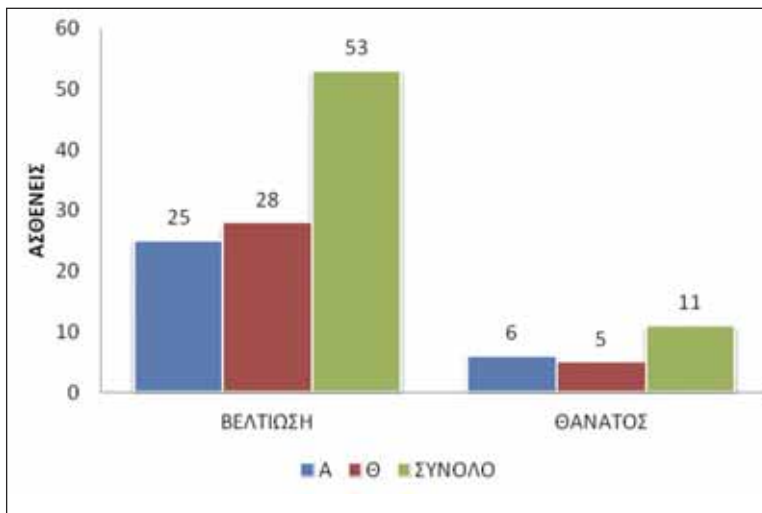
Α) Οξείες: Σ' αυτές περιλαμβάνονται ανοξία, υποξία, ΑΕΕ, ροίμωξη με εμπύρετο χωρίς συμμετοχή του ΚΝΣ, ροίμωξη ΚΝΣ οποιασδήποτε αιτιολογίας, μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, χαμηλά επίπεδα ΑΕΦ, φαρμακευτική τοξίκωση οξείας εγκατάστασης, κατάχρηση αλκοόλ/ στέρση αλκοόλ, ΚΕΚ, όγκος ΚΝΣ πρωτοδιαγνωσθείς.

Β) Χρόνιες: Χωρίς οξεία αιτία SE, αλλά με προηγούμενο ιστορικό προσβολής του ΚΝΣ, όπως ΑΕΕ, ροίμωξη ΚΝΣ, συγγενείς βλάβες ΚΝΣ, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, ΚΕΚ, όγκοι ΚΝΣ.

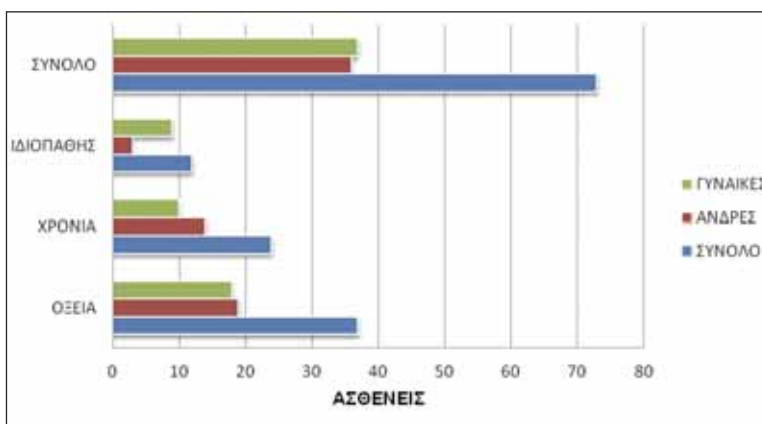
Γ) Ιδιοπαθείς.

Στη γενική ταξινόμηση (**Διάγραμμα 3**) φαίνεται πως άνδρες και γυναίκες παρουσιάζουν τα ίδια ποσοστά όσον αφορά τις οξείες και τις χρόνιες αιτιολογίες SE ( $p=0.159$ ). Η επιμέρους αναλυτική ταξινόμηση όσον αφορά τις οξείες αιτιολογίες για το SE φαίνεται στον **Πίνακα 4**.

**Διάγραμμα 2: Έκβαση SE**



**Διάγραμμα 3. Αιτιολογία SE**



**Πίνακας 2. SE: Επιδημιολογικά δεδομένα**

Μεταβλητή		Σύνολο περιστατικών (N=73)
Ηλικία	Μέσος όρος/ στ. απόκλιση	55,10/ +/- 18,12
	Μέση τιμή/ εύρος	55,5 (16-92)
Φύλο	Άρρεν	35 (46%)
Αιτιολογία	Οξεία	37 (51%)
	Χρόνια	24 (33%)
	Ιδιοπαθής	12 (16%)
Είδος SE	Grand mal	46 (63%)
	Εστιακή	25 (34%)
	NCSE	2 (3%)
ΑΕΦ προ SE	Όχι	44 (60%)
ΜΕΘ νοσηλεία	Ναι	27 (37%)
Μέρες νοσηλείας	Μέσος όρος/ στ. απόκλιση	15,61/ +/-29,49
	Μέση τιμή/ εύρος	8 (1-237)
	Τάση	6
Έκβαση	Βελτίωση	53 (73%)

ΑΕΦ= Αντεπιληπτικά φάρμακα,  
ΜΕΘ= Μονάδα Εντατικής Θεραπείας



Όσον αφορά το ηλικιακό εύρος και την αιτιολογία, ο στατιστικός έλεγχος δείχνει απουσία συσχέτισης μεταξύ τους ( $p=0.356$ ). Πιθανότατα όμως λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών, η μελέτη να μην έχει επαρκή ισχύ για την ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών για τις συγκεκριμένες μεταβλητές.

**Είδος SE**

Από το σύνολο των ασθενών οι 58 παρουσίασαν γενικευμένο SE είτε από την αρχή, είτε ως δευτερογενή γενίκευση μετά από εστιακές κρίσεις (Πίνακας 2). Από αυτούς οι 26 είχαν προηγούμενο γνωστό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, ενώ οι 22 όχι. Όλοι οι ασθενείς με προηγούμενο γνωστό ιστορικό επιληψίας βελτιώθηκαν, ενώ από αυτούς χωρίς ιστορικό, 11 απεβίωσαν (50%). (Διάγραμμα 4.)

**Έκβαση**

Η τελική έκβαση του SE απεικονίζεται στο **Διάγραμμα 2** με συνολικό ποσοστό θανάτου 27%. Στο **Διάγραμμα 5** φαίνεται ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη και ο συσχετισμός με το ΑΕΦ 1<sup>ης</sup> γραμμής που έλαβαν στο ΤΕΠ. Η βενζοδιαζεπίνη, που είναι το ΑΕΦ εκλογής στο SE, δόθηκε ως αρχική θεραπεία σε 60 ασθενείς. Σε 8 ασθενείς έγινε φόρτιση με βαλπροϊκό, καθώς λάμβαναν ήδη αυτή την αγωγή και είτε δε ρυθμιζόνταν σωστά, είτε δε συμμορφώνονταν με την αγωγή. Σε 3 ασθενείς έγινε φόρτιση με φαινυτοΐνη για τους ίδιους προαναφερθέντες λόγους. Από τους ασθενείς που έλαβαν βενζοδιαζεπίνη 43 συνολικά παρουσίασαν βελτίωση, ενώ 17 απεβίωσαν. Από τους ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό 7 παρουσίασαν βελτίωση, ενώ ένας απεβίωσε - αφού βελτιώθηκε για το SE - από αιτία μη συνδεδεμένη με το SE (μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα). Οι

περισσότεροι θάνατοι (N=11) αφορούσαν τους ασθενείς άνω των 61 ετών ( $p=0.026$ ), καθώς και τους πάσχοντες από οξεία συμβάματα (N=11) ( $p=0.045$ ) (**Διάγραμμα 6**). Ο μέσος όρος χρόνου νοσηλείας ήταν

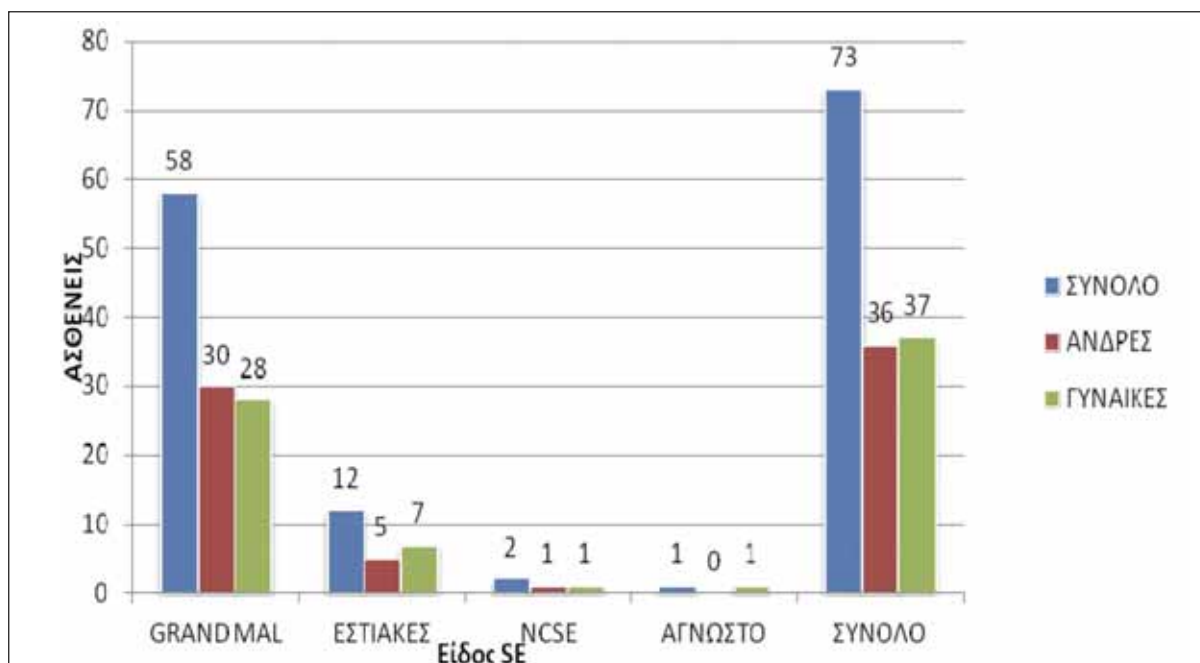
**Πίνακας 4. Επιμέρους κατηγορίες οξέων αιτιών SE**

Οξεία αιτιολογία SE	Αριθμός Ασθενών
ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΕΦ	11
ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	7
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΧΕΣ	6
ΑΕΕ	5
ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ	4
ΧΩΡΟΚΑΤΑΚΤΗΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ	2
ΕΚΛΑΜΨΙΑ	1
ΑΝΟΞΑΙΜΙΑ	1
ΣΥΝΟΛΟ	37

**Πίνακας 3. Ηλικιακές ομάδες ασθενών με SE**

Ηλικιακή ομάδα	Σύνολο ασθενών με SE
A 15-30	8 (A=3, Θ=6)
B 31-45	11 (A=5, Θ=6)
Γ 46-60	15 (A=8, Θ=7)
Δ 61-75	21 (A=11, Θ=10)
E 75<	7 (A=5, Θ=2)

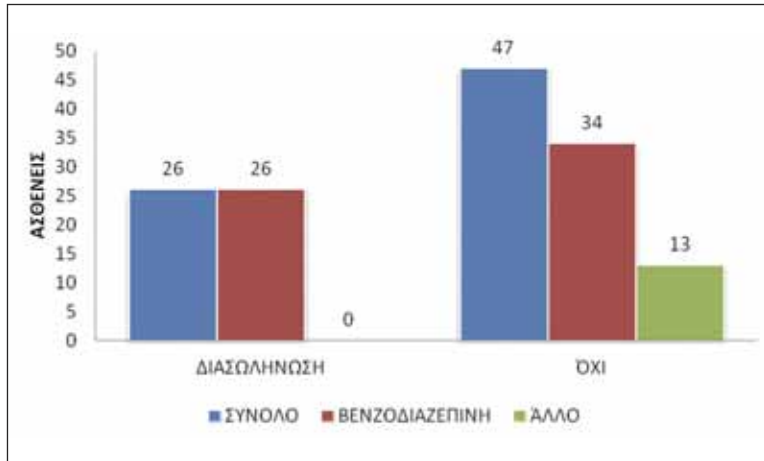
**Διάγραμμα 4. Είδος SE**



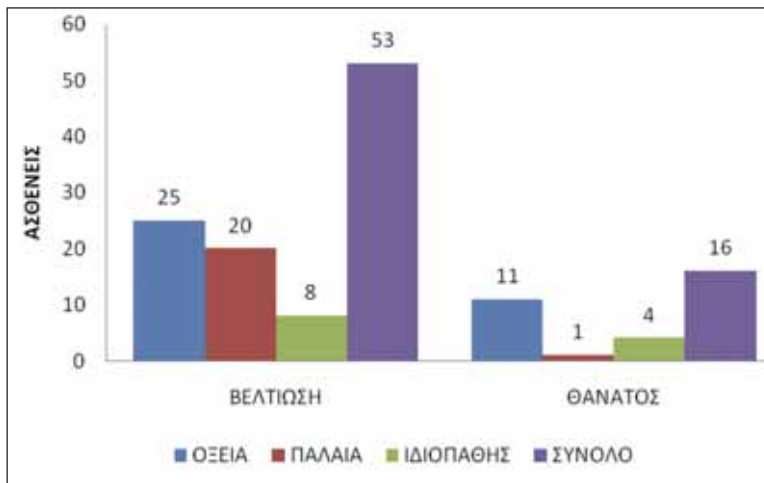
15 μέρες (Πίνακας 2), κυρίως λόγω της παρουσίας δύο περιστατικών με ακραίες τιμές νοσηλείας (1 μέρα και 237 μέρες), ενώ η τιμή που εμφανίζεται συχνότερα είναι οι 6 μέρες, γεγονός που συνάδει με την κλι-

νική εμπειρία. Το βαλπροϊκό, η φαινυτοΐνη και η λεβετιρακετάμη ήταν τα συνηθέστερα συνταγογραφούμενα ΑΕΦ που χρησιμοποιήθηκαν για θεραπεία εξόδου, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα ΑΕΦ. (Διάγραμμα 7)

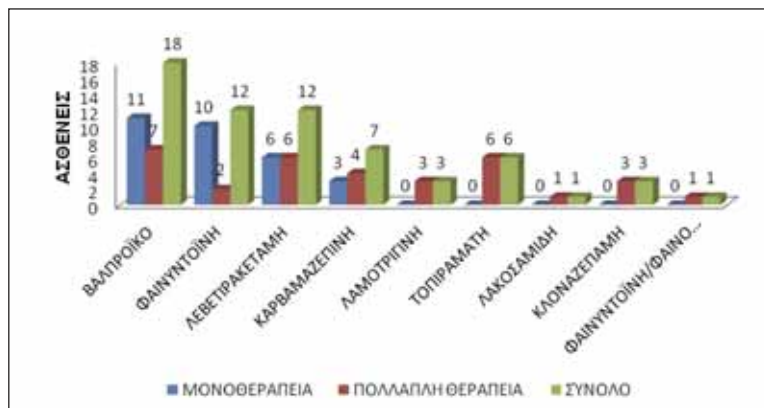
**Διάγραμμα 5. Έκβαση SE στους ασθενείς που έλαβαν βενζοδιαζεπίνη ως ΑΕΦ 1ης γραμμής**



**Διάγραμμα 6. Τελική έκβαση ανά αιτία SE**



**Διάγραμμα 7. ΑΕΦ εξιτηρίου**



**Συζήτηση**

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με SE0 διακομίσθηκε από ασθενοφόρα του ΕΚΑΒ. Αυτό δίνει τη δυνατότητα για πιθανή εφαρμογή προνοσοκομειακών θεραπειών για τις οποίες υπάρχουν πλέον ισχυρές ενδείξεις ότι τροποποιούν θετικά την τελική έκβαση (πχ μιδαζολάμη απορροφούμενη από το στοματικό βλενογόνο) [6,7]. Το ενδεχόμενο αυτό οφείλει να εξετασθεί τόσο από το ΕΚΑΒ όσο και την Νευρολογική Εταιρεία για την έκδοση σχετικής οδηγίας.

Από την παρούσα έρευνα προκύπτει πως η μέση ηλικία των πασχόντων από SE είναι τα 55,1 έτη. Σε παρόμοιες επιδημιολογικές έρευνες [7-15], φαίνεται πως το SE είναι άμεσα σχετιζόμενο με την ηλικία και η συχνότητα εμφάνισης αυξάνει γραμμικά με αυτή. Σε μελέτη που έγινε σε γενικό νοσοκομείο της Γερμανίας [8], η μέση ηλικία προσδιορίζεται στα 69 έτη και παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται σε μελέτες στην Ελβετία [13,14] και στην Τουρκία [15]. Στο San Francisco [12] η μέση τιμή υπολογίζεται κατά 15 έτη μικρότερη. Οι διαφορές αυτές πιθανότατα εξηγούνται λόγω της διαφορετικής σύνθεσης του πληθυσμού έρευνας.

Περίπου το 60% των ασθενών δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό και δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για επιληπτικές κρίσεις. Επίσης το 50% των ασθενών διαγνώσθηκαν με οξεία αιτιολογία SE. Το αντίστοιχο ποσοστό στην Ελβετία και στην Τουρκία [14,15] υπολογίστηκαν στο 60%, ενώ στο San Francisco [12] είναι ακόμη μεγαλύτερο. Αντίθετα στη γερμανική μελέτη [8] δίνεται ποσοστό μόλις 17%, αλλά χαρακτηρίζονται ως «χρόνιες-υποξείες» αιτιολογίες SE, που χαρακτηρίζονται ως οξείες στις άλλες μελέτες.

Όσον αφορά το είδος του SE υπολογίζεται ότι το 63% αφορά το Γενικευμένο Τονικοκλονικό Status είτε από την έναρξη, είτε στη συνέχεια μετά από δευτεροπαθή γενίκευση, ενώ το 34% αφορά SE εστιακών και μόνον κρίσεων. Αντίστοιχα ποσοστά αναφέρονται και στην μελέτη στο Richmond, Virginia [3].

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την συντριπτική πλειοψηφία ήταν η μονοθεραπεία με βενζοδιαζεπίνη. Η θεραπεία δεύτερης γραμμής περιλαμβάνει τη χορήγηση φαινυτοΐνης και βαλπροϊκού κατά την κρίση του εφημερεύοντος ιατρού.

Σε 46 συνολικά ασθενείς (ποσοστό 63% περίπου) διακόπηκε το SE μετά τη φαρμακευτική αγωγή πρώτης ή δεύτερης γραμμής και δεν απαιτήθηκε καταστολή με καρδιοαναπνευστική υποστήριξη. Το υπόλοιπο 37% νοσηλεύτηκε σε ΜΕΘ. Στη Γερμανία [10] τα αντίστοιχα ποσοστά ανθεκτικού SE με νοσηλεία σε ΜΕΘ ήταν 10%, στην Ελβετία 30% [14] και στην Τουρκία [15] μεγαλύτερο από 40%. Να σημειωθεί ότι στην

γερμανική μελέτη εξαιρέθηκαν από τα ποσοστά των νοσηλευθέντων στη ΜΕΘ όσοι είχαν ως αιτιολογία την υποξία/ανοξία, γεγονός που ερμηνεύει εν μέρει τη μεγάλη διαφορά των ποσοστών.

Η τελική έκβαση εμφανίζει ποσοστά βελτίωσης και επιβίωσης των ασθενών πάνω από 70% (ποσοστό θανάτου 27%). Η μέση τιμή χρόνου νοσηλείας ήταν οι 8 μέρες, ενώ η επικρατούσα τιμή με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ήταν οι 6 μέρες.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς καθώς πρόκειται για αναδρομική ανάλυση και κατά συνέπεια υπάρχουν συστηματικά σφάλματα στη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων. Επίσης, στο ΤΕΠ είναι δύσκολη η καταγραφή όλων των επιμέρους ενεργειών από τους ιατρούς τόσο λόγω της επείγουσας φύσης του SE, όσο και λόγω του τεράστιου φόρτου εργασίας που καλείται το προσωπικό να διεκπαιρέψει, τοποθετώντας σε δεύτερη μοίρα την πλήρη καταγραφή των επιμέρους στοιχείων.

Η μη δυνατότητα επιτέλεσης ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος κατά τη διάρκεια της εφημερίας πιθανότατα έχει οδηγήσει στην διαφυγή ορισμένων περιπτώσεων με SE χωρίς σπασμούς (non convulsive SE), ακόμη και όταν υπάρχει κλινική υποψία. Αυτό έχει σαν πιθανή συνέπεια με τη σειρά του, μειωμένο συνολικό αριθμό περιπτώσεων και αυξημένη σχετική επίπτωση των βαρέων περιστατικών, δηλαδή αυτών με γενικευμένο τονικοκλονικό SE, που έχουν και χειρότερη πρόγνωση. Ταυτόχρονα, αποτελεί ίσως και μια από τις πιθανές ερμηνείες των διαφορών στη θνητότητα μεταξύ της παρούσας μελέτης και αυτών από την Δυτική Ευρώπη.

Το θετικό σημείο της μελέτης είναι ότι ο «Ευαγγελισμός» ως τριτοβάθμιο νοσοκομείο έχει δυνατότητα απορρόφησης όλων των SE την ημέρα της εφημερίας και κατά συνέπεια θα μπορούσε να δώσει αρκετά ακριβή στοιχεία σχετικά με την επίπτωση στον γενικό πληθυσμό.

### Συμπέρασμα

Από τα δεδομένα μας προκύπτει ότι το SE είναι επειγουσα κατάσταση, που απαιτεί σε ποσοστό 37% διασωλήνωση και νοσηλεία στη ΜΕΘ, ενώ είναι δυνητικά θανατηφόρο σε ποσοστό 27%. Βέβαια, αν αντιμετωπισθεί δεν καθιλώνει τον ασθενή στο νοσοκομείο και η επανένταξή του είναι σύντομη, με συχνότερο χρόνο νοσηλείας τις 6 μέρες.

Τέλος, από όλα τα ανωτέρω συνάγεται η ανάγκη για διενέργεια προοπτικών μελετών, με αποτελεσματικότερο σχεδιασμό, που να βελτιώνουν την ποιότητα των συλλεγόμενων πληροφοριών, ώστε να προκύψουν ακριβέστερα και με καλύτερη ανταπόκριση στον ελληνικό πληθυσμό, αποτελέσματα.

### Βιβλιογραφία:

1. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to

revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–22.

2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489–501
3. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. Apr 1996;46(4):102
4. Hauser WA. Status epilepticus: frequency, etiology and neurological sequela. *Adv Neurol*. 1983;34:3-14
5. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiology considerations. *Neurology* 1990;40 (suppl 2):9-12.
6. J Rainbow, GJ Browne, LT Lam. Controlling seizures in the prehospital setting: Diazepam or midazolam? *J Paediatr Child Health*. 2002 Dec;38 (6):582-6.
7. Lowenstein DH, Cloyd J. Out-of-hospital treatment of status epilepticus and prolonged seizures. *Epilepsia*. 2007; 48 Suppl 8:96-8.
8. Kellinghaus C, Stögbauer F. Treatment of status epilepticus in a large community hospital. *Epilepsy Behav* 2012;23 235-240
9. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998; 50:735–41.
10. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42:714–8.
11. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003; 44:964–8.
12. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43:483–8.
13. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52:1292–6.
14. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010; 51:251–6.
15. Agan K, Afsar N, Midi I, Us O, Aktan S, Aykut-Bingol C. Predictors of refractoriness in a Turkish status epilepticus data bank. *Epilepsy Behav* 2009; 14:651–4.

## Τι πρέπει να γνωρίζει ένας Νευρολόγος για τις κεφαλαλγίες; Η άποψη της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας

Μιχάλης Βικελής

Νευρολόγος, MSc in Headache Medicine, PhD

Μέλος της Education Committee, International Headache Society

### Περίληψη

Η Επιτροπή Εκπαίδευσης της International Headache Society (Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας) δημιούργησε το παρόν κείμενο με σκοπό να οριστούν οι γνώσεις πάνω στις κεφαλαλγίες που θα πρέπει να έχουν όσοι κατέχουν οι ειδικοί νευρολόγοι. Η συγγραφή του κειμένου αυτού βασίστηκε σε στοιχεία και πληροφορίες που συλλέχθηκαν διεθνώς. Η International Headache Society θεωρεί πως το κείμενο αυτό μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την εκπαίδευση των νευρολόγων διεθνώς, αν και σαφώς πρέπει να είναι δυνατόν να υπάρχει ευελιξία για το ακριβές περιεχόμενο και να γίνουν προσαρμογές με βάση και την γνωμοδότηση των ειδικών σε κεφαλαλγίες, ανά χώρα.

**Λέξεις-Κλειδιά:** Κεφαλαλγία, εκπαίδευση, Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας,

## What should a Neurologist know on headaches? The Core Curriculum of the International Headache Society

Michail Vikelis

Neurologist, MSc, PhD

Member, the Education Committee of the International Headache Society

### Abstract

The Education Committee of the International Headache Society created a Core Curriculum on Headaches for neurologists, with the aim to define the minimum knowledge about headache required by neurologists for qualification as a specialist in neurology. It is based on information collected from different regions worldwide. Although it is anticipated to represent a basis for education worldwide, this curriculum allows for flexibility and the exact content should be further defined by local headache specialists in the country in which it is used.

**Key-Words:** Headaches, education, International Headache Society, Core Curriculum

### Εισαγωγή

Ο όρος Core Curriculum πάνω σε ένα εκπαιδευτικό θέμα μπορεί να μεταφραστεί ως η «Βασική Εκπαιδευτική Ύλη», δηλαδή ως η απαραίτητη ύλη που ένας εκπαιδευόμενος πρέπει να γνωρίζει, ώστε να θεωρηθούν επαρκείς οι γνώσεις του πάνω στο θέμα. Στα πλαίσια της συμβολής της στη βελτίωση της παρεχόμενης εκπαίδευσης πάνω στις κεφαλαλγίες παγκοσμίως, η International Headache Society (Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας) έθεσε ήδη από το 2009 ως έναν βασικό εκπαιδευτικό στόχο την δημιουργία ενός Core Curriculum για χρήση από τις ιατρικές σχολές και τα προγράμματα εκπαίδευσης ειδικευόμενων νευρολόγων, παγκοσμίως. Έτσι, η Επιτροπή Εκπαίδευσης (Education Committee) της International Headache Society ανέλαβε τη δημιουργία τριών Core

Curriculum: ένα για νευρολόγους, ένα για γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και ένα φοιτητές ιατρικής.

Το Core Curriculum για νευρολόγους ολοκληρώθηκε το 2011. Σκοπός αυτού του κειμένου είναι να οριστούν οι γνώσεις πάνω στις κεφαλαλγίες που θα πρέπει να έχουν όσοι κατέχουν τον τίτλο του ειδικού νευρολόγου. Η συγγραφή του βασίστηκε σε στοιχεία και πληροφορίες που συλλέχθηκαν διεθνώς. Το τελικό κείμενο τέθηκε σε διαβούλευση και εγκρίθηκε από τα μέλη της International Headache Society.

Αν και, όπως προαναφέρθηκε, ο σκοπός αυτού του Core Curriculum είναι ο ορισμός των ελάχιστων γνώσεων που πρέπει να έχει ένας νευρολόγος, ώστε να μπορεί να ολοκληρώσει την ειδίκευσή του και να θεωρηθεί ειδικός νευρολόγος (εξετάσεις ειδικότητας), η



International Headache Society θεωρεί πως πρέπει να είναι δυνατόν να υπάρχει ευελιξία για το ακριβές περιεχόμενο και να γίνουν προσαρμογές με βάση και την γνωμοδότηση των ειδικών σε κεφαλαλγίες, ανά χώρα.

### To Core Curriculum της International Headache Society για τις Κεφαλαλγίες: Η Ύλη

1. Ανατομία και παθοφυσιολογία
  - Κεφαλή και τράχηλος, μήνιγγες, φλοιός του εγκεφάλου, τριδυμοαγγειακό σύστημα, εγκεφαλικό στέλεχος και αυτόνομο νευρικό σύστημα.
    - ο Κλινική εξέταση των μυών, των συνδέσμων και άλλων μαλακών ιστών της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, συμπεριλαμβανομένης της ψηλάφησης της κροταφικής αρτηρίας για την ανεύρεση ευαισθησίας, της κλινικής εξέτασης του αυχένα και του εύρους των κινήσεων στην αυχενική περιοχή για την ανεύρεση ευαισθησίας, και την κλινική εξέταση των κροταφογοναθικών αρθρώσεων με σκοπό την ανίχνευση περιφερικών αιτιών κεφαλαλγίας.
    - ο Μετάδοση του πόνου στην κεφαλή και τον τράχηλο.
    - ο Η έννοια της αλληλοδυνίας γενικά, και πως αυτή εφαρμόζεται στην κεφαλή και στον τράχηλο.
  - Η παθοφυσιολογία μιας ημικρανικής κρίσης.
  - Η νευροβιολογία, νευροχημεία και νευροφαρμακολογία της ημικρανίας.
  - Η παθοφυσιολογία των τριδυμικών κεφαλαλγιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως.
  - Η παθοφυσιολογία των χρόνιων/ επίμονων κεφαλαλγιών.
2. Επιδημιολογία, περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετική και επιβάρυνση.
  - Επιδημιολογικοί παράγοντες και επιβάρυνση (αναπηρία) που η ημικρανία, η κεφαλαλγία τύπου τάσεως, η αθροιστική κεφαλαλγία και οι σημαντικότερες δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες προκαλούν.
  - Περιβαλλοντικοί παράγοντες (εκλυτικοί/ πυροδοτικοί παράγοντες ή άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες για τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες).
  - Τρέχουσα γενετική της ημικρανίας, συμπεριλαμβανομένης της γνώσης των γονιδίων.
  - Γενετική άλλων κεφαλαλγιών ειδικού ενδιαφέροντος (Για παράδειγμα: αθροιστική κεφαλαλγία) και δευτεροπαθών κεφαλαλγιών (π.χ. CADASIL, MELAS και άλλων μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών).
  - Επιδημιολογικοί παράγοντες, επίπτωση, επιπολασμός και επιβάρυνση (αναπηρία) που προκαλούν οι κεφαλαλγίες σε παιδιά και ενήλικες.
3. Παρακλινικές εξετάσεις στις κεφαλαλγίες.
  - Πότε και πως πρέπει να ζητηθεί και πως γίνεται η ερμηνεία του παρακλινικού ελέγχου στις κεφαλαλγίες, όπως οι αιματολογικές εξετάσεις, η νευροαπεικόνιση και η οσφυονωτιαία παρακέντηση.
  - Κατανόηση του της χρήσης και της σημαντικότητας της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) στις δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες, συμπεριλαμβανομένης γνώσης για την Μαγνητική Αγγειογραφία και Φλεβογραφία (MRA/MRV) και άλλων τεχνικών, οι οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να αναδείξουν αιτίες όπως η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπόταση.
  - Κατανόηση και δυνατότητα ερμηνείας της σημασίας των ευρημάτων στις εξετάσεις νευροαπεικόνισης σε ασθενείς με πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, όπως για παράδειγμα οι βλάβες της λευκής ουσίας στην ημικρανία.
4. Διάγνωση και ταξινόμηση των κεφαλαλγιών σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών Κεφαλαλγίας, δεύτερη έκδοση (International Classification of Headache Disorders, second edition – ICHD-II)\*.
  - Γενικές έννοιες, κύριες ομάδες και υποομάδες.
  - Συγκεκριμένες διαγνωστικές οντότητες και τα κριτήριά τους:
    - ο Τύποι της ημικρανίας, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ημικρανίας.
    - ο Κεφαλαλγία τύπου τάσεως.
    - ο Αθροιστική κεφαλαλγία και άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος.
    - ο Άλλες πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, συμπεριλαμβανομένης της νέας επίμονης καθημερινής κεφαλαλγίας (New daily persistent headache), της υπνικής κεφαλαλγίας, της hemicrania continua, των κεφαλαλγιών που εκλύονται από την άσκηση, της πρωτοπαθούς κεραυνοβόλου κεφαλαλγίας.
    - ο Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.
    - ο Κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών.
    - ο Κεφαλαλγία που οφείλεται σε κάκωση ή τραύμα της κεφαλής και του τραχήλου.
    - ο Νευραλγία του τριδύμου νεύρου και άλλες κρνιακές νευραλγίες.
    - ο Κεφαλαλγία που οφείλεται σε διαταραχές της κροταφογοναθικής άρθρωσης.
  - Διαφορική διάγνωση των παραπάνω διαγνωστικών οντοτήτων.
  - Η έννοια της χρονιότητας στην κατάταξη των κεφαλαλγιών.
    - ο Χρόνια έναντι επεισοδιακής ημικρανίας και κεφαλαλγίας τύπου τάσεως.
    - ο Χρόνιες έναντι επεισοδιακών τριδυμικών κεφαλαλγιών του αυτόνομου.
    - ο Χρόνιες έναντι επεισοδιακών δευτεροπαθών κεφαλαλγιών.
  - Διαγνωστικά κριτήρια για τις συχνότερες παιδιατρικές κεφαλαλγίες και γνώσεις πάνω στις διαφορές στην κλινική εικόνα των κεφαλαλγιών ανάμε-

- σα σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες.
- Ικανότητα να χρησιμοποιηθεί η ταξινόμηση για να διαγνωστεί μια συγκεκριμένη περίπτωση μιας ασυμπτωτικής ή δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας, συμπεριλαμβανομένης μιας περίπτωσης ασθενούς στον οποίο συνυπάρχουν πολλαπλές διαταραχές κεφαλαλγίας.
  - Η σημασία του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και των κατάλληλων και ανά περίπτωση ενδεικνυόμενων παρακλινικών εξετάσεων στη διάγνωση πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κεφαλαλγιών.
  - Προειδοποιητικά σημεία (“Κόκκινες Σημαίες” – “Red Flags”) που ενδεχομένως υποδεικνύουν την ύπαρξη δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας σε διάφορες κλινικές καταστάσεις (όπως η κεραυνοβόλος κεφαλαλγία και οι κεφαλαλγίες με συνύπαρξη εστιακών νευρολογικών συμπτωμάτων) και πως αυτά ερμηνεύονται.
  - Κλινικά χαρακτηριστικά, διαγνωστικά κριτήρια και θεραπεία των ακόλουθων δευτεροπαθών κεφαλαλγιών.
    - ο Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (κροταφική αρτηρίτιδα).
    - ο Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση.
    - ο Δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες που σχετίζονται με χαμηλή πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.
    - ο Μηνιγγίτιδα και εγκεφαλίτιδα.
    - ο Υπαρανοειδής αιμορραγία και άλλες αιμορραγίες του εγκεφάλου, καθώς και άλλες παθήσεις που μπορεί να παρουσιαστούν με οξεία κεραυνοβόλο κεφαλαλγία.
    - ο Φλεβική εγκεφαλική θρόμβωση, αρτηριακός διαχωρισμός και άλλες αγγειακές διαταραχές του κρανίου ή του τραχήλου.
    - ο Επιληψία, με γνώση της περικριτικής κεφαλαλγίας και των συσχετίσεων επιληψίας και ημικρανίας.
    - ο Σύνδρομο Tolosa Hunt.
    - ο Διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με κεφαλαλγία.
    - ο Ενδοκράνιοι όγκοι και άλλα κλινικά σημαντικά μη αγγειακά ενδοκράνια νοσήματα.
    - ο Κεφαλαλγία που οφείλεται σε γλαύκωμα ή άλλες παθολογικές καταστάσεις των οφθαλμών.
    - ο Αναστρέψιμη οπίσθια εγκεφαλική αγγειοσύσπαση.
  - \* Αν και σαφώς η διάγνωση σε έναν ασθενή με κεφαλαλγία μπορεί να γίνει και χωρίς τη χρήση αυτών των διαγνωστικών κριτηρίων, τα μέλη της συγγραφικής επιτροπής θεωρούν πως οι γνώσεις αυτές είναι σημαντικές τόσο σε κλινικό, όσο και σε ερευνητικό επίπεδο.
5. Θεραπεία.
- Μη φαρμακολογικές και συμπεριφορολογικές θεραπείες
    - ο Ημερολόγιο κεφαλαλγίας και η σημασία του στην παρακολούθηση ασθενών με κεφαλαλγία.
    - ο Συμπεριφορολογικές ιατρικές θεραπείες (βιοανάδραση, νευροβιοανάδραση, τεχνικές χαλάρωσης, συμβουλευτική ψυχοθεραπεία, γνωσιακή ψυχοθεραπεία και άλλα) και η γνώση των όσων στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους.
    - ο Φυσική άσκηση (σωματική άσκηση).
    - ο Τεχνικές βελτισμού, συμπεριλαμβανομένης της γνώσης των όσων στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους.
    - ο Ουσίες όπως οι βιταμίνες, τα άλατα και τα συμπληρώματα διατροφής (B12, Mg, Feverque, συνένζυμο Q10, μελατονίνη κλπ) συμπεριλαμβανομένης της γνώσης των όσων στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους.
    - ο Αγιουβερδική θεραπεία της κεφαλαλγίας, συμπεριλαμβανομένης της γνώσης των όσων αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητά της.
  - Οξεία φαρμακολογική θεραπεία της ημικρανίας (θεραπεία της ημικρανικής κρίσης), της χρόνιας ημικρανίας, της ημικρανικής κατάστασης (status migrainosus), της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως, των τριδυμικών κεφαλαλγικών του αυτονόμου νευρικού συστήματος και διάφορων άλλων κεφαλαλγιών.
    - ο Βασισμένες σε αποδείξεις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση οξείας φαρμακολογικής θεραπείας.
    - ο Τεκμηριωμένα στοιχεία για χρήση διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων, καθώς και για τη χρήση διαφόρων φαρμάκων εντός της ίδιας κατηγορίας.
    - ο Μηχανισμός δράσης, ιδιότητες, δοσολογικό σχήμα, οδός χορήγησης, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις των φαρμάκων οξείας θεραπείας.
    - ο Θεραπευτικές στρατηγικές, όπως η στοχευμένη ή κλιμακωτή θεραπεία καθώς και η σημασία της σωστής χρονικής στιγμής για τη λήψη και των σωστών δόσεων.
    - ο Θεραπείες διαφυγής, όταν η θεραπεία πρώτης γραμμής αποτύχει.
    - ο Περιορισμοί στη χρήση οξέων θεραπειών και κίνδυνος ανάπτυξης κεφαλαλγίας από κατάχρηση φαρμάκων.
    - ο Θεραπευτικές επιλογές για την σχετιζόμενη με την έμμηνο ρύση ημικρανία.
  - Προφυλακτική φαρμακευτική θεραπεία της ημικρανίας, της χρόνιας ημικρανίας, της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως, των τριδυμικών κεφαλαλγιών του αυτονόμου νευρικού συστήματος και διάφορων άλλων κεφαλαλγιών.
    - ο Βασισμένες σε αποδείξεις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση προφυλακτικής θεραπείας.



- ο Τεκμηριωμένα στοιχεία για χρήση διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων, καθώς και για τη χρήση διαφόρων φαρμάκων εντός της ίδιας κατηγορίας.
- ο Μηχανισμός δράσης, ιδιότητες, δοσολογικό σχήμα, οδός χορήγησης, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις των φαρμάκων προφυλακτικής θεραπείας.
- ο Στρατηγική στην προφυλακτική θεραπεία όπως πχ επιλογή ουσιών εν γνώσει των συνοσηρότητων, επιλογή ουσιών ανάλογα με τις συνοσηρότητες, ανάλογα με το αποτέλεσμα τους και το ΧΧΧΧΧ των ενεργειών καθώς και η αναγκαιότητα αποφυγής και η αναγκαιότητα παράλληλης απόσυρσης φαρμάκων για την οξεία θεραπεία της κρίσης για τα οποία γίνεται κατάχρηση.
- Θεραπεία απόσυρσης στους ασθενείς με κεφαλαλγία από κατάχρηση αναλγητικών.
  - ο Θεραπεία για εξωτερικούς ή για εσωτερικούς ασθενείς.
- Θεραπευτικές επιλογές στην κύηση και τον θηλασμό.
- Θεραπευτικές επιλογές σε παιδιά, εφήβους και ηλικιωμένους ασθενείς με πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες.
- Χειρουργικές και άλλες επεμβατικές θεραπείες (ενδείξεις και περιορισμοί).
  - ο Τριδυμική νευραλγία, χρόνια και μη ανταποκρινόμενη σε θεραπεία ημικρανία, αθροιστική κεφαλαλγία, άλλες τριδυμικές κεφαλαλγίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

#### 6. Συνοσηρότητες, πορεία και πρόγνωση των κεφαλαλγιών.

- Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες στα πλαίσια της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως, της ημικρανίας, των τριδυμικών κεφαλαλγιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και σε άλλες πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες.
- Η σημασία της κατάχρησης των αναλγητικών και το αποτέλεσμα της στην εξέλιξη της κεφαλαλγίας.
  - ο Η φυσική πορεία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κεφαλαλγιών.
  - ο Μη ψυχολογικές συνοσηρότητες.
  - ο Ψυχολογικές συνοσηρότητες της ημικρανίας, της κεφαλαλγίας τύπου τάσεως, της αθροιστικής κεφαλαλγίας και άλλων πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κεφαλαλγιών συμπεριλαμβανομένης κατάθλιψης, αγχώδους διαταραχής, δι-

αταραχής πανικού, ψυχώσεως, διπολικής διαταραχής και άλλων.

- ο Γνώση ερωτηματολογίων κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής.
- ο Η ημικρανία ως παράγοντας κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- ο Θεραπεία με χορήγηση οιστρογόνων σε ασθενείς με ημικρανία με ή χωρίς αύρα.

#### 7. Διάφορα.

- Η ικανότητα για κατανόηση βασικών μεθοδολογικών θεμάτων μιας κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένου του σχεδιασμού, της ισχύος, του μεγέθους δείγματος, των συγκριτικών σκελών, της τυφλοποίησης κλπ.

#### Συμπεράσματα

Στα πλαίσια της συμβολής της στη βελτίωση της παρεχόμενης εκπαίδευσης πάνω στις κεφαλαλγίες παγκοσμίως, η International Headache Society (Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας) δημιούργησε ένα Core Curriculum, με σκοπό τον ορισμό των ελάχιστων γνώσεων που πρέπει να κατέχει ένας νευρολόγος. Η International Headache Society θεωρεί πως αυτό το κείμενο μπορεί να αποτελέσει διεθνώς τη βάση για την εκπαίδευση των νευρολόγων στις κεφαλαλγίες, αλλά σαφώς και είναι δυνατόν να υπάρχει ευελιξία για το ακριβές περιεχόμενο και να γίνουν προσαρμογές με βάση και την γνωμοδότηση των ειδικών σε κεφαλαλγίες, ανά χώρα.

#### Βιβλιογραφία

1. Vikelis M, Sandor P, Lainez M, Purdy A, Schoonman GG, Rapoport AM. The International Headache Society's Core Curriculum on Headache for Neurologists. *British Journal of Pain* 2012 6: 103 (<http://bjp.sagepub.com/content/6/3/103.full.pdf+html>, έγινε πρόσβαση στις 23/10/2012).
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl 1:9–160.
3. Young WB, Rosen N, Sheftell F. Square one: headache education for the medical student. *Headache* 2007;47:351–354.
4. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM, Goadsby PJ, Ramadan NM. *The Headaches*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

## Φαινομενολογία και γενετική ταξινόμηση της πρωτοπαθούς δυστονίας - Νεώτερα δεδομένα

Γκίζα Ευαγγελία<sup>1</sup>, Κατσαρού Ζωή<sup>2</sup>, Μποστάντζοπούλου Σεβαστή<sup>1</sup>

1. Γ' Νευρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

2. Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Η δυστονία ορίζεται σαν ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν στροφικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή ανώμαλες θέσεις του σώματος. Η ταξινόμηση της δυστονίας βασίζεται σε τρεις άξονες: 1) ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, 2) ανατομική κατανομή και 3) αιτιολογία. Η αιτιολογική ταξινόμηση διακρίνει τις πρωτοπαθείς, δευτεροπαθείς και κληρονομοεκφυλιστικές δυστονίες. Οι πρωτοπαθείς δυστονίες χαρακτηρίζονται από τη δυστονία σαν το μόνο ή το κύριο κλινικό γνώρισμα σε απουσία άλλης αναγνωρίσιμης εξωγενούς αιτίας ή στοιχείων νευροεκφύλισης. Οι πρωτοπαθείς δυστονίες εμφανίζουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, που είναι περισσότερο εμφανές στις μονογονιδιακές μορφές δυστονίας. Οι πρόοδοι στον τομέα της γενετικής και η διαρκής ανακάλυψη νέων γενετικών θέσεων και γονιδίων έχουν οδηγήσει στην κατονομασία πολλών από τις μονογονιδιακές μορφές δυστονίας χρησιμοποιώντας την "DYT" ταξινόμηση. Από αυτή την άποψη, αυτό παρείχε σημαντική εμπάθουση στον τομέα των πρωτοπαθών δυστονιών. Η ανασκόπηση αυτή θα περιγράψει τις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες και τα πρωτοπαθή σύνδρομα δυστονίας-plus εστιάζοντας στη φαινομενολογία και τα κλινικά γνωρίσματα με έμφαση στις πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική και στη διεύρυνση του φαινοτύπου αυτών των διαταραχών.

**Λέξεις κλειδιά:** πρωτοπαθής δυστονία, δυστονία-plus, ταξινόμηση, γενετική, φαινομενολογία

## Phenomenology and genetic classification of primary dystonia – New data

Giza Evangelia<sup>1</sup>, Katsarou Zoe<sup>2</sup>, Bostantjopoulou Sevasti<sup>1</sup>

1. 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou" Hospital, Thessaloniki

2. Department of Neurology, Hippocration Hospital, Thessaloniki

### Abstract

Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscular contractions frequently causing twisting and repetitive movements or abnormal posturing. The classification of dystonia is based on three axes: 1) age at onset of symptoms, 2) distribution, and 3) etiology. The etiological classification distinguishes primary, secondary and heredodegenerative dystonias. Primary dystonias are characterized by dystonia as the only or the prevalent clinical feature with no identifiable exogenous cause or evidence of neurodegeneration. Primary dystonias have a strong genetic component, which is more obvious in the monogenic forms of dystonia. The advances in genetics and the continual unraveling of new genetic loci and genes have led to the labeling of many of the monogenic forms of dystonia using the "DYT" classification. In this regard, this provided substantial insights into the nature of primary dystonias. This review will describe primary pure dystonias and primary dystonia-plus syndromes focusing on the phenomenology and the genetic features with emphasis on recent advances in genetics and the widening phenotype of these disorders.

**Key words:** primary dystonia, dystonia-plus, classification, genetics, phenomenology

### Ορισμοί - Ταξινόμηση

Η δυστονία είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις που προκαλούν στροφικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή ανώμαλες θέσεις του σώματος σύμφωνα με τον ορισμό που προέκυψε από την Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή για τη μελέτη της Δυστονίας<sup>1,2</sup>.

Ενώ ο ορισμός της δυστονίας είναι ευρέως αποδεκτός και έχει παραμείνει αμετάβλητος τα τελευταία χρόνια, η ταξινόμηση της δυστονίας έχει υποστεί διάφορες τροποποιήσεις<sup>3,4</sup>. Αυτό συμβαίνει, διότι η δυστονία αποτελεί κλινικά και αιτιολογικά μια ετερογενή κατάσταση που ποικίλει αξιοσημείωτα. Η ταξινόμηση της δυστονίας βασίζεται σε 3 διαφορετικούς και παράλληλους άξονες<sup>1</sup>: 1) την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων, 2) την ανατομική κατανομή και 3) την αιτιολογία. Με βάση αυτούς τους άξονες έχουν διατυπωθεί διαφορετικά σχήματα ταξινόμησης, κάποια πολύπλοκα και αντικρουόμενα, που έχουν υποστεί διάφορες αναθεωρήσεις.

Η ευρέως διαδεδομένη κλινική ταξινόμηση βασίζεται στην ηλικία έναρξης της δυστονίας (πρώιμη:  $\leq 26$  έτη, όψιμη  $> 26$  έτη) και στην ανατομική κατανομή των συμπτωμάτων (εστιακή, τμηματική, πολυεστιακή, γενικευμένη)<sup>3-5</sup>. Η πιο πρόσφατη αιτιολογική ταξινόμηση της δυστονίας προτάθηκε από την European Federation of Neurological Societies και περιλαμβάνει τις πρωτοπαθείς, τις δευτεροπαθείς και τις κληρονομηθείσες δυστονίες<sup>6</sup>.

Οι πρωτοπαθείς δυστονίες αποτελούν σύνδρομα στα οποία η δυστονία είναι το αποκλειστικό ή κύριο κλινικό γνώρισμα. Περιλαμβάνονται με βάση την τρέχουσα ταξινόμηση οι πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες, οι πρωτοπαθείς-plus δυστονίες και οι πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες<sup>6</sup>. Οι πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες παρουσιάζουν σαν μόνη φαινοτυπική εκδήλωση τη δυστονία (με εξαίρεση την παρουσία τρόμου) και δεν οφείλονται σε άλλη αναγνωρίσιμη εξωγενή αιτία ή άλλη κληρονομικοεμφυλιστική νόσο<sup>6</sup>. Οι πρωτοπαθείς-plus δυστονίες αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα μη εκφυλιστικών συνδρόμων στις οποίες η δυστονία συνυπάρχει με άλλη διαταραχή κινητικότητας, όπως ο παρκινσονισμός και ο μυόκλονος. Η δυστονία που απαντά στην l-dopa (περιλαμβάνει συμπτώματα παρκινσονισμού) και το σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας (μπορεί να κυριαρχεί ο μυόκλονος) είναι τα πιο συχνά σύνδρομα δυστονίας-plus<sup>6</sup>. Οι πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες αποτελούν μια σπάνια και ετερογενή ομάδα διαταραχών με αιφνίδια και παροδικά επεισόδια δυστονίας μικρής διάρκειας που επαναλαμβάνονται και μπορεί να συνδυάζονται με άλλες υπερκινησίες<sup>6,7</sup>. Οι δευτεροπαθείς (ή συμπτωματικές) δυστονίες οφείλονται σε αναγνωρίσιμη επίκτητη αιτία, ενώ οι κληρονομηθείσες δυστονίες οφείλονται σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα που συνήθως κληρονομούνται<sup>6</sup>.

Ένα σημαντικό γνώρισμα στην εκδήλωση της πρω-

τοπαθούς δυστονίας είναι η σχέση που παρατηρείται ανάμεσα στην ηλικία έναρξης της δυστονίας και στην ανατομική εντόπιση. Τα σύνδρομα που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία ή στην εφηβεία είναι γενικά σπάνια, με συχνή μονογονιδιακή προέλευση και συνήθως εκδηλώνονται με δυστονία σε ένα άκρο που τείνει να εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία, ενώ η δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή είναι σχετικά συχνή, αφορά κατά κανόνα σποραδικές περιπτώσεις, σπάνια προσβάλλει τα κάτω άκρα και παραμένει συνήθως εστιακή<sup>6,8-10</sup>. Σημαντικά κλινικά στοιχεία που συντείνουν στον μονογονιδιακό τύπο δυστονίας είναι η πρώιμη έναρξη της νόσου, όπως προαναφέρθηκε, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, ο φαινότυπος και η εθνολογική προέλευση (π.χ. Εβραίοι Ασkenάζι, Αμις-Μεννονίτες)<sup>9</sup>.

Η πρόοδος στον τομέα της γενετικής έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη αρκετών νέων γονιδίων και γενετικών θέσεων που συνδέονται με δυστονία τα τελευταία 15 χρόνια και έχουν εμπλουτίσει το "DYT" σύστημα ταξινόμησης βελτιώνοντας την προσπάθεια κατανόησης της παθογένειας των πρωτοπαθών δυστονιών<sup>4,5,11</sup>. Η DYT ταξινόμηση αποτελεί περισσότερο μια λίστα που περιλαμβάνει μια ετερογενή κλινικά και γενετικά ομάδα διαταραχών με δυστονία, παρά για μια γενετική ταξινόμηση με την ουσιαστική έννοια της λέξης<sup>12</sup>. Μέχρι σήμερα, έχουν αναγνωριστεί 21 διαφορετικές μορφές μονογονιδιακής δυστονίας και ταξινομούνται σαν DYT γενετικές θέσεις, οι περισσότερες από τις οποίες κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με μειωμένη, όμως, διεισδυτικότητα<sup>4,5,11</sup>. Η μειωμένη διεισδυτικότητα υποδηλώνει ένας δεύτερος «εκλυτικός παράγοντας», όπως ένας άλλος γενετικός ή περιβαλλοντολογικός παράγοντας είναι δυνατόν να εμπλέκεται στην πυροδότηση της έναρξης των δυστονικών συμπτωμάτων<sup>13</sup>. Έχουν συμπεριληφθεί οι DYT1-13, DYT15-21 και DYT23 δυστονίες<sup>14</sup> (πίνακας 1). Η DYT14 δυστονία έχει αφαιρεθεί και επαναταξινομηθεί, καθώς η προσβεβλημένη οικογένεια αποδείχτηκε ότι ανήκει στην DYT5 δυστονία<sup>15</sup>.

Στις περισσότερες DYT δυστονίες έχει αναγνωριστεί γονίδιο ή γονιδιακή θέση, ενώ περιλαμβάνονται μορφές στις οποίες περιγράφεται μόνο ο φαινότυπος (DYT2, DYT4). Από τις είκοσι μία διαφορετικές μορφές μονογονιδιακής δυστονίας, εννιά ανήκουν στις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες (DYT1, 2, 4, 6, 7, 13, 16, 17, 21, 23), πέντε στα σύνδρομα δυστονίας-plus (με παρκινσονισμό: DYT5, 12, 16, με μυόκλονο: DYT11, 15) και έξι στις παροξυσμικές δυσκινησίες (DYT8, 9, 10, 18, 19, 20). Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για τη DYT3 δυστονία (φυλοσύνδετη δυστονία-παρκινσονισμός), που εμφανίζεται στις Φιλιππίνες. Παθολογοανατομικές μελέτες σε εγκεφάλους ασθενών έχουν δείξει ατροφία με νευρωνική απώλεια και αστροκυττάρωση στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος<sup>16,17</sup>. Για το λόγο αυτό, πολλοί συγγραφείς κατατάσσουν τη DYT3 δυστονία στις κληρονομηθείσες

λιστικές δυστονίες<sup>5,10,11,17-19</sup> και όχι στα σύνδρομα δυστονίας-plus<sup>4,8,20,21</sup>.

Σε αυτή την ανασκόπηση θα περιγράψουμε αναλυτικά τις πρωτοπαθείς αμιγείς δυστονίες και τα πρωτοπαθή σύνδρομα δυστονίας-plus που συνδέονται με γνωστά γονίδια εστιάζοντας στη φαινομενολογία και στα γενετικά τους γνωρίσματα και συμβαδίζοντας με τις νεότερες εξελίξεις. Δε θα συμπεριλάβουμε τις πρωτοπαθείς παροξυσμικές δυστονίες που με βάση την τρέχουσα ταξινόμηση ανήκουν στις πρωτοπαθείς δυστονίες, καθώς αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα διαταραχών που καλύπτονται από τον όρο «παροξυσμικές δυσκινησίες» και εξαιτίας του παροξυσμικού χαρακτήρα ο φαινότυπός τους διαφέρει από της τυπικής δυστονίας, ενώ συχνά χαρακτηρίζονται από την παρουσία άλλων ακούσιων κινήσεων<sup>4,7,9</sup>.

## Σύνδρομο πρωτοπαθούς αμιγούς δυστονίας

### DYT1 δυστονία

Η δυστονία Oppenheim, όπως ονομάστηκε προς τιμήν του Hermann Oppenheim που πρωτοχρησιμοποίησε τον όρο δυστονία για την περιγραφή της το 1911, είναι πλέον γνωστή ως DYT1 δυστονία. Αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη μορφή κληρονομικής δυστονίας και είναι ιδιαίτερα συχνή στον πληθυσμό των Εβραίων Ασkenάζυ σαν αποτέλεσμα μιας αρχικής μετάλλαξης που εμφανίστηκε πριν από περίπου 350 χρόνια<sup>22</sup>.

Ο χαρακτηριστικός φαινότυπος της DYT1 δυστονίας<sup>23</sup> εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία (μέσος όρος έναρξης τα 13 έτη) και σχεδόν πάντα από ένα άκρο, (συνήθως το πόδι), επεκτείνεται στη συνέχεια στα άλλα άκρα και τους κορμικούς μύες και εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία μέσα σε λίγα χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, αλλά κατά κανόνα δεν προσβάλλει τους κρανιακούς μύες και τους μύες του λάρυγγα.

Ωστόσο, από τη στιγμή που έγινε εφικτός ο γενετικός έλεγχος, ο φαινότυπος της DYT1 δυστονίας άρχισε να διευρύνεται και να γίνεται αντιληπτή η κλινική ετερογένεια. Η φαινομενολογία είναι δυνατόν να ποικίλει ακόμα και στα μέλη της ίδιας οικογένειας, από σοβαρή, πρώιμη έναρξης, γενικευμένη δυστονία που είναι δυνατόν να εξελιχθεί σε «δυστονική καταίγδα» μέχρι ήπιας μορφής εστιακή δυστονία με πολύ όψιμη έναρξη<sup>24,25</sup>. Έχουν περιγραφεί επίσης «άτυποι» φαινότυποι όπως γενικευμένη δυστονία με κρανιοαυχενική συμμετοχή, τμηματική ή πολυεστιακή δυστονία, όψιμης έναρξης εστιακή δυστονία (π.χ. σπασμός γραφές) ή όψιμη εξέλιξη των συμπτωμάτων, σύνδρομο μυόκλονου-δυστονίας<sup>23,26-29</sup>. Παρά τη φαινοτυπική ποικιλία, φαίνεται ότι δύο κλινικά γνωρίσματα παραμένουν σχετικά σταθερά: 1) η έναρξη πριν τα 26 έτη και 2) η έναρξη της δυστονίας από ένα άκρο<sup>26</sup>.

Η DYT1 δυστονία κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα αλλά με χαμηλή διει-

δυτικότητα, περίπου 30%, που σημαίνει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των φορέων της μετάλλαξης παραμένουν ασυμπτωματικοί<sup>31</sup>. Αν τα συμπτώματα δεν εμφανιστούν μέχρι τα 26 έτη στους φορείς του παθολογικού γονιδίου, θεωρείται ασυνήθιστη η εκδήλωση συμπτωμάτων στην υπόλοιπη ζωή<sup>8</sup>. Το γονίδιο που συνδέεται με τη DYT1 δυστονία βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9 (chr 9q34), ονομάζεται TOR1A ή DYT1 γονίδιο και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη τορσίνη A. Η έλλειψη μιας τριπλέτας νουκλεοτιδίων GAG στο εξόνιο 5 της περιοχής κωδικοποίησης του γονιδίου TOR1A είναι υπεύθυνη για σχεδόν όλες τις περιπτώσεις DYT1 δυστονίας<sup>32</sup>, γεγονός που καθιστά ευκολότερο το γενετικό έλεγχο<sup>33</sup>.

Το προϊόν κωδικοποίησης του γονιδίου TOR1A, η τορσίνη A, είναι μια πρωτεΐνη 332 αμινοξέων, που εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την πυρηνική μεμβράνη και κατανέμεται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποτελεί μέλος της AAA+-ATPάσης υπεροικογένειας, που φυσιολογικά θεωρείται ότι συμμετέχουν σε πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η σύντηξη των μεμβρανών, η διακίνηση κυστιδίων, η διαμόρφωση των πρωτεϊνών (συναρμολόγηση, αναδιπλώση, αποδόμηση) και η κυτταροσκελετική δυναμική. Παρά τις προόδους που έχουν σημειωθεί στη μελέτη της τορσίνης A, η ακριβής μοριακή της λειτουργία και ο ρόλος της στην εκδήλωση της δυστονίας δεν έχουν ακόμη ξεκαθαριστεί<sup>8,34-36</sup>.

### DYT6 δυστονία

Η DYT6 δυστονία περιγράφηκε το 1997 σε οικογένειες Άμις-Μεννονιτών με ένα μικτό φαινότυπο με πρώιμη έναρξη και συχνή προσβολή των άκρων αλλά επίσης των κρανιοαυχενικών μυών<sup>37</sup>. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα υπολογιζόμενη στο 60% για Άμις-Μεννονίτες<sup>38</sup>. Το 2009 οι Fuchs και συν<sup>39</sup>, ανακάλυψαν το δεύτερο γονίδιο που συνδέεται με πρωτοπαθή αμιγή δυστονία και είναι υπεύθυνο για την DYT6 δυστονία, το THAP1 γονίδιο.

Σχεδόν στους μισούς ασθενείς (47%) η έναρξη των συμπτωμάτων αφορά το άνω άκρο και περίπου στο ένα τέταρτο τους κρανιακούς μύες (πρόσωπο, λάρυγγας), ενώ το υπόλοιπο ένα τέταρτο τον αυχένα<sup>38,40</sup>. Στο 45% περίπου των προσβεβλημένων ατόμων εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία<sup>40,41</sup>. Σπάνια η έναρξη εντοπίζεται στο κάτω άκρο<sup>38,41</sup>. Η ηλικία έναρξης τοποθετείται στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία, αλλά κάπως αργότερα από την DYT1 δυστονία (μέσος όρος έναρξης τα 17 έτη)<sup>40</sup>. Ο φαινότυπος της DYT6 δυστονίας διαφέρει από της DYT1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αφορούν προσβολή των άκρων αλλά και της κρανιοαυχενικής περιοχής με συχνή προσβολή της ομιλίας και τη δυσφωνία να είναι κοινό γνώρισμα<sup>42-44</sup>. Η συχνή κρανιοαυχενική προσβολή και η δυσφωνία διαφοροποιούν την DYT6 από τη DYT1<sup>41</sup>.

Το THAP1 γονίδιο κωδικοποιεί την Thanatos-



associated protein 1, μια πρωτεΐνη 213 αμινοξέων η οποία ανήκει σε ομάδα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη μεταγραφική ρύθμιση, στην απόπτωση και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο και άλλους εξωνευρικούς ιστούς<sup>41,45</sup>. Ο μηχανισμός πίσω από τη δυσλειτουργία της THAP1 πρωτεΐνης στη DYT6 δυστονία δεν είναι τόσο γνωστός όσο της τορσίνης Α. Έχει, όμως, βρεθεί ότι το THAP1 γονίδιο ρυθμίζει την έκφραση του TOR1A γονιδίου αλληλεπιδρώντας με τον προαγωγέα του. Έτσι, μια μεταγραφική απορρύθμιση του TOR1A γονιδίου από THAP1 μεταλλάξεις μπορεί να αποτελεί αιτία δυστονίας υποδηλώνοντας ένα κοινό παθογενετικό δρόμο για τις DYT1 και DYT6 δυστονίες<sup>46,47</sup>.

Μεταλλάξεις στο THAP1 γονίδιο αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό πρώιμης έναρξης πρωτοπαθούς δυστονίας σε οικογένειες αρνητικές για DYT1 δυστονία, αλλά σε αντίθεση με την DYT1 δυστονία οι THAP1 μεταλλάξεις παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία<sup>39-44,48,49</sup>. Πολυάριθμες μεταλλάξεις, κυρίως δυσσυνθετικές, έχουν εντοπιστεί και στα 3 εξόνια του THAP1 γονιδίου σε οικογένειες με δυστονία με κρανιοαυχενική επικράτηση<sup>42,44</sup>. THAP1 μεταλλάξεις έχουν επίσης βρεθεί σε μικρό ποσοστό σποραδικών περιπτώσεων εστιακής ή τμηματικής όψιμης δυστονίας (έναρξη την 5<sup>η</sup> ή 6<sup>η</sup> δεκαετία) που προσβάλλει κυρίως την αυχενική περιοχή ή το λάρυγγα, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στην παθογένεση όψιμων, εστιακών/τμηματικών, σποραδικών μορφών δυστονίας<sup>48,50</sup>. Οι ομόζυγες THAP1 μεταλλάξεις είναι σπάνιες, προκαλούν δυστονία και είναι δυνατόν να συνδέονται με λιγότερο σοβαρή δυσλειτουργία της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης σε σχέση με τις ετερόζυγες μεταλλάξεις<sup>44,51</sup>. Μέχρι στιγμής δεν έχουν προκύψει ξεκάθαρες σχέσεις γονότυπου-φαινότυπου<sup>40-42,49</sup>, αλλά διαφαίνεται ότι THAP1 μεταλλάξεις τείνουν να επηρεάσουν χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης και η ανατομική κατανομή των συμπτωμάτων<sup>40,49</sup>.

### DYT23 Δυστονία

Πρόκειται για την τελευταία είσοδο στη DYT ταξινόμηση (OMIM 614860). Πιο συγκεκριμένα, πολύ πρόσφατη γενετική μελέτη σε μεγάλη οικογένεια γερμανικής καταγωγής με αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή που πρωτοπεριγράφηκε το 1993<sup>52</sup> αναγνώρισε μετάλλαξη στο γονίδιο CIZ1<sup>53</sup>. Το γονίδιο CIZ1 κωδικοποιεί μια p21<sup>Cip1/Waf1</sup>-αλληλεπιδρώσα με δακτύλιο Zn πρωτεΐνη 1 (CIZ1), που εμπλέκεται στη σύνθεση DNA και στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου G1/S. Η οικογένεια που περιλάμβανε και ένα ζευγάρι μονοζυγωτικών διδύμων εμφάνιζε αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή, τυπικά κατά την 4<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> δεκαετία ζωής. Η πρόσφατη γενετική μελέτη των Xiao και συν<sup>53</sup>, αναγνώρισε δύο ακόμη CIZ1 δυσσυνθετικές μεταλλάξεις σε πληθυσμό 308 καυκάσιων με οικογενή ή σποραδική αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή.

## Σύνδρομο δυστονίας-plus

### Δυστονία που απαντά στην l-dopa (DYT5)

Πρωτοπεριγράφηκε από τον Segawa (1971) σαν κληρονομική προϊούσα δυστονία με αξιοσημείωτη ημερήσια διακύμανση<sup>54</sup>. Το 1988 εισήχθηκε ο όρος δυστονία που απαντά στην l-dopa (DRD) εξαιτίας της αξιοσημείωτης επίδρασης της l-dopa σε αυτή την ομάδα ασθενών<sup>55</sup>. Είναι γνωστή επίσης σαν σύνδρομο Segawa ή αυτοσωματική κυρίαρχη ανεπάρκεια GCH1<sup>56</sup>.

Ο κλασικός φαινότυπος<sup>54,56</sup> χαρακτηρίζεται από εκδήλωση της νόσου στην παιδική ηλικία (μέσος όρος έναρξης τα 6 έτη) με δυστονία στα κάτω άκρα που συνδέεται με παράξενο βάδισμα (ραιβοϊπποποδία και/ή βάδισμα στα δάκτυλα των ποδιών) και εξελίσσεται σε γενικευμένη δυστονία με επικράτηση στα κάτω άκρα. Παρκινσονισμός μπορεί να αναπτυχθεί σύγχρονα ή συνήθως αργότερα στη διάρκεια της νόσου, καθώς επίσης και τρόμος θέσεως. Ένα από τα γνωρίσματά της είναι η σημαντική ημερήσια διακύμανση των συμπτωμάτων, τα οποία επιδεινώνονται στη διάρκεια της ημέρας και βελτιώνονται με τον ύπνο. Είναι δυνατόν σε κάποιες περιπτώσεις να υπάρχουν «ψευδοπυραμιδικά» στοιχεία, ζωηρά αντανakηλαστικά, κλήνος και δυστονικός εκτατικός μέγας δάκτυλος στους παιδιατρικούς ασθενείς και έτσι πολλές φορές τίθεται λανθασμένα η διάγνωση της εγκεφαλικής παράλυσης ή της κληρονομικής σπαστικής παραπληγίας<sup>57,58</sup>.

Σε βάθος χρόνου το κλινικό φάσμα της νόσου έχει επεκταθεί και έχουν καταγραφεί και άλλοι φαινότυποι. Παρατηρείται πρώιμη έναρξης «ήπια» μορφή με επεισοδιακή δυστονία, βάδισμα στα δάκτυλα ή προοδευτική σκολίωση που συχνά δεν απαιτεί θεραπεία<sup>59</sup>. Παρκινσονισμός μπορεί να αποτελεί αρχική εκδήλωση της νόσου στην ενήλικη ζωή με ήπια δυστονικά στοιχεία, απουσία ημερήσιας διακύμανσης και βραδεία εξέλιξη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται η διάκριση από μορφές νεανικού παρκινσονισμού και ιδιαίτερα από την αυτοσωματική επικρατητική μορφή νόσου του Parkinson που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης<sup>59-61</sup>.

Το χαρακτηριστικό, όμως, σε όλους τους κλινικούς υποτύπους της DRD είναι μια θεαματική και παρατεταμένη απάντηση σε χαμηλές δόσεις l-dopa. Χρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη levodopa, όπως δυσκινήσιες ή κινητικές διακυμάνσεις είναι ασυνήθιστο να συμβούν<sup>59</sup>. Πρόκειται, επομένως, για μια θεραπεύσιμη διαταραχή και για το λόγο αυτό είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση. Η DRD πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση οποιουδήποτε δυστονικού συνδρόμου με έναρξη στην παιδική ή εφηβική ηλικία, καθώς επίσης και στις περιπτώσεις νεανικού παρκινσονισμού<sup>4-6,59-61</sup>.

Η κλασική δυστονία που απαντά στην l-dopa κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα με μειωμένη διεισδυτικότητα, η οποία, όμως,

είναι αξιοσημείωτα υψηλότερη στα κορίτσια<sup>62</sup> και οφείλεται σε μια από τις πολυάριθμες μεταλλάξεις (>100), συχνά και *de novo*, στο γονίδιο για την GTP κυκλοδρόληση, 1 (GCH1), γεγονός που καθιστά το γενετικό έλεγχο δύσκολο και όχι ευρέως διαθέσιμο<sup>62,63</sup>. Το ένζυμο GCH1 συμμετέχει στη σύνθεση της τετραϋδροβιοπτερίνης, συμπαράγοντα της υδροξυλάσης της τυροσίνης, που συμμετέχει με τη σειρά της στη σύνθεση της ντοπαμίνης από την τυροσίνη<sup>64</sup>. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων συνδέονται με τον κλασικό φαινότυπο της νόσου. Ωστόσο, η φαινοτυπική ετερογένεια είναι μεγάλη και δεν επιτρέπει την ανίχνευση μέχρι στιγμής συσχετίσεων φαινότυπου-γονότυπου με συγκεκριμένες ετερόζυγες μεταλλάξεις ακόμα και σε μεγάλες σειρές περιστατικών<sup>6</sup>. Σε κάποιες περιπτώσεις με σύνθετες ετερόζυγες και ομόζυγες μεταλλάξεις η κλινική εικόνα είναι βαρύτερη<sup>59,64</sup>.

Υπάρχουν και άλλες αρκετά σπάνιες κληρονομικές διαταραχές στην οδό σύνθεσης της ντοπαμίνης που προκαλούν επίσης δυστονία που απαντά στην *l-dopa*. Πρόκειται για αυτοσωματικές υπολειπόμενες μορφές δυστονίας που απαντούν στην *l-dopa* και προκαλούνται από σύνθετες ή ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο της υδροξυλάσης της τυροσίνης (TH)<sup>65</sup> ή της ρεδοκτάσης της σεπιαπτερίνης (SPR)<sup>66</sup> και συνδέονται με ένζυμο που εμπλέκονται επίσης στη σύνθεση της ντοπαμίνης. Το φαινοτυπικό φάσμα αυτών των διαταραχών είναι πολύ ευρύτερο με πρόσθετα γνωρίσματα στα πλαίσια ενός βαρύτερου νευρολογικού συνδρόμου με σύνθετο φαινότυπο<sup>64</sup>. Η περαιτέρω ανάλυση αυτών ξεφεύγει από τους στόχους αυτής της ανασκόπησης.

### Μυόκλιονος-δυστονία (DYT11)

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την παρουσία μυοκλιονίων μεμονωμένα ή συχνά σε συνδυασμό με δυστονία<sup>67</sup>. Η έναρξη συνήθως συμβαίνει στην παιδική ηλικία ή την εφηβεία και νωρίτερα στα κορίτσια<sup>68</sup>. Στον τυπικό φαινότυπο<sup>67-72</sup> κυριαρχεί ο μυόκλιονος κυρίως στο άνω τμήμα του σώματος (αυχένος, κορμός, άκρα) με επικράτηση των κεντρομελικών μυών. Τα μυοκλιονικά τινάγματα είναι πολύ σύντομα, γι' αυτό και καλούνται «κεραυνοβόλα» τινάγματα<sup>69</sup>. Λιγότερο συχνά προσβάλλονται τα κάτω άκρα<sup>71,72,73,74</sup>. Η δυστονία, όταν είναι παρούσα, είναι ήπια προς μέτρια, προσβάλλει συνήθως τον αυχένα ή τα άνω άκρα και εκδηλώνεται σαν αυχενική δυστονία, δυστονική θέση άκρας χείρας ή σπασμό γραφέως<sup>69,72</sup>. Ο φαινότυπος της αμιγούς δυστονίας έχει παρατηρηθεί μόνο σε λίγους ασθενείς<sup>67,68,70,72</sup>. Θεαματική είναι βελτίωση του μυόκλιονου με την κατανάλωση αλκοόλ στην πλειοψηφία των ασθενών<sup>4,67,69,71</sup>. Ψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως κρίσεις πανικού, κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά, κατάχρηση αλκοόλ, διάσπαση προσοχής εμφανίζονται συχνά στη DYT11 δυστονία<sup>67,73,75,76</sup>.

Παρατηρείται κλινική ετερογένεια και άτυποι φαινότυποι, όπως πολύ πρώιμη ή όψιμη έναρξη της νό-

σου<sup>70,72</sup>, περιφερικός μυόκλιονος στα άνω άκρα, σπασμός γραφέως σαν μόνη εκδήλωση<sup>72,74</sup> και επικρατούσα προσβολή των κάτω άκρων<sup>71,72,74</sup>.

Η DYT11 δυστονία είναι αυτοσωματική κυρίαρχη διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της ε-σαρκογλυκάνης (SCGE), που εντοπίζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 7q21<sup>77</sup>. Αξιοσημείωτα μειωμένη διεισδυτικότητα παρατηρείται σε μητρική προέλευση του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου λόγω της μητρικής αποτύπωσης του SCGE γονιδίου, με αποτέλεσμα η νόσος να εκδηλώνεται κατά κανόνα όταν το παθολογικό αλληλόμορφο προέρχεται από τον πατέρα<sup>78,79</sup>. Η ε-σαρκογλυκάνη είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που ανήκει στην οικογένεια των σαρκογλυκανών, οι οποίες αποτελούν τμήμα του συμπλέγματος δυστροφίνης-γλυκοπρωτεΐνης στον εγκέφαλο και τους μύες. Δεν είναι ακόμη γνωστός ο ρόλος της ε-σαρκογλυκάνης στον εγκέφαλο και στην παθογένεση του συνδρόμου μυόκλιονου-δυστονίας<sup>4,11,13</sup>.

Η DYT11 δυστονία μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία μεταλλάξεων<sup>67</sup>. Δεν έχουν περιγραφεί ξεκάθαρως συσχετίσεις μεταξύ γονότυπου-φαινότυπου<sup>68,80</sup>. Εξαιρέση αποτελούν χρωμοσωμικές μικροελλείψεις που περιλαμβάνουν όλο το SCGE γονίδιο αλληλά και γειτονικά γονίδια και μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο μυόκλιονου-δυστονίας μαζί με πρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά, γι' αυτό και αποκαλείται σύνδρομο μυόκλιονου-δυστονίας plus. Ο σύνθετος φαινότυπος περιλαμβάνει επιπρόσθετα νοντική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, δυσμορφία προσώπου, κοντό ανάστημα, κώφωση<sup>67,81,82</sup>.

Μια νέα γενετική θέση μυόκλιονου-δυστονίας (DYT15) χαρτογραφήθηκε στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 18q11 σε μια μόνο μεγάλη Καναδέζικη οικογένεια<sup>83,84</sup>. Το υπεύθυνο γονίδιο δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί. Σε αυτή την οικογένεια ο φαινότυπος είναι όμοιος με της DYT11 δυστονίας.

### Ταχείας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12)

Η ταχείας έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός (DYT12) αποτελεί ένα εξαιρετικά σπάνιο σύνδρομο δυστονίας-plus που εκδηλώνεται σε νεαρή ηλικία με οξεία εμφάνιση δυστονίας-παρκινσονισμού που εξελίσσεται γρήγορα σε ήπια ως μέρες και πυροδοτείται από φυσικό ή συναισθηματικό στρες (ηοίμωξη, άσκηση). Τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια<sup>85</sup> περιλαμβάνουν: 1) την απότομη εμφάνιση δυστονίας με στοιχεία παρκινσονισμού μέσα σε ήπια ως ώρες, 2) μια ξεκάθαρη κεφαλοουραία συμμετοχή (πρόσωπο > άνω άκρα > κάτω άκρα), 3) προμνηκικά συμπτώματα. Καταγράφονται επίσης ψυχικές διαταραχές<sup>86</sup>. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα με ποικίλη διεισδυτικότητα. Το γονίδιο ATP1A3 χαρτογραφήθηκε το 2004 στο χρ 19q13 και κωδικοποιεί την Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPάση α3 (ATP1A3), μια καταλυτική υπομονάδα της αντλίας νατρίου-καλίου<sup>87</sup>.



### Δυστονία-παρκινσονισμός (DYT16)

Πρόσφατα, έχει περιγραφεί σε δύο ομόαιμες, μη συνδεδεμένες οικογένειες από τη Βραζιλία μια πρώιμης έναρξης γενικευμένη μορφή δυστονίας-παρκινσονισμού (DYT16) κληρονομούμενη κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, που οφείλεται σε δυσονηματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που απαντά στο στρες PRKRA<sup>88</sup>. Ο φαινότυπος<sup>88,89</sup> χαρακτηρίζεται από γενικευμένη δυστονία με προσβολή του κορμού και του αυχένα σε μεγαλύτερο βαθμό από τα άκρα, στοματογοναθική δυστονία, σπασμωδική δυσφωνία, καθώς επίσης και στοιχεία παρκινσονισμού σε κάποια μέλη, συμπτώματα που δεν απαντούν σε θεραπεία με l-dopa. Έχει επίσης αναφερθεί ετερόζυγη μετάλλαξη σε νεαρό αγόρι από τη Γερμανία, χωρίς οικογενειακό ιστορικό που ξεκίνησε με δυστονία από το πόδι και γενικεύτηκε αργά χωρίς συμμετοχή των κρανιακών μυών<sup>90</sup>. Το PRKRA γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση PRK, που εμπλέκεται στην μετάδοση πληροφοριών στην κυτταρική διαφοροποίηση πολλαπλασιασμό και απόπτωση<sup>88</sup>.

### Διαγνωστική προσέγγιση και κατευθυντήριες οδηγίες για τη γενετική διάγνωση της δυστονίας

Σε έναν ασθενή με αμιγή δυστονία η ηλικία έναρξης, η θέση εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων και το οικογενειακό ιστορικό είναι από τα κύρια στοιχεία στη διαγνωστική προσέγγιση<sup>36</sup>. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού συνηγορεί σαφώς υπέρ της μονογονιδιακής μορφής δυστονίας. Ωστόσο, το αρνητικό οικογενειακό ιστορικό είναι μικρής αξίας εξαιτίας της μειωμένης διεισδυτικότητας σε πολλές δυστονίες. Η πρώιμη έναρξη συνηγορεί επίσης υπέρ της μονογονιδιακής δυστονίας. Από τις αμιγείς δυστονίες η DYT1 είναι η συχνότερη και πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις με πρώιμη έναρξη δυστονίας από τα άκρα και γρήγορη γενίκευση.

Με βάση τις EFNS κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση της δυστονίας<sup>6</sup> συστήνεται γενετικός έλεγχος για DYT1 σε πρωτοπαθή δυστονία με έναρξη από τα άκρα σε άτομα ηλικίας < 30 ετών και σε >30 έτη, εφόσον υπάρχει συγγενής με πρώιμη έναρξη δυστονίας, ενώ δε συνιστάται έλεγχος σε ασυμπτωματικά μέλη της οικογένειας. Επίσης, συστήνεται έλεγχος για DYT6 σε πρώιμης έναρξης δυστονίες ή σε οικογενείς περιπτώσεις δυστονίας με κρανιο-αυχενική συμμετοχή ή μετά από αποκλεισμό της DYT1 δυστονίας. Οι άλλες μορφές αμιγούς δυστονίας είναι πολύ λιγότερο συχνές. Άτομα με πρώιμης έναρξης μυόκλινο στα άνω άκρα ή στον αυχένα, ειδικά αν κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα και ενεργοποιείται με την κίνηση πρέπει να ελέγχονται για το DYT11 γονίδιο.

Σημαντικό στοιχείο που πρέπει να έχει υπόψη ο κλινικός νευρολόγος είναι η διαγνωστική χορήγηση l-dopa σε κάθε ασθενή με πρώιμη έναρξη δυστονίας

που δεν έχει τεθεί διάγνωση Η δυστονία που απαντά στην l-dopa είναι φαινοτυπικά πολύ ετερογενής και χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψη ακόμη και σε περιπτώσεις εστιακής δυστονίας με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση από το νεανικό παρκινσονισμό. Χρειάζεται προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με νεανικό παρκινσονισμό, ειδικά οφειλόμενο σε μετάλλαξη στο γονίδιο της παρκίνης, καθώς μπορεί να εμφανίσουν δυστονία με παρκινσονισμό και καλή απάντηση στη levodopa<sup>4-6,59-61</sup>.

Συμπερασματικά, το φάσμα των πρωτοπαθών δυστονικών συνδρόμων είναι ιδιαίτερος ευρύ και ετερογενές. Η εξέλιξη στον τομέα της γενετικής έχει συμβάλει σημαντικά στη διεύρυνση της φαινομενολογίας αυτών των διαταραχών και στη διατύπωση και ανάλυση νέων γενετικών μορφών. Οι εξελίξεις φυσικά δεν σταματούν. Από τη μια πλευρά, βρίσκεται η πρόσφατη εισαγωγή στη DYT ταξινόμηση της DYT23 δυστονίας, από την άλλη, η αμφισβήτηση της DYT7 γενετικής θέσης για την αυχενική δυστονία<sup>91</sup>, ενώ επί του παρόντος, ομάδα εργασίας έχει αναλάβει την εκ νέου αναθεώρηση της ταξινόμησης της δυστονίας<sup>21</sup>. Περαιτέρω έρευνα στη γενετική αυτών των διαταραχών θα συμβάλει στην αποσαφήνιση της μοριακής βάσης αυτών των νοσημάτων και κατ' επέκταση στο σχεδιασμό ειδικών θεραπειών.

### Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB: Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD and Fahn S (eds). *Movement disorders 2*, Butterworths, London, 1987, p. 332-358.
2. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.
3. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 947-957.
4. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1074-1085.
5. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and practice of movement disorders*, 2nd ed, Elsevier, Philadelphia, 2011.
6. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5-18.
7. Bhatia KP. The paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2011; 26: 1157-1165.
8. Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT. Primary dystonias: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 598-609.
9. Schmidt A, Klein C. The role of genes in causing dystonia. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 65-70.
10. Bertram KL, Williams DR. Diagnosis of dystonic syndromes- a new eight-question approach. *Nature Rev Neurol* 2012; 8: 275-283.

11. LeDoux MS. The genetics of dystonias. *Adv Genet* 2012; 79: 35-85.
12. Klein C. Movement disorders: Classifications. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 425-439.
13. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonia. *Nat Rev Neurol* 2008; 9: 222-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
14. Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM et al. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology* 2008; 70: 1377-1383.
15. Waters CH, Faust PL, Powers J, Vinters H, Moskowitz C, Nygaard T et al. Neuropathology of lubag (X-linked dystonia-parkinsonism). *Mov Disord* 1993; 8: 387-390.
16. Pasco PM, Ison CV, Muñoz EL, Magpusao NS, Cheng AE, Tan KT et al. Understanding XDP through imaging, pathology and genetics. *Int J Neurosci* 2011; 121: 12-17.
17. deCarvalho Aguiar P, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 316-25.
18. Elia AE, Lalli S, Albanese A. Differential diagnosis of dystonia. *Eur J Neurol* 2010; 17 Suppl 1: 1-8.
19. Spatola M, Wider C. Overview of primary monogenic dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 Suppl 1: 158-161.
20. Albanese A, Lalli S. Update on dystonia. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 483-490.
21. Risch N, de Leon D, Ozelius L, Kramer P, Almasy L, Singer B et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152-9.
22. Valente EM, Warner TT, Jarman PR, Mathen D, Fletcher NA, Marsden CD et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. *Brain* 1998; 121: 2335-2339.
23. Opal P, Tinter R, Jankovic J, Leung J, Breakefield XO, Friedman J et al. Intrafamilial phenotypic variability of DYT 1: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord* 2002; 17: 339-345.
24. Gambarin M, Valente EM, Liberini P. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 1782-1784.
25. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2003; 18: 706-711.
26. Grundmann K, Laubis-Hermann U, Bauer I, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P et al. Frequency and phenotypic variability of the GAG deletion of the DYT1 gene in an unselected group of patients with dystonia. *Arch Neurol* 2003; 60: 1266-1270.
27. Bentivoglio AR, Loi M, Valente EM, Ialongo T, Tonali P, Albanese A. Phenotypic variability of DYT1-PTD: does the clinical spectrum include psychogenic dystonia? *Mov Disord* 2002; 17: 1058-1063.
28. Gatto EM, Pardal MM, Micheli FE. Unusual phenotypic expression of DYT1 mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 277-279.
29. Stamelou M, Edwards MJ, Bhatia KP. Late onset rest-tremor in DYT1 dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; Epub ahead of print.
30. Risch NJ, Bressman SB, deLeon D, Brin MF, Burke RE, Greene PE et al. Segregation analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews suggests autosomal dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 533-538.
31. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, de Leon D, Brin MF, Raymond D, Corey DP, Fahn S, Risch NJ, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO: The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997, 17:40-48.
32. Klein C, Friedman J, Bressman S, Vieregge P, Brin MF, Pramstaller PP et al. Genetic testing for early-onset dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method experiences from testing of a large patient cohort and ethical aspects. *Gene Test* 1999; 3: 323-328.
33. Breakefield XO, Kamm C, Hanson PI. Torsin A: Movement at many levels. *Neuron* 2001; 31: 9-12.
34. Granata A, Schiavo G, Warner TT. Torsin A and dystonia: from nuclear envelope to synapse. *J Neurochem* 2009; 109: 1596-1609.
35. Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005-2025.
36. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, Kramer PL, Greene PE, Heiman GE et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 1997; 42: 670-673.
37. Saunders-Pullman R, Raymond D, Senthil G, Kramer P, Ohmann E, Deligtisch A et al. Narrowing the DYT6 dystonia region and evidence for locus heterogeneity in the Amish-Mennonites. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 2098-2105.
38. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, Raymond D, Ehrlich ME, Bressman SB et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2009, 41:286-288.
39. LeDoux MS, Xiao J, Rudzinska M, Bastian RW, Wszolek ZK, Van Gerpen JA. Genotype-phenotype correlations in THAP1 dystonia:

- Molecular foundations and description of new cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 414-425.
41. Blanchard A, Ea V, Roubertie A, Martin M, Coquart C, Claustres M et al. DYT6 dystonia: Review of the literature and creation of the UMD Locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. *Hum Mutat* 32: 1213-24.
  42. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 441-446.
  43. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, Winkler S, Pawlack H, Hagenah J et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening. *Lancet Neurol* 2009; 8: 447-452.
  44. Houlden H, Schneider SA, Paudel R, Melchers R, Schwingenschuh P, Edwards M et al. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 2010; 74:846-850.
  45. Bragg DC, Armata IA, Nery FC, Breakfield XO, Sharma N. Molecular pathways in dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 136-147.
  46. Gavarini S, Cavrol C, Fuchs T, Lyons N, Ehrlich ME, Girard JP et al. Direct interaction between causative genes of DYT1 and DYT6 primary dystonia. *Ann Neurol* 2010; 68: 549-553.
  47. Kaiser FJ, Osmanovic A, Rakovic A, Erogullari A, Uflacker N, Braunholz D et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol* 2010; 68: 554-559.
  48. Xiao J, Zhao Y, Bastian RW, Perlmutter JS, Racette BA, Tabbal SD et al. Novel THAP1 sequence variants in primary dystonia. *Neurology* 2010; 74: 229-238.
  49. Xiromerisiou G, Houlden H, Scarneas N, Stamelou M, Kara E, Hardy J et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype phenotype correlations. *Mov Disord* 2012; 27: 1290-1294.
  50. Söhn AS, Glöckle N, Doetzer AD, Deuschl G, Felbor U, Topka HR. Prevalence of THAP1 sequence variants in German patients with primary dystonia. *Mov Disord* 2010; 25: 1982-1986.
  51. Schneider SA, Ramirez A, Shaiffee K, Kaiser FJ, Erogullari A, Brüggermann N et al. Homozygous THAP1 mutations as cause of early-onset generalized dystonia. *Mov Disord* 2011; 26: 858-61.
  52. Uitti RJ, Maraganore DM. Adult onset familial cervical dystonia: report of a family including monozygotic twins. *Mov Disord* 1993; 8: 489-94.
  53. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmutter JS, Zbigniew K et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012; 71: 458-469.
  54. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233.
  55. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377-384.
  56. Segawa M. Dopa-responsive dystonia. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 539-557.
  57. Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 236-240.
  58. Jan MMS. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 298-303.
  59. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 839-845.
  60. Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M, Lücking CB et al. Levodopa-responsive dystonia GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 2000; 123: 112-121.
  61. Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case studies. *Brain* 2003; 126: 1279-1292.
  62. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Huntar A, Sadeh M et al. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 1998; 50: 1015-1120.
  63. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236-242.
  64. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales SJ, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721-733.
  65. Lüdecke B, Dworniczak B, Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet* 1995; 123-125.
  66. Bonafé L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum*

- Genet 2001; 69: 269-277.
67. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apertis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009; 479-489.
  68. Raymond D, Saunders-Pullman R, de Carvalho Aguiar P, Schule B, Kock N, Friedman J et al. Phenotypic spectrum and sex effects in eleven myoclonus-dystonia families with  $\epsilon$ -sarcoglycan mutations. *Mov Disord* 2009; 23: 588-592.
  69. Asmus F, Zimprich A, Tezenas du Montcel S, Kabus C, Deuschl G, Kupsch A et al. Myoclonus-dystonia syndrome:  $\epsilon$ -sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002; 52: 489-492.
  70. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, DiGiorgio A, Salvi S, Davis M et al. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64: 737-739.
  71. Roze E, Apartis E, Clot F, Dorison N, Thobois S, Guyant-Marechal L et al. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiologic pattern related to SCGE mutations. *Neurology* 2008; 70: 1010-1016.
  72. Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C, Zibordi F, Ciano C, Ghezzi D et al. Myoclonus-dystonia syndrome: Clinical presentation, disease course and genetic features in 11 families. *Mov Disord* 2008; 23: 28-34.
  73. Doheny DO, Brin MF, Morrison CE, Smith CJ, Walker RH, Abbasi S et al. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. *Neurology* 2002; 59: 1187-1196.
  74. Koukouni V, Valente EM, Cordivari C, Bhatia KP, Quinn NP. Unusual familial presentation of epsilon-sarcoglycan gene mutation with falls and writer's cramp. *Mov Disord* 2008; 23: 1913-1915.
  75. Hess CW, Raymond D, de Carvalho Aguiar P, Frucht S, Shriberg J, Heiman GA et al. Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SCGE mutation carriers. *Neurology* 2007; 68: 522-524.
  76. Peal KJ, Waite AJ, Blake DJ, Owen MJ, Morris HR. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia, and the epsilon-sarcoglycan gene: a systematic review. *Mov Disord* 2011; 26: 1939-1942.
  77. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66-69.
  78. Müller B, Hedrich K, Kock N, Dragasevic N, Svetel M, Garrels J et al. Evidence that paternal expression of the epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1303-1311.
  79. Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, Kalscheuer V, Asmus F, Gasser T et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 138-144.
  80. Grünevald A, Djarmati A, Lohmann-Hedrich K, Farrell K, Zeller JA, Allert N et al. Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions. *Hum Mutat* 2008; 29: 331-332.
  81. Asmus F, Hjermand LE, Dupont E, Wagenstaller J, Haberlandt E, Munz M et al. Genomic deletion at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. *Brain* 2007; 130: 2736-2745.
  82. Saugier-Verber P, Doummar D, Barthez M-A, Czernecki V, Drouot N, Apartis E et al. Myoclonus dystonia plus syndrome due to a novel 7q21 microdeletion. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 1244-1249.
  83. Grimes DA, Bulman D, St George-Hyslop P, Lang AE. Inherited myoclonus-dystonia: evidence supporting genetic heterogeneity. *Mov Disord* 2001; 16: 106-110.
  84. Grimes DA, Han F, Lang A, St George-Hyslop P, Racacho L, Bulman DE. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia. *Neurology* 2002; 59: 1183-1186.
  85. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJM, Gollamudi S et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3. *Brain* 2007; 130: 828-835.
  86. Brashear A, Cook JF, Hill DF, Amponsah A, Snively BM, Light L et al. Psychiatric disorders in rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neurology* 2012; 79: 1168-1173.
  87. deCarvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M et al. Mutations in the Na(+)/K(+)-ATPase alpha-3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43: 169-175.
  88. Camargos S, Scholz S, Sim n-S nchez J, Pais n-Ruiz C, Lewis P, Hernandez D et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008; 7: 207-215.
  89. Camargos S, Lees AJ, Singleton A, Cardoso F. DYT16: the original cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1012-1014.
  90. Seibler P, Djarmati A, Langpap B, Hagenah J, Schmidt A, Brüggermann N et al. A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalized dystonia in a German patient. *Lancet Neurol* 2008; 7: 380-381.
  91. Winter P, Kamm C, Biskup S, Köhler A, Leube B, Auburger G et al. DYT7 gene locus for cervical



- dystonia on chromosome 18p is questionable. *Mov Disord* 2012; Epub ahead of print.
92. Gimenez-Roldan S, Delgado G, Marin M, Villanueva JA, Mateo D. Hereditary torsion dystonia in gypsies. *Adv Neurol* 1988; 50: 73-81.
  93. Lee LV, Kupke KG, Gonzaga-Caballar F, Ortiz MH, Müller U. The phenotype of X-linked dystonia-parkinsonism syndrome: an assessment of 42 cases in the Philippines. *Medicine* 1991; 70: 179-187.
  94. Nolte D, Niemann S, Müller U. Specific changes in multiple transcript system DYT3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 10347-10352.
  95. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Nucl Med* 2007; 80:393-406.
  96. Parker N. Hereditary whispering dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:218-224.
  97. Ahmad F, Davis MB, Waddy HM, Oley CA, Marsden CD, Harding AE. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. *Genomics* 1993; 15: 9-12.
  98. Wilcox RA, Winkler S, Lohmann K, Klein C. Whispering dysphonia in an Australian family (DYT4): a clinical and genetic reappraisal. *Mov Disord* 2011; 26: 2404-1408.
  99. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1673-1677.
  100. Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Sporadic focal dystonia in northwest Germany: molecular basis on chromosome 18p. *Ann Neurol* 42: 111-114.
  101. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007; 68: 1782-1789.
  102. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, Ming L, Bui M, Plein E et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1025-1029.
  103. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schule R et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by GLUT1 defect. *Neurology* 2011; 77: 959-964.
  104. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63: 2280-2287.
  105. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011; 43: 1252-1255.
  106. Wang JL, Cao L, Li XH, Hu ZM, Li ZD, Zhang JG et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Brain* 2011; 134: 3493-3501.
  107. Bentivoglio AR, Ialongo T, Contarino MF, Valente EM, Albanese A. Phenotypic characterization of DYT 13 primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2004; 19: 200-206.
  108. Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, Dixon PH, Davis MB, Ferraris A et al. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-p36.32 in an Italian family with cranio-cervical or upper-limb onset. *Ann Neurol* 2001; 49:362-6.
  109. Chouery E, Kfoury J, Delaque V, Jalkh N, Bejjani P, Serre JL et al. A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Neurogenetics* 2008; 9: 287-93.
  110. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesias and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844.
  111. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J, Maljevic S et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal-exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008; 118: 2157-2168.
  112. Valente EM, Spacey SD, Wali GM, Bhatia KP, Dixon PH, Wood NW et al. A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which gives rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain* 2000; 123: 2040-45.
  113. Spacey SD, Adams PJ, Lam PC, Materek LA, Stoessl AJ, Snutch TP et al. Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2006; 66: 1588-1590.
  114. Forsgren L, Holmgren G, Almay BGL, Drugge U. Autosomal dominant torsion dystonia in a Swedish family. *Adv Neurol* 1988; 50: 83-92.
  115. Norgren N, Mattson E, Forsgren L, Holmberg. A high penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3. *Neurogenetics* 2011; 12: 137-143.

Πίνακας 1: Γενετική ταξινόμηση δυστονίας

DYT	OMIM	Ονοματολογία	Φαινότυπος	Κληρ.	Γενετική θέση	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
<b>DYT1</b>	128100	Δυστονία Oppenheim/ Μυϊκή παραμορφωτική δυστονία	Πρώιμης έναρξης από ένα άκρο γενικευμένη πρωτοπαθής στροφική δυστονία 23	ΑΚ	9q34	TOR1A/ DYT1 32	Torsin A
<b>DYT2</b>	224500	Αυτοσωματική υπολει- πόμενη στροφική δυ- στονία	Αυτοσωματική υπο- λειπόμενη γενικευμέ- νη στροφική δυστονία σε ισπανούς τσιγγάνους <sup>92</sup>	ΑΥ	άγνωστη	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT3</b>	314250	Φυλοσύνδετη δυστονί- α-παρκινσονισμός /Δυ- στονία Lubag	Δυστονία, παρκινσονι- σμός σε άρρενες φιλιπ- πινέζους, έναρξη στην ενήλικη ζωή <sup>93</sup>	ΦΥ	Χq13.1	TAF194	Μειωμένη έκ- φραση TAF1 γο- νιδίου <sup>95</sup>
<b>DYT4</b>	128101	«Μη DYT1» δυστονία/ Ψιθυριστή δυσφωνία	Μια Αυστραλιέζικη οικο- γένεια με προεξάρχου- σα ψιθυριστή δυσφω- νία <sup>96-98</sup>	ΑΚ	άγνωστη	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT5</b>	128230	Δυστονία που απαντά στην l-dopa (DRD)/Σύν- δρομο Segawa	Δυστονία ± παρκινσονι- σμός, ημερήσια διακύ- μανση συμπτωμάτων, θεαματική απάντηση στην l-dopa <sup>54</sup>	ΑΚ	14q22.2	GCH163	GTPCH1 (GTP κυκλοϋδρολά- ση 1)
<b>DYT6</b>	602629	Δυστονία μικτού τύπου με έναρξη στην εφη- βεία	Δυστονία μικτού τύ- που, έναρξη στην εφη- βική ηλικία συχνά από την κρανιοαυχενική πε- ριοχή <sup>37</sup>	ΑΚ	8q11.21	THAP139	THAP1 (thanatos- associated protein 1)
<b>DYT7</b>	602124	Εστιακή δυστονία με έναρξη στην ενήλι- κη ζωή	Γερμανική οικογένεια με αυχενική δυστονία στην ενήλικη ζωή <sup>91, 99</sup> /σπο- ραδικές περιπτώσεις 100	ΑΚ	18p	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT8</b>	118800	Παροξυσμική μη κινη- σιογενής δυσκινησία (PNKD1)/ Παροξυσμική δυστονική χορειοαθέ- τωση (PDC)	Επεισόδια δυστονίας ± χορείας από λεπτά ως ώρες που εκλύονται με αλκοόλη, καφέ, στρες, κόπωση, κάπνισμα 101	ΑΚ	2q35	MR-1102/ PNKD1	MR-1 (ρυθμι- στής μιοινογέ- νεως 1)
<b>DYT9</b>	601042	Παροξυσμική χορειοα- θέτωση/σπαστικότητα	Παροξυσμική μετά από κόπωση δυσκινησία (PED) με προϊούσα σπα- στική παραπάρεση <sup>103</sup>	ΑΚ	1p	SLC2A1103	GLUT1 (Μετα- φορέας γλυκό- ζης 1)
<b>DYT10</b>	128200	Παροξυσμική κινη- σιογενής δυσκινησία (PKD)/ Παροξυσμική κι- νησιογενής χορειοαθέ- τωση (PKC)	Επεισόδια δυστονίας ± χορειοαθέτωσης μικρής διάρκειας εκλύόμενα από απότομη κίνηση <sup>104</sup>	ΑΚ	16p11.2	PRRT2 105, 106	PRRT2 (Πλού- σια σε προλήνη διαμεμβρανική πρωτεΐνη 2)
<b>DYT11</b>	159900	Μυόκλονος-δυστονία	Μυοκλονίες που απα- ντούν στο αλκοόλη συν- δυαζόμενες με δυστο- νία <sup>67</sup>	ΑΚ	7q21.3	SGCE77	ε-σαρκογλυκάνη



DYT	OMIM	Ονοματολογία	Φαινότυπος	Κληρ.	Γενετική θέση	Γονίδιο	Πρωτεΐνη
<b>DYT13</b>	607671	Πρωτοπαθής δυστονία τμηματική / άνω τμήματος σώματος	Ιταλική οικογένεια με πρώιμης έναρξης δυστονία κρανιοσυνεχικής περιοχής ή άνω άκρων 107, 108	AK	1p36.32-p36.13	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT15</b>	607488	Μυόκλιονος-δυστονία	Καναδική οικογένεια με μυόκλιονο-δυστονία που απαντά στο αλκοόλη 83, 84	AK	18p11	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT16</b>	603424	Πρώιμης έναρξης δυστονία-παρκινσονισμός	Γενικευμένη δυστονία ή δυστονία-παρκινσονισμός σε οικογένειες από Βραζιλία 88, 89	AY	2q31.2	PRKRA88	PRKRA
<b>DYT17</b>	612406	Αυτοσωματική υπολειπόμενη πρωτοπαθής δυστονία με έναρξη στην εφηβεία	Λιβανέζικη οικογένεια με αυχενική δυστονία στην εφηβική ηλικία εξελισσόμενη αργότερα σε τμηματική/γενικευμένη, επίσης βαριά δυσφωνία, δυσαρθρία 109	AY	20p11.22-q13.12	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT18</b>	612126	Παροξυσμική μετά από κόπωση δυσκινησία (PED)	Παροξυσμική μετά από παρατεταμένη κόπωση δυσκινησία (κυρίως δυστονία) με ή χωρίς επιληψία και/ή αιμορρηκτική αναιμία 110, 111	AK	1p34.8	SLC2A1 110, 111	GLUT1 (μεταφορέας γλυκόζης 1)
<b>DYT19</b>	611031	Παροξυσμική κινσιογενής δυσκινησία 2 (PKD2)	Μεγάλη οικογένεια από Ινδία 112/Όμοιος φαινότυπος με DYT10	AK	16q13-q22.1	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT20</b>	607488	Παροξυσμική μη κινσιογενής δυσκινησία 2 (PNKD2)	Μία Καναδέζικη οικογένεια 113/Παροξυσμική δυστονία όμοια με DYT8	AK	2q31	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT21</b>	614588	Ώσιμης έναρξης μικτή δυστονία	Σουηδική οικογένεια με μικτή δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή από άνω τμήμα σώματος 114, 115	AK	2q14.3-q21.3	άγνωστο	άγνωστη
<b>DYT23</b>	614860	Πρωτοπαθής αυχενική δυστονία με έναρξη στην ενήλικη ζωή	Μεγάλη γερμανική οικογένεια με αυχενική δυστονία στην ενήλικη ζωή 52	AK	9q34.11	CIZ153	CIZ1

Επεξηγήσεις: OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man: [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/), Κληρ.: Κληρονομικότητα, AK: Αυτοσωματική κυρίαρχη, AY: Αυτοσωματική υπολειπόμενη, ΦΥ: Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη

δραστηριότητες  
συνεδρία  
βιβλία

Ενημερωτικές Σεηίδες...

ημερίδες  
νευρολογικά  
νεα  
ενημέρωση



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**  **HELLENIC  
NEUROLOGICAL  
SOCIETY**

Αλκμάνος 10, Αθήναι 115 28 · τηλ.: 210 72 47 056 · fax: 210 72 47 556 · e-mail: info@enee.gr  
10 Alkmanos, Athens 115 28 · tel.: 210 72 47 056 · fax: 210 72 47 556 · e-mail: info@enee.gr

**12<sup>ο</sup> ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ**

**Σάββατο 15 Δεκεμβρίου 2012**

***Ξενοδοχείο «Mediterranean Palace»***

***Θεσσαλονίκη***

**Πρόγραμμα**

**Θέμα: «Λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ»**

**Συντονιστές:**

**Ιακ. Τσίπτσιος, Συντονιστής-Διευθυντής Νευρολογικής Κλινικής Γ.Ν. Παπαγεωργίου  
Α. Σοφός, Ειδικός Παθολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ**

- 09.30 **Λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ**  
Σ. Μεταλλίδης  
Παθολόγος, Λοιμωξιολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.
- 10.00 **Νευρολογικές επιπλοκές στις Λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ**  
Μ. Σπηλιώτη  
Λέκτορας Νευρολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
- 10.30 **Διάλειμμα - Καφές**
- 11.00 **Απεικονιστικά ευρήματα στις Λοιμώξεις του Κ.Ν.Σ**  
Τ. Λευκόπουλος  
Επιμελητής Α', Ακτινολόγος Α.Π.Θ.
- 11.30 **Ε.Ν.Υ**  
Ε. Σιδηροπούλου  
Διευθύντρια Ε.Σ.Υ ΑΧΕΠΑ

**Θα καταβληθεί προσπάθεια το σεμινάριο να μεταδοθεί διαδικτυακά μέσω της ιστοσελίδας  
[www.livemedia.gr](http://www.livemedia.gr)**



November 2012

### EFNS Educational Programmes 2013

Dear Colleague,

We are happy to announce that in 2013, the EFNS will grant a diversity of programmes for young Neurologists.

#### Fellowship Programme

Up to 5 scientific grants amounting to a maximum of € 2,000.- per month.

Duration: up to 12 months

Up to 3 educational grants amounting to a maximum of € 2,000.- per month.

Duration: up to 6 months

Application deadline: 31 December 2012

#### EFNS Department-Department Co-operation programme 2013

40 grants each amounting to a maximum of € 1,800.- in order to make it possible to stay at a foreign department for 6 weeks.

Application deadline: 30 November 2012

#### EFNS Spring School for Young Neurologists 9-12 May 2013

This annual meeting offers lectures and workshops for up to 120 young neurologists. Participants pay for their travel only.

Application deadline: 31 January 2013

We would be very grateful if you could make the enclosed information available to your young colleagues.

Information on these programmes can also be found at the EFNS website:

[www.efns.org](http://www.efns.org) → Awards & Grants.

Looking very much forward to a fruitful co-operation, I am sending you my best wishes



Jean-Marc Léger, MD, Prof  
Chair EFNS Teaching Course sub-committee

#### EFNS EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

HEADOFFICE Breite Gasse 4/7  
1070 Vienna, Austria

PHONE + 43 1 889 05 03  
FAX + 43 1 889 05 03 13  
EMAIL [headoffice@efns.org](mailto:headoffice@efns.org)  
WEB [www.efns.org](http://www.efns.org)

#### MANAGEMENT COMMITTEE

PRESIDENT  
Richard Hughes, United Kingdom  
PAST PRESIDENT  
Jacques L. De Reuck, Belgium  
VICE PRESIDENTS  
Marianne de Visser, The Netherlands  
Gian Luigi Lenzi, Italy  
László Vécsei, Hungary  
SECRETARY GENERAL  
Detlef Kömpf, Germany  
TREASURER  
Isabel Illa, Spain

#### CHAIRPERSONS OF COMMITTEES

CONGRESS PROGRAMME  
Nils Erik Cilhus, Norway  
LIAISON  
Günhild Waldemar, Denmark  
SCIENTIFIC  
Michael Brainin, Austria  
TRAINING AND EDUCATION  
Jean-Marc Léger, France  
CME (SUB-COMMITTEE)  
Thomas Berger, Austria  
E-LEARNING (SUB-COMMITTEE)  
Thomas Berger, Austria  
TEACHING COURSE (SUB-COMMITTEE)  
Jean-Marc Léger, France

## Communications of the European Neurological Society

December 2012 • <http://www.ensinfo.org/>



### Topics

- I. Join the General Assembly of the European Academy of Neurology (EAN) by Applying Now!
- II. Abstract Submission Deadline for 23<sup>rd</sup> ENS Meeting: 18 January 2013
- III. Preliminary Programme and Abstract Submission Procedure for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona Now Online
- IV. Junior Neurologist Poster Chair Opportunity at the 2013 ENS Meeting in Barcelona
- V. 5<sup>th</sup> European Board Examination in Neurology
- VI. 'Young Neurologist in Training Offer' Deadline Is 16 January 2013 for Attendance to Barcelona Meeting
- VII. Travel Grant to Attend 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona, Spain

#### I. Join the General Assembly of the European Academy of Neurology (EAN) by Applying Now!

The ENS is about to elect 45 individual members for the new EAN General Assembly. Interested ENS members, and those who recently joined the Society, are eligible to apply and vote. Take this opportunity and submit your application by uploading your CV by the end of **February 2013**. Please go to <http://www.ensinfo.org/> and click the button for application to become a member of the EAN General Assembly. [More »](#)

[Top](#)

#### II. Abstract Submission Deadline for 23<sup>rd</sup> ENS Meeting: 18 January 2013

The Scientific Committee of the European Neurological Society's Twenty-third Meeting (8-11 June 2013, in Barcelona, Spain) has issued a *Call for Papers*. Deadline for abstract submission is **18 January 2013**. For more information concerning application procedure, such as guidelines for abstract preparation and submission, as well as the topics of presentation, can be obtained on the website of the ENS at: <http://www.ensinfo.org/>. Refer below to topic III.

[Top](#)

#### III. Preliminary Programme and Abstract Submission Procedure for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona Now Online

The Preliminary Programme, and Abstract Submission Procedure, for the Twenty-third Meeting of the European Neurological Society, which is scheduled to take place in Barcelona, Spain, June 2013, is now available on the ENS website. Refer to <http://www.ensinfo.org/>; then ENS Congresses, followed by Next Congress and ENS Meeting 2013. Online registration is also available on this website. [More »](#)

[Top](#)

#### IV. Junior Neurologist Poster Chair Opportunity at the 2013 ENS Meeting in Barcelona

In 2009, the Executive Committee of the European Neurological Society agreed to accept nominations of junior neurologists to act as poster chairs at their annual conferences. Since then, the European Association of Young Neurologists and Trainees (EAYNT) has implemented the selection and nomination of junior colleagues with an excellent scientific record. [More »](#)

[Top](#)

#### V. 5<sup>th</sup> European Board Examination in Neurology

The 5<sup>th</sup> European Board Examination will be held on **Friday 7 June 2013** in conjunction with the 23<sup>rd</sup> Meeting of the European Neurological Society in Barcelona, Spain. Until 2012 the EBN Examination has been restricted to countries of the EU or EEA, Canada, USA and Turkey. From 2013 onwards candidates from all over the world will be accepted for the examination. Candidates from EU/EEA countries need to provide proof by the respective national authority that they are already board certified or eligible for board certification or eligible to sit a national exit examination (if implemented in that country). Non EU/EEA candidates must present a proof of a national accreditation as a neurologist and certification of their training, authenticity of the documents needs to be confirmed by an official body. [More »](#)

[Top](#)



#### VI. 'Young Neurologist in Training Offer' Deadline Is 16 January 2013 for Attendance to Barcelona Meeting

The ENS is pleased to offer once again a limited number of grants to support young neurologists to attend the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting, which is scheduled to take place in Barcelona, Spain, 8-11 June 2013. This *Young Neurologist in Training Offer* includes: [More »](#)

[Top](#)

#### VII. Travel Grant to Attend 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona, Spain

The European Neurological Society will support young scientists (born on or after **1 January 1978**) who wish to attend the Twenty-third ENS Meeting in Barcelona, Spain, 8-11 June 2013, with a **Travel Grant**. Scientists with an excellent abstract accepted for presentation at the meeting will be considered for this **Travel Grant**. Deadline for submission of an application is: **16 January 2013**. [More »](#)

[Top](#)

### Editor

Dr. Clay E. Reilly Gstaaltenrainweg 73 CH-4125 Riehen Switzerland E-mail: [cer@datanetworks.ch](mailto:cer@datanetworks.ch)  
 European Neurological Society: [http://www.ensinfo.org/?utm\\_source=newsletterens&utm\\_medium=E-Mail&utm\\_campaign=201212](http://www.ensinfo.org/?utm_source=newsletterens&utm_medium=E-Mail&utm_campaign=201212)  
 info@ensinfo.org Unsubscribe to this Newsletter: [http://www.ensinfo.org/unsubscribe/?utm\\_source=newsletterens&utm\\_medium=E-Mail&utm\\_campaign=201212](http://www.ensinfo.org/unsubscribe/?utm_source=newsletterens&utm_medium=E-Mail&utm_campaign=201212)



**Σας ενημερώνουμε** ότι οι εκπαιδευτικές δραστηριότητες της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για το μήνα **ΔΕΚΕΜΒΡΙΟ 2012** έχουν ως εξής :

**A) Παρασκευή 14 Δεκεμβρίου 2012**

**«ΚΥΚΛΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΩΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2012- 2013»**

**Αμφιθέατρο του ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ώρα 4-7 μ.μ.**

Θέμα: Αγγειογραφία

Ομιλητές: Π.Σγουρόπουλος, Α. Χατζηιωάννου, Γ. Μαγκούφης

**B) Τετάρτη 19 Δεκεμβρίου 2012**

**«ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΤΟΥ ΜΗΝΑ»**

Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

**Ξενοδοχείο Stratos Vassilikos** Μιχαλακοπούλου 114, Αθήνα,

**Ώρα 16.00-19.00μ.μ.**

Εκ της Γραμματείας της Α' Νευρολογικής Κλινικής

## 2012

- **1-4 Νοεμβρίου 2012**  
**XII ΝΕΥΡΟΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**  
Coral Beach, Πάφος  
E-mail: neuromed2012@cing.ac.cy  
<http://www.cing.ac.cy/neuromed2012>
  
- **8th-10th November, 2012**  
**ICNE2012**  
**2nd INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROLOGY & EPIDEMIOLOGY**  
Nice, France  
<http://www.neuro-conference.com/2012>
  
- **8th – 11th November, 2012**  
**THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON CLINICAL PRACTICE IN ALZHEIMER – CPAD**  
Budapest, Hungary  
<http://www.cpadconference.com>
  
- **30 Νοεμβρίου – 2 Δεκεμβρίου 2012**  
**ΗΜΕΡΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ 2012**  
Λάρισα  
Ξενοδοχείο : “Larisa Imperial”  
E-mail: dpanakoulia@tmg.gr  
<http://www.tmg.gr>
  
- **14-15 Δεκεμβρίου 2012**  
**12ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**  
**Αθήνα**  
Ξενοδοχείο “Crowne Plaza”  
E-mail: v.papadopoulou@events.gr  
<http://www.events.gr>

## 2013

- **6-9 Μαρτίου 2013**  
**3ο ΜΟΝΟΘΕΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
Αθήνα  
Ξενοδοχείο: «Royal Olympic»  
E-mail: psych@psych.gr  
[www.psych.gr](http://www.psych.gr)
  
- **08-09 Μαρτίου 2013**  
**5ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ**  
Θεσσαλονίκη  
Ξενοδοχείο: «Grand Hotel Palace»  
E-mail: info@praxicon.gr  
[www.praxicon.gr](http://www.praxicon.gr)
  
- **16th -23rd March, 2013**  
**65th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY**  
San Diego  
[www.aan.com](http://www.aan.com)
  
- **11th – 14th April, 2013**  
**CONTROVERSIES IN NEUROLOGY (CONy)**  
Istanbul, Turkey  
[www.comtecmed.com/cony](http://www.comtecmed.com/cony)
  
- **18-20 April, 2013**  
**28th INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE**  
Taipei  
[www.adi2013.org](http://www.adi2013.org)
  
- **22-25 Μαΐου 2013**  
**39ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**  
Αθήνα  
Ξενοδοχείο «Hilton»  
E-mail: mednet@mednet.gr  
[www.iea.gr](http://www.iea.gr)
  
- **28th –31st May, 2013**  
**EUROPEAN STROKE CONFERENCE**  
London  
United Kingdom  
[www.eurostroke.org](http://www.eurostroke.org)
  
- **8th – 11th June, 2013**  
**EUROPEAN NEUROLOGICAL SOCIETY**  
Barcelona, Spain  
[www.ensinfo.org](http://www.ensinfo.org)

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

• **16th – 20th June, 2013**  
**17th INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS**  
Sydney, Australia  
[www.movementdisorders.org/congress](http://www.movementdisorders.org/congress)

• **20-23 Ιουνίου 2013**  
**26ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΛΛΗΝΩΝ ΝΕΥΡΟΛΟΓΩΝ**  
Θεσσαλονίκη  
Ξενοδοχείο : "Porto Palace"  
Οργάνωση - Γραμματεία  
Global Events  
E-mail: [info@globalevents.gr](mailto:info@globalevents.gr)  
[www.globalevents.gr](http://www.globalevents.gr)

• **23rd – 27th June, 2013**  
**30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS**  
Montreal  
Congress Secretariat, ILAE / IBE  
7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland  
Tel: +353 1 205 6720, Fax: +353 1 205  
<http://epilepsycongress.org/index.php?id=83>

• **18th-23rd August, 2013**  
**15th INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROIMMUNOLOGY**  
Rome, Italy, CongressSecretariat  
Fax:39-06-3534-0213  
E-mail: [ici2013@gruppotriumph.it](mailto:ici2013@gruppotriumph.it)

• **21st -26th September, 2013**  
**WORLD CONGRESS OF NEUROLOGY IN CO-OPERATION WITH EFNS**  
Vienna, Austria  
E-mail: [wcn@kenes.com](mailto:wcn@kenes.com)  
<http://www.wcn-neurology.com>

**spring 2014**

• **17th CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES**  
Istanbul, Turkey