

# Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 22, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2013

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. Κυθιντηρέας  
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

- ▲ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΛΟΗΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΜΕ ΚΕΝΤΡΟΚΡΟΤΑΦΙΚΕΣ ΑΙΧΜΕΣ (ΡΟΛΑΝΔΕΙΟΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑ)  
*Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος* 6
- ▲ ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ HUNTINGTON  
*Μαμουλή Δήμητρα, Ιωαννίδης Παναγιώτης, Παπαδόπουλος Γεώργιος, Ποιχρονιάδου Ελένη, Καρακώστας Δημήτριος* 12
- ▲ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΛΟΧΕΙΑ  
*Μαρκούση Ευαγγελία, Δερετζή Γεωργία, Rudolf Jobst, Μαστροκώστα Αικατερίνη, Τσιτσά Παναγιώτα, Τσίπτσιος Ιάκωβος* 17

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

- ▲ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΕΤΙΑ 2010-2012  
*Μπουγέα Αναστασία, Αναγνώστου Ευάγγελος, Παρασκευάς Γεώργιος, Καπάκη Ελισάβετ, Κωνσταντίνιδης Βασίλειος, Σταμπουλή Ελευθέριος, Καληφάκης Νικόλαος, Καραρίζου Ευαγγελία* 24

### ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

- ▲ Δραστηριότητες της ΕΝΕ 38
- ▲ Νευρολογικά Νέα 42

# Νευρολογία

www.jneurology.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  
Karlovasitou 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

- ▲ GENETICS OF BENIGN PARTIAL EPILEPSY WITH CENTRO-TEMPORAL SPIKES (ROLANDIC EPILEPSY)  
*Gkampeta Anastasia, Pavlou Evangelos* 6
- ▲ LANGUAGE DISORDERS IN HUNTINGTON'S DISEASE  
*Mamouli Dimitra, Ioannidis Panagiotis, Papadopoulos Georgios, Polihroniadou Eleni, Karakostas Dimitrios* 12
- ▲ NEUROLOGICAL DISEASES IN PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD  
*Markousi Evangelia, Deretzi Georgia, Rudolf Jobst, Mastrokosta Aikaterini, Tsitsi Panagiota, Tsipsios Iakovos* 17
- ### CLINICAL TRIAL
- ▲ EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF HEADACHES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT OF THE NEUROLOGICAL CLINIC OF THE HOSPITAL EGINITION DURING 2010-2012  
*Bougea Anastasia, Anagnostou Evangelos, Paraskevas Georgios, Kapaki Elisabeth, Konstantinidis Vassilis, Stamboulis Eleftherios, Kalfakis Nikolaos, Kararizou Evangelia* 24

---

## 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.

Η υποβολή των εργασιών γίνεται μόνο ηλεκτρονικά στη διεύθυνση info@jneurology.gr. Μετά την υποβολή θα λάβετε επιβεβαιωτικό email λήψης και κωδικό καταχώρησης. Σε περίπτωση που δεν λάβετε απάντηση παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη γραμματεία της ΕΝΕ.

### 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 σύντομη 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 300dpi. Κατά την ηλεκτρονική αποστολή οι εικόνες επισυνάπτονται ως χωριστά αρχεία εικόνας (jpeg, tiff) με αριθμηση συμβατή με τη σειρά εμφάνισης στο κείμενο, πχ image1, image2 κλπ. Στο κείμενο θα πρέπει να υπάρχει σαφής παραπομπή στον τίτλο των ηλεκτρονικών αρχείων. Σε ξεχωριστή σελίδα στο κυρίως κείμενο (κύριο αρχείο της εργασίας) 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.

Το συνοδευτικό έντυπο θα πρέπει να υποβάλλεται είτε ηλεκτρονικά με ενσωματωμένες τις υπογραφές είτε χωριστά με fax στη γραμματεία της ΕΝΕ.

## 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)

## Γενετική βάση καλοήθους εστιακής επιληψίας με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία)

Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος.  
Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

### Περίληψη

Η καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία) θεωρείται το συχνότερο επιληπτικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας. Στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί. Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων. Πρόσφατες αναφορές στην πιθανή συμμετοχή των γονιδίων BDNF και ELP4 στην διαφοροποίηση και μετανάστευση των νευρικών κυττάρων ανοίγουν το δρόμο για την κατανόηση της πολύπλοκης γενετικής βάσης των εστιακών επιληπτικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, για τα συχνότερα καλοήθη ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας αναμένονται νέα δεδομένα.

**Λέξεις κλειδιά:** Ρολάνδειος, γενετική, ELP4, BDNF.

## Genetics of benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (Rolandic epilepsy)

Anastasia Gkampeta, Evangelos Pavlou.  
2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'AHEPA' General Hospital, Thessaloniki, Greece.

### Abstract

Benign Partial Epilepsy with Centro temporal Spikes (Rolandic epilepsy) is considered to be the most common childhood epileptic syndrome. Most epileptic syndromes have a complex trait of inheritance. In recent years, different mutations in genes that control the excitability of neurons have been described. Recent reports on the involvement of the BDNF and ELP4 genes with possible roles in neural cell differentiation and migration have provided first insights into the complex molecular bases of childhood focal epilepsies. However, in the most common idiopathic benign childhood epilepsies, major breakthroughs are still awaited.

**Key words:** BECTS, genetics, ELP4, BDNF.

### Εισαγωγή

Οι σπασμοί είναι συνέπεια της ανώμαλης και υπερβολικής διεγερσιμότητας των νευρώνων του εγκεφάλου. Ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου που λαμβάνει χώρα η ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα, τα κλινικά συμπτώματα των σπασμών μπορούν να περιλαμβάνουν κινητικές ή αισθητικές διαταραχές, διαταραχές του συναισθήματος, της συμπεριφοράς, του επιπέδου συνείδησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις εκδηλώνονται ως συνδυασμός κάποιων ή όλων των ανωτέρω. Αυτό οφείλεται στη δευτερογενή μετάδοση και γενίκευση της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου ή στο σύνολό του (1). Η έναρξη των σπασμών σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των περιπτώσεων συμβαίνει στην παιδική ηλικία και το ποσοστό νοσηρότητας ανέρχεται σε 0,7-1% (2).

Με τον όρο επιληψία κλινικά μέχρι σήμερα χαρακτηρίζαμε τους υποτροπιάζοντες απρόκλητους σπασμούς. Έτσι, με βάση τον ορισμό που προτάθηκε από την Διεθνή Επιτροπή Επιληψίας (International League Against Epilepsy - ILAE) το 2005, ως επιληψία ορίζεται η κατάσταση η οποία πληροί τις εξής συνθήκες: α) ιστορικό ενός τουλάχιστον επεισοδίου σπασμών, β) υπάρχουσα διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που προδιαθέτει για μελλοντική επανεμφάνιση σπασμών, και γ) συνυπάρχουσες νευροβιολογικές, γνωστικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στον ασθενή (3). Με βάση το νέο ορισμό δεν απαιτείται ιστορικό 2 επεισοδίων σπασμών, ενώ πολλαπλά επεισόδια επιληπτικών σπασμών που οφείλονται σε διαφορετικές αιτίες στον ίδιο ασθενή δεν ορίζονται ως επιληψία (4).

Υπάρχουν πολλά επιληπτικά σύνδρομα, ο καθορισμός των οποίων εξαρτάται από το είδος των σπα-

σμών, την ηλικία στην οποία εμφανίζονται οι σπασμοί, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, τα ευρήματα από τη νευροαπεικόνιση, τα συνοδά συμπτώματα και το οικογενειακό ιστορικό (5). Η σημασία του καθορισμού του επιληπτικού συνδρόμου από το οποίο πάσχει ο ασθενής, είναι εξαιρετικά σημαντική για το είδος της θεραπείας η οποία θα εφαρμοσθεί και την πρόγνωση. Στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί. Ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικής βάσης της επιληψίας προκύπτουν κυρίως από μελέτες σε οικογένειες με Ρολάνδειο επιληψία. Ωστόσο, η ακριβής γενετική βάση του επιληπτικού αυτού συνδρόμου της παιδικής ηλικίας παραμένει άγνωστη μέχρι σήμερα.

### **Καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία)**

Η Ρολάνδειος επιληψία (καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές-Benign Partial Epilepsy with Centro temporal Spikes-BECTS) ανήκει στα ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα και είναι ένα από τα συχνότερα επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό της ανέρχεται σε 8-20% όλων των παιδικών επιληψιών (6,7). Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ισχυρή γενετική προδιάθεση σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία, ο καθορισμός συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί μέχρι σήμερα (8). Ωστόσο, τα παθολογικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα του συνδρόμου, δηλαδή η καταγραφή εστιακών αλλοιώσεων από συμπλέγματα αιχμής-κύματος στην κεντροκροταφική περιοχή (Centrotemporal sharp waves-CTS), έχουν σαφή γενετική βάση (9).

Οι επιληπτικές κρίσεις των παιδιών με Ρολάνδειο επιληψία εμφανίζονται κατά προτίμηση, στη διάρκεια του ύπνου, αμέσως μετά την κατάκλιση (45%) ή λίγο πριν το ξύπνημα (30%) και είναι μεμονωμένες ή συνεχείς. Πρόκειται για αισθητικοκινητικές εστιακές κρίσεις στην περιοχή του προσώπου και φάρυγγα, αφορούν το ένα ημίμοριο του προσώπου, υπάρχει σιελόρροια και /ή δυσαρθρία. Οι κρίσεις αρχίζουν συνήθως με αισθητικές διαταραχές της γλώσσας, της έσω επιφάνειας της παρειάς ή του χείλους και μερικές φορές γενικεύονται. Ο ασθενής συχνά διατηρεί τη συνείδησή του, ξυπνά αηλιά δεν μπορεί να μιλήσει. Όταν η κρίση γενικεύεται, τότε υπάρχει και απώλεια συνείδησης. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου είναι φυσιολογική στο 97% των περιπτώσεων (10). Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) εμφανίζει στην κεντροκροταφική περιοχή εστιακές αλλοιώσεις από σύμπλεγμα αιχμής-κύματος, οι οποίες μπορεί να εμφανίζουν τάση επέκτασης στο σύστημα ημισφαιρίου ή τάση γενίκευσης (11,12,13). Η πρόγνωσή της είναι ευνοϊκή, καθώς αυτόματη ίαση παρατηρείται στο 98-100% με την έναρξη της εφηβείας. Για το λόγο αυτό πολλοί υποστηρίζουν ότι σε πολλούς ασθενείς δεν είναι αναγκαία η αντι-

πιληπτική αγωγή. Στις περιπτώσεις με συχνές κρίσεις που επιδρούν αρνητικά στην καθημερινότητα του μικρού ασθενούς η αντιεπιληπτική αγωγή κρίνεται απαραίτητη. Θεραπεία εκλογής θεωρείται η καρβαμαζεπίνη ή οξυκαρβαμαζεπίνη, ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την πιθανή δυσμενή εξέλιξη του συνδρόμου αυτού με τα συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά, καθώς αναφέρεται ότι η καρβαμαζεπίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συχνότητας και διάχυτη εντόπιση των παθολογικών ευρημάτων σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία. Για την αποφυγή της δυσμενούς αυτής επίδρασης αναφέρεται στη βιβλιογραφία η χρήση του βαλπροϊκού οξέος έναντι της καρβαμαζεπίνης (5,14,15).

### **Η νευροφυσιολογία της διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων και της ανώμαλης επιληπτικής δραστηριότητας**

Οι νευρώνες εμφανίζουν διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού μεταξύ του εξωτερικού και εσωτερικού κυτταρικού χώρου που ονομάζεται μεμβρανικό δυναμικό και καθορίζεται από τις συγκεντρώσεις των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , και  $Ca^{+2}$  μέσα και έξω από το κύτταρο, όπως και την ενδοκυτταρική παρουσία των αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών. Όταν ο νευρώνας δε δέχεται προσαγωγές ώσεις εμφανίζει σταθερό δυναμικό που ονομάζεται μεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας και κυμαίνεται από -60 έως -90 mV. Το δυναμικό ηρεμίας διατηρείται σταθερό κυρίως μέσω της αντλίας  $Na^+ - K^+$  (16). Η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων πραγματοποιείται μέσω συνάψεων που στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυο ειδών: οι ηλεκτροχημικές συνάψεις, οι οποίες λειτουργούν με τη μεσολήψη μιας ειδικής ουσίας, του ονομαζόμενου νευροδιαβιβαστή, και οι ηλεκτροτονικές συνάψεις μεταξύ των νευρώνων που επιτρέπουν την άμεση διόδο ιόντων μεταξύ γειτονικών νευρώνων (17). Οι νευρώνες ανάλογα με το είδος του νευροδιαβιβαστή που ελευθερώνουν στη συναπτική σχισμή διακρίνονται σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς. Η αντλία  $Na^+ - K^+$  αποτελεί τον κύριο μηχανισμό επαναφοράς της ιοντικής ισορροπίας δίδοντας ιόντα  $Na^+$  και εισάγοντας ιόντα  $K^+$ . Επιπρόσθετα σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν και τα γειτονικά νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία δρουν ως σπόγγοι, απορροφώντας την περίσσεια των ιόντων  $K^+$  (16,17).

Για την πρόκληση της εγκεφαλικής δυσρυθμίας η οποία εκφράζεται κλινικά με την εκδήλωση σπασμών, δύο είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις: α) η υπερδιεγερσιμότητα και β) ο υπερσυγχρονισμός ενός πληθυσμού νευρικών κυττάρων. Η υπερδιεγερσιμότητα αναφέρεται στην υπέρμετρη απάντηση-εκφόρτιση του νευρικού κυττάρου σε διεγερτική νευρική ώση. Επίσης η εξουδετέρωση των ανασταλτικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις χρόνιας υπερδιεγερσιμότητας. Ο υπερσυγχρονισμός αναφέρεται στην συνάθροιση μεγάλου αριθμού νευρικών κυττάρων τα οποία εμφανίζουν ανώμαλες και πολλαπλές εκφορ-

τίσεις. Ως πιθανότεροι μηχανισμοί αναφέρονται α) η ανώμαλη συναπτογένεση (dendritic sprouting), β) οι διαταραχές των ιόντων του εξωκυτταρίου περιβάλλοντος (16,17,18).

### Γενετική βάση της επιληψίας

Περισσότερες από 50 γενετικές θέσεις έχουν συσχετιστεί μέχρι σήμερα με τα διάφορα ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα. Στη πλειοψηφία τους οι γενετικές αυτές θέσεις αποτελούν γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία των διαύλων  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  και  $\text{Cl}^-$  καθώς και γονίδια που σχετίζονται με υποδοχείς νευροδιαβιβαστών όπως της ακετυλοχολίνης και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Κάποια από τα γονίδια αυτά θεωρούνται ότι έχουν μείζονα ρόλο στη παθογένεια ενός επιληπτικού συνδρόμου το οποίο και χαρακτηρίζεται ως μονογονιδιακό επιληπτικό σύνδρομο. Στα μονογονιδιακά επιληπτικά σύνδρομα συμπεριλαμβάνονται οι καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί-βρεφικοί σπασμοί, αυτοσωματική κυρίαρχη νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού, γενικευμένη επιληψία συν πυρετικοί σπασμοί, βαριά μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας, παιδική αφαιρετική επιληψία, πυρετικοί σπασμοί, αυτοσωματική κυρίαρχη νεανική μυοκλονική επιληψία, ιδιοπαθής γενικευμένη επιληψία, αυτοσωματική κυρίαρχη εστιακή επιληψία με ακουστική αύρα, νεανική μυοκλονική επιληψία, γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί που συνεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου.

Μελέτες οικογενειακών δέντρων καταδεικνύουν ότι το 5% των ασθενών με ιδιοπαθή επιληψία έχουν συγγενή α' βαθμού με επιληψία, ενώ μελέτες διδύμων δείχνουν πολύ συχνότερη συνύπαρξη της επιληψίας σε μονοζυγωτικούς (έως και 40-50%), σε σχέση με διζυγωτικούς διδύμους (έως 10-15%) (19,20,21). Εκτός από τις μελέτες διδύμων, οι μελέτες ανάλυσης οικογενειών με πολύπλοκα νοσογόνα μέλη αποτέλεσαν μέχρι σήμερα ουσιαστικά το κύριο μέσο στην έρευνα των μονογονιδιακών ασθενειών με σκοπό τον εντοπισμό του πιθανού αιτιολογικού γονιδίου στο οποίο θα εντοπισθεί η μοριακή βλάβη. Η μέθοδος αυτή είναι αποτελεσματική για μονογονιδιακές επιληψίες οι οποίες κληρονομούνται με τους νόμους του Mendel και στις οποίες το υπεύθυνο γονίδιο είναι ικανό από μόνο του να προκαλέσει την νόσο. Δυστυχώς όμως οι περισσότερες περιπτώσεις δεν ακολουθούν τους νόμους του Mendel και ούτε τα σχετικά γονίδια έχουν τόσο ισχυρή δράση ώστε να προκαλούν από μόνα τους τη νόσο. Συνήθως απαιτείται η συνύπαρξη πολλών γονιδίων καθώς και η συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων. Τέλος οι γενετικές μελέτες συσχέτισης συγκρίνουν τη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων γονοτύπων ή αλληλομόρφων γονιδίων σε ομάδα ασθενών και σε ομάδα ελέγχου. Ένα αλληλόμορφο ή γονίδιο θεωρείται ότι σχετίζεται με τη νόσο όταν η συ-

χνότητα του διαφέρει στις δυο ομάδες σε τέτοιο βαθμό που να μη μπορεί να χαρακτηριστεί στατιστικά τυχαίο γεγονός (22,23,24).

Το 1985, οι Dalla Bernardina και συνεργάτες μελέτησαν 260 ασθενείς κατατάσσοντάς τους στις εξής κατηγορίες: BECTS (62%), καλοήθης ψυχοκινητική επιληψία (10%), καλοήθης επιληψία ινιακού λοβού (7%), λοιπά επιληπτικά σύνδρομα (20%). Παρατήρησαν ότι την ισχυρότερη ένδειξη για γενετική βάση της επιληψίας είχαν οι οικογένειες με BECTS (9). Μέχρι σήμερα 20 γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση επιληψίας, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων BDNF, CHRNA7, GABRG2 and GABRA1 (25). Πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την συμμετοχή των γονιδίων SRPX2 και ELP4 στην παθογένεια των εστιακών επιληπτικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας από την πλευρά της γενετικής, ανοίγοντας νέους ορίζοντες στην πολύπλοκη γενετική βάση της επιληψίας.

### Η κληρονομικότητα των κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος (Centrotemporal Sharp Waves-CTS)

Τα παθολογικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία, δηλαδή η καταγραφή εστιακών αλλοιώσεων από συμπλέγματα αιχμής-κύματος στην κεντροκροταφική περιοχή (Centrotemporal sharp waves-CTS), όπως αναφέρθηκε έχουν σαφή γενετική βάση (9). Πολλοί ερευνητές διαπίστωσαν την παρουσία κεντροκροταφικών αιχμηρών κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συγγενών ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία, γεγονός που ενισχύει τις θεωρίες για γενετική βάση του συνδρόμου, ωστόσο ο ακριβής τύπος κληρονομικότητας παραμένει άγνωστος.

Ήδη από το 1964 οι Bray και Wisner παρατήρησαν ότι τα κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα ακολουθούν αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο μεταβίβασης με υψηλή αλληλ ατελή διεισδυτικότητα, ενώ το 1975 ο Heijbel αναφέρει ότι το 34% των συγγενών ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία εμφάνιζαν τις χαρακτηριστικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες (26,27). Το 1997 οι Doose και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το 14% των συγγενών ασθενών με κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα είχαν παρόμοια ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε διαγράμματα εγρήγορσης (28).

Η πρώτη από τις μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος (genome wide linkage studies) η οποία έδωσε θετικά αποτελέσματα έγινε το 1998 από τους Neubauer και συνεργάτες, οι οποίοι μελετώντας 22 οικογένειες παιδιών με Ρολάνδειο επιληψία αναφέρουν συσχέτιση του χρωμοσώματος 15q14 με τις χαρακτηριστικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες του συνδρόμου (29). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη οι Bali και συνεργάτες μελετώντας τη μεταβίβαση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων σε 30 συγγενείς ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης συγκληρονόμησης των ηλεκτροεγκεφα-



λογραφικών ανωμαλιών ήταν υψηλός (περίπου 0.48) και ενδεικτικός μονογονιδιακής αυτοσωματικής κυρίαρχης μεταβίβασης με υψηλή διεισδυτικότητα (30). Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη σύνδεσης του γονιδιώματος από τους Strug και συνεργάτες βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση του χρωμοσώματος 11p13 και του γονιδίου του συμπλέγματος πρωτεϊνών επιμήκυνσης (Elongator Protein Complex 4- ELP4) (31). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συνηγορούν υπέρ της γενετικής βάσης της Ρολάνδειου επιληψίας και συσχετίζουν το γονίδιο ELP4 με την παθογένεια του συνδρόμου και την εμφάνιση των χαρακτηριστικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ανωμαλιών σε ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία. Σε παρόμοια συμπεράσματα υπέρ της συσχέτισης του χρωμοσώματος 11p13 με την εμφάνιση των χαρακτηριστικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ανωμαλιών σε ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία κατέληξαν το 2010 οι Pal και συνεργάτες με μελέτη σύνδεσης του γονιδιώματος σε οικογένειες ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία (32). Σύμφωνα με πιο πρόσφατη μελέτη των Vears και συνεργατών στην οποία συμμετείχαν 53 ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία, το καλό αυτό επιληπτικό σύνδρομο ακολουθεί το μοντέλο πολυγονιδιακής κληρονομικότητας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συλλογή γενεαλογικών δεδομένων έως και συγγενείς τρίτου βαθμού, το 9,8%, 3% και 1,5% του συνόλου των συγγενών πρώτου, δεύτερου και τρίτου βαθμού αντίστοιχα εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα αποτελέσματα, σε πολυκεντρική και σχετικά πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους από 4 διαφορετικές χώρες (Ολλανδία, Αυστραλία, ΗΠΑ και Νορβηγία), με διάγνωση της Ρολάνδειου επιληψίας στον έναν από τους δύο δίδυμους, ο δείκτης συγγρηρότητας βρέθηκε μηδενικός, γεγονός που υποδηλώνει ότι κάποιος άλλος πιθανόν περιβαλλοντικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου (33).

Φαίνεται λοιπόν πως αν και οι κλασσικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες της Ρολάνδειου επιληψίας έχουν σαφή γενετική βάση, ωστόσο για την εκδήλωση του συνδρόμου απαιτείται και η συμμετοχή και άλλων μη γενετικών παραγόντων. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι περίπου τα μισά από τα παιδιά που εμφανίζουν κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν θα εμφανίσουν ποτέ κλινικά συμπτώματα επιληψίας.

#### **Σύμπλεγμα πρωτεϊνών επιμήκυνσης 4 (Elongator Protein Complex 4- ELP4)**

Το γονίδιο ELP4 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p13 και κωδικοποιεί το σύμπλεγμα πρωτεϊνών επιμήκυνσης 4 (Elongator Protein Complex 4- ELP4) το οποίο αποτελεί μία από τις 6 υπομονάδες του συμπλέγματος πρωτεϊνών επιμήκυνσης. Τα προϊόντα του γονιδίου αυτού είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της διαδικα-

σίας της μεταγραφής πολλών γονιδίων τα οποία σχετίζονται με τη διαφοροποίηση και μετανάστευση των νευρικών κυττάρων κατά τη διαδικασία της συναπτογένεσης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (34). Ωστόσο, μέχρι και σήμερα ο ακριβής ρόλος του γονιδίου αυτού δεν έχει διευκρινισθεί. Σε πρόσφατες μεγάλες μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος (genome-wide linkage analysis) βρέθηκε ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο ELP4 εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των παθολογικών για τη Ρολάνδειο επιληψία κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος (31,32).

Επομένως, οποιαδήποτε μετάλλαξη στο γονίδιο ELP4 έχει αρνητική επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και προδιαθέτει για εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών και μεγαλύτερη ευαισθησία στην εμφάνιση σπασμών (35). Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών σύνδεσης γονιδιώματος οι οποίες συσχετίζουν τις μεταλλάξεις στο γονίδιο ELP4 με την εμφάνιση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των παθολογικών για τη Ρολάνδειο επιληψία κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος είναι ένα ενθαρρυντικό βήμα για την κατανόηση της πολύπλοκης γενετικής βάσης του συνδρόμου αυτού.

#### **Νευροτρόφος παράγων BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)**

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τον νευροτρόφο παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF). Στον άνθρωπο, το γονίδιο BDNF εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p13, πολύ κοντά στο γονίδιο ELP4, και κωδικοποιεί τον εγκεφαλικής προέλευσης νευροτρόφο παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF) ο οποίος ανήκει στην ευρεία οικογένεια των νευροτροφινών, δηλαδή μορίων υπεύθυνων για την επιβίωση των εμβρυϊκών νευρώνων διάφορων κατηγοριών (36). Ο BDNF επιδρά σε συγκεκριμένους νευρώνες του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας τόσο τη βιωσιμότητα των ήδη υπάρχοντων νευρώνων όσο και την ανάπτυξη και διαφοροποίηση νέων νευρώνων και συνάψεων (37,38).

Ο BDNF μπορεί και επιδρά στη νευροδιαβίβαση ενισχύοντας τη δράση των NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid) υποδοχέων των διεγερτικών αμινοξέων του κεντρικού νευρικού συστήματος και μειώνοντας την ανασταλτική δράση των GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) υποδοχέων στις νευρικές συνάψεις σε καλλιέργειες κυττάρων του ιπποκάμπου. Επιπλέον, ο BDNF επιδρώντας στους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης B (TrkB) ενισχύει την επιληπτογένεση σε μελέτες ποντικών με επιληψία κροταφικού λοβού (39,40,41,42). Στον άνθρωπο, οι Kanemoto και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που συσχέτισαν πολυμορφισμούς του γονιδίου BDNF με εστιακές επιληψίες (43).

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου BDNF οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη επιληψίας στον

άνθρωπο, κυρίως της επιληψίας του κροταφικού λοβού (temporal lobe epilepsy-TLE), είναι οι Val66Met και C270T (37,43,44,45). Μεταλλάξεις στο γονίδιο του BDNF έχουν συσχετισθεί με τη νόσο Alzheimer, διπολικές διαταραχές, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια και νόσο Parkinson. Πολύ πρόσφατα οι Nectoux και συνεργάτες μελετώντας την επίδραση του πολυμορφισμού Val66Met του γονιδίου BDNF στη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων σε θήλα με σύνδρομο Rett, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα θήλα που έφεραν τον πολυμορφισμό Val66Val παρουσίαζαν νωρίτερα στην πορεία του συνδρόμου επιληπτικές κρίσεις συγκριτικά με τα θήλα που έφεραν το αλληλότιπο Met66, γεγονός που ίσως υποδεικνύει τον προστατευτικό ρόλο του αλληλότιπου Met66 στην επιληπτογένεση (46). Ακόμη πιο πρόσφατα, το 2009, οι Louhivuori και συνεργάτες συσχέτισαν την ύπαρξη του πολυμορφισμού Val66Met στο γονίδιο BDNF με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο εύθραυστου X (47).

Η επίδραση του γονιδίου BDNF στην παθογένεια της επιληψίας έχει αρχίσει να μελετάται τα τελευταία χρόνια. Ειδικά για τη Ρολάνδειο επιληψία τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή. Το γεγονός ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί τον νευροτρόφο παράγοντα BDNF εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p13, στο ίδιο δηλαδή χρωμόσωμα στο οποίο εδράζεται και το γονίδιο που κωδικοποιεί τον ELP4, ενισχύει την πιθανότητα συνεργικής δράσης των δύο αυτών γονιδίων στην παθογένεια της Ρολάνδειου επιληψίας.

### Συμπεράσματα

Η γενετική βάση του επιληπτικού αυτού συνδρόμου έχει απασχολήσει για πολλές δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα. Μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων έχουν συσχετισθεί με τη διαδικασία της επιληπτογένεσης και πλέον τα περισσότερα επιληπτικά σύνδρομα πιστεύεται ότι ακολουθούν πολυγονιδιακά μοντέλα κληρονομικότητας. Περίπου 4% του παιδιατρικού πληθυσμού εμφανίζει κεντροκροταφικά συμπλέγματα αιχμής-κύματος στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τα οποία αποτελούν και το παθογνωμονικό ηλεκτροεγκεφαλογραφικό εύρημα σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία. Φαίνεται λοιπόν πως αν και οι κλασικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες της Ρολάνδειου επιληψίας έχουν σαφή γενετική βάση, ωστόσο για την εκδήλωση του συνδρόμου απαιτείται και η συμμετοχή και άλλων μη γενετικών παραγόντων. Περαιτέρω γενετικές και νευροβιολογικές μελέτες αναμένεται να ξεκαθαρίσουν το τοπίο όσον αφορά την γενετική βάση της καλοήθους εστιακής επιληψίας με κεντροκροταφικές αιχμές.

### Βιβλιογραφία

- Kohling R, et al. Pathophysiology of Childhood epilepsies. . In: Wallace SJ, Farrell K, eds. Epilepsy in Children, London: Arnold Press, 2004.
- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:171–181.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472.
- Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Hauser WA, Malmgren K, Shinnar S, Temkin N, Thurman D, Tomson T. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:1698-1699.
- Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*, 2002;43(Suppl. 3):27–32.
- Holmes GL. Benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 1993;34(Suppl. 3):S49–61
- Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 4):S32-41.
- Bali B, Kugler SL, Pal DK. Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;57:464-465.
- Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, Greenberg DA, Pal DK. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia*. 2007;48:2266-2272.
- Eeg-Olofsson O, Lundberg S, Raininko R. MRI in rolandic epilepsy. *Epilept Disord* 2000;2(Suppl 1):S51-53.
- Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41:1053–1056.
- Datta A, Sinclair DB. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 141–145.
- Berroya AM, Bleasel AF, Stevermuer T L, Lawson J, Bye A M. Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Journal of Child Neurology*, 2005;20:188–194.
- Kwan P, Brodie M J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 2001; 357: 216–222.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:9-18.
- Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures: a primer for pediatricians. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 342-351.
- Kohling R, Jefferys JGR. Pathophysiology of Childhood epilepsies. . In: Wallace SJ, Farrell K, eds. Epilepsy in Children, London: Arnold, 2004: 95-110.
- Dalby NO, Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol* 2001;14:187-192.
- Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K,

- Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006;27:67-73.
20. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-445.
21. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003;55:137-146.
22. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42:16-23
23. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unraveling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008;7:231-245.
24. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
25. Jia, P., Ewers, J.M., Zhao, Z., 2011. Prioritization of epilepsy associated candidate genes by convergent analysis. *PLoS One*. 6, 17162.
26. Bray PF, Wiser WC. Evidence for a genetic etiology of temporocentral abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med* 1964;271:926-933.
27. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia* 1975;16:285-293.
28. Doose H, Brigger –Heuer B, Neubauer BA. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997;38:788-796.
29. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998;51:1608-1612.
30. Bali B, Kull L, Strug LJ, Clarke T, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007;48:2266-2272.
31. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 1171-1181.
32. Pal DK, Li W, Clarke T, Lieberman P, Strug J. Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes Brain Behav*. 2010; 9: 1004-1012.
33. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multi-center twin collaboration. *Epilepsia* 2006;47:550-555.
34. Winkler GS, Petrakis TG, Ethelberg S, Tokunaga M, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Svejstrup JQ. RNA polymerase II elongator holoenzyme is composed of two discrete subcomplexes. *J Biol Chem*. 2001 31;276:32743-32749.
35. Creppe C, Malinetskaya L, Volvert M., Gillard M, Close P, Malaise O, et al. Elongator controls the migration and differentiation of cortical neurons through acetylation of alpha-tubulin. *Cell*. 2009; 136: 551-564.
36. Koyama R, Yamada MK, Fujisawa S, Katoh-Semba R, Matsuki N, Ikegaya Y. Brain-derived neurotrophic factor induces hyperexcitable reentrant circuits in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004; 24: 7215 – 7224.
37. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci*. 2004; 24: 4401–4411.
38. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006;6:79-85.
39. Levine ES, Crozier R, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-D-aspartic acid receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10235-10239.
40. Wardle RA, Poo MM. Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. *J Neurosci* 2003; 23: 8722 – 8732.
41. Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 1999; 401: 918 – 921.
42. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F, Anne-Marie L, Huber S, Häussler U, et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2011;42:35-47.
43. Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, Kumaki T, Oshima T, Kaji R, Nishimura M. Association of partial epilepsy with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res*. 2003; 53: 255–258.
44. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–269.
45. Chou IC, Tsai CH, Lee CC, Lin SS, Tsai FJ. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2004;60:27-9.
46. Nectoux J, Bahi-Buisson N, Guellec I, Coste J, De Roux N, Rosas H, et al. The p.Val66Met polymorphism in the BDNF gene protects against early seizures in Rett syndrome. *Neurology*. 2008; 70: 2145-2151.
47. Louhivuori V, Arvio M, Soronen P, Oksanen V, Paunio T, Castrén ML. The Val66Met polymorphism in the BDNF gene is associated with epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Res*. 2009;85:114-117.

## Γλωσσικές διαταραχές στη νόσο του Huntington

Δήμητρα Μαμουλή, Παναγιώτης Ιωαννίδης, Γεώργιος Παπαδόπουλος, Ελένη Πολυχρονιάδου, Δημήτριος Καρακώστας  
B' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Η χορεία του Huntington είναι ένα κληρονομικό νευροεκφυλιστικό νόσημα, το οποίο συνοδεύεται από χορειακές κινήσεις, διαταραχές συμπεριφοράς, άνοια και διαταραχές του λόγου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο λόγος βλάπεται πρώιμα στην υποκείμενη νόσο πριν ακόμα εκδηλωθούν κινητικές ή νοητικές διαταραχές. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση παρουσιάζει τις κυριότερες έρευνες που αφορούν τις διαταραχές του λόγου και τον τρόπο συσχέτισής τους με τη νευροανατομία της παραπάνω νόσου. Σε μια από αυτές, βρέθηκε συσχέτιση της υπερκινησίας με την αυξημένη χρήση κανόνων στα ρήματα, καθώς και της υποκινησίας με ελάττωση της χρήσης των κανόνων αυτών. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η μετωποραβδωτή εκφύλιση στη νόσο του Huntington προκαλεί εκτελεστική δυσλειτουργία με φωνολογικές διαταραχές, ενώ διατηρείται στα αρχικά τουλάχιστον στάδια η εννοιολογική μνήμη, καθώς αυτή αντιπροσωπεύεται σε κροταφικές και κροταφοβρεγματικές περιοχές. Η εκτελεστική δυσλειτουργία είναι φανερή σε μορφολογικές και συντακτικές δοκιμασίες, όπως και σε δοκιμασίες με την αριθμητική πράξη της αφαίρεσης. Από την άλλη μεριά η διαταραχή στους κανόνες σύνταξης σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου.

**Λέξεις Ευρετηρίου:** Χορεία του Huntington, γλωσσικές διαταραχές, μετωποραβδωτή εκφύλιση

## Language disorders in Huntington's disease

D. Mamouli, P. Ioannidis, G. Papadopoulos, H. Polihroniadou, D. Karakostas  
B' Department of Neurology, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

### Abstract

Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative disorder, associated with chorea and dementia, together with behavioral and language disorders. These disorders may appear early in the disease process before the development of motor and cognitive dysfunction. This review focuses on the research concerning language disorders in HD and their associated neuroanatomical substrate. One of the main findings indicates a correlation of hyperkinesia with excess use of verbs, whereas hypokinesia associated with suppressed use of verbs. Further studies have shown that frontostriatal degeneration in HD causes executive dysfunction with phonologic difficulties while semantic memory is maintained in the early stages, since its function is based on temporal and parietal regions. This executive dysfunction could be revealed by morphological, syntactic and subtraction tests performed at the patient's bedside. On the other hand syntactic rule abilities (use of verbs) seem to correlate with the clinical staging of the disease.

**Key Words:** Huntington's disease, language disorders, frontostriatal degeneration

### Εισαγωγή

Η νόσος του Huntington είναι ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο νευροεκφυλιστικό νόσημα με συχνότητα εμφάνισης 3-7/100.000 πληθυσμού στη Δ. Ευρώπη και Β. Αμερική<sup>1-5</sup>. Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από χορειακές κινήσεις, άνοια και διαταραχές συμπεριφοράς. Αν και η χορεία είναι η πιο χαρακτηριστική κινητική διαταραχή, η νόσος μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές στην οφθαλμοκίνηση, παρκινσονισμό, δυστονία (juvenile Huntington), μυόκλονο, αταξία, δυσαρθρία, δυσφαγία και σπαστικότητα, ενώ καθώς εξελίσσεται η χορεία αντικαθίσταται από δυστονία και βραδυκιν-

σία<sup>6-10</sup>. Η κατάθλιψη, με συχνή συνέπεια την αυτοκτονία, είναι η πιο κοινή ψυχιατρική εκδήλωση, ενώ δεν απουσιάζουν κρίσεις πανικού, μανιακά και ψυχωτικά επεισόδια<sup>11-17</sup>. Οι ασθενείς με νόσο Huntington εμφανίζουν γνωστική έκπτωση, βραδύτητα της σκέψης και διαταραχές του λόγου. Οι τελευταίες φαίνεται να σχετίζονται με την εκφύλιση του νεοραβδωτού σώματος και των μετωποραβδωτών οδών. Δεδομένου ότι η νόσος είναι κληρονομική έγιναν μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν τις γλωσσικές διαταραχές με τα ανατομικά κυκλώματα της νόσου και με τις κινητικές της διαταραχές.

### Γενετική και πορεία της νόσου

Η νόσος προκαλείται από την αυξημένη επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου CAG (κυτοσίνη-αδενίνη-γουανίνη) στο γονίδιο της πρωτεΐνης huntingtin στο χρωμόσωμα 4p16.3<sup>1-5</sup>. Στα φυσιολογικά χρωμοσώματα η αλληλοουχία του CAG κυμαίνεται από 10-29 επαναλήψεις, ενώ στη Huntington από 36-121, με CAG>40 να συνοδεύεται από μεγάλη διεισδυτικότητα<sup>6-8</sup>. Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι συνήθως την 3<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> δεκαετία, αλλά μπορεί να ποικίλλει (από παιδική ηλικία μέχρι 7<sup>η</sup> δεκαετία). Όταν η έναρξη της νόσου γίνει πριν από το 20<sup>ο</sup> έτος τότε πρόκειται για την ποικιλία Westphal (juvenile Huntington), η οποία συνοδεύεται από αυξημένη επανάληψη των CAG αλληλοουχιών (>55). Η αυξημένη επανάληψη των παραπάνω αλληλοουχιών σχετίζεται σε ποσοστό 60% με την ηλικία έναρξης της νόσου (όσο μεγαλύτερη επανάληψη, τόσο πιο πρώιμη η ηλικία έναρξης), ενώ δεν προβλέπει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου<sup>18-20</sup>.

Στη Huntington εμφανίζεται απώλεια νευρικών κυττάρων και ατροφία στο νεοραβδωτό σώμα (κερκοφόρος πυρήνας και κέλυφος), καθώς και σε βαθιές σιβάδες του εγκεφαλικού φλοιού (3,5,6). Ανάλογα με την εξέλιξη της, ατροφία μπορεί να παρατηρηθεί στην ωχρά σφαίρα, θάλαμο, υποθάλαμο, μέλαινα ουσία και παρεγκεφαλίδα<sup>21</sup>. Λόγω της εκφυλιστικής της φύσης η πορεία της είναι προοδευτική με τελική κατάληξη το θάνατο (συνήθως 15-20 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων)<sup>18-20</sup>. Θεραπεία που να εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου δεν υπάρχει και οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αντιψυχωσικά φάρμακα, ενώ και η τετραμπεναζίνη είναι αρκετά αποτελεσματική στην καταστολή των κινητικών διαταραχών. Η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών μπορεί να γίνει με αντικαταθλιπτικά και γενετική συμβουλευτική<sup>22</sup>.

### Μελέτη Ullman

Ο M.Ullman μελέτησε τις διαταραχές του λόγου στη νόσο βασιζόμενος στην υπόθεση ότι η γλώσσα αποτελείται από το «mental lexicon» που αφορά τις αποθηκευμένες στη μνήμη λέξεις, τα φωνημικά, την εννοιολογική σημασία τους (τμήμα του αριστερού κροταφικού και κροταφοβρεγματικού λοβού, declarative memory) και το «mental grammar» που αφορά την παραγωγή κανόνων και το συνδυασμό λέξεων στις προτάσεις (τμήμα του μετωποραβδωτού συστήματος)<sup>23</sup>. Συνεπώς, η v.Huntington λόγω μετωποραβδωτής εκφύλισης φαίνεται να έχει σχέση με την εφαρμογή γραμματικών κανόνων (mental grammar). Επειδή οι εργασίες για την εφαρμογή γραμματικών κανόνων και λεξιλογίου δεν ξεχωρίζουν τα δύο προαναφερθέντα είδη μνήμης<sup>24</sup>, ο Ullman εφάρμοσε σε 17 ασθενείς (με μητρική γλώσσα την αγγλική), ένα απλό γλωσσικό τεστ μετατροπής ομαλών, ανώμαλων, μυθοπλαστικών ομαλών και μυθοπλαστικών ανώμαλων ρημάτων στον αόριστο χρόνο (μυθοπλαστικά ρήματα είναι αυτά που δεν υπάρχουν, έχουν όμως λεκτι-

κή δομή ομαλών ή ανώμαλων ρημάτων). Η νόσος είναι γνωστό ότι προκαλεί κινητικές διαταραχές μέσω α) του ανασταλτικού έμμεσου κυκλώματος που οδηγεί σε υπερδιέγερση του κινητικού φλοιού και συνεπώς υπερκινησίες και β) του διεγερτικού άμεσου κυκλώματος που οδηγεί σε αναστολή του μετωπιαίου φλοιού με συνέπεια την υποκινησία<sup>25</sup>. Προσπάθησε να συσχετίσει τις κινητικές διαταραχές της νόσου (υπερκινησία ή υποκινησία) με αντίστοιχα λεκτικά μοντέλα που αφορούσαν τους κανόνες γραμματικής, βασιζόμενος στην υπόθεση ότι οι νευρώνες που αφορούν την κίνηση είναι αντίστοιχοι με αυτούς του λόγου<sup>26</sup>.

Η εφαρμογή των τεστ ανέδειξε δύο ειδών λάθη στους ασθενείς: α) αυξημένη χρήση των κανόνων (overregulization, π.χ. lookeded) και β) χρήση συγκεκριμένης κατάληξης (π.χ. look-id), τόσο στα ομαλά όσο και στα μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα με άμεση εξάρτηση από το βαθμό χορείας των ασθενών (όπως εκτιμήθηκε από την κλίμακα Unified Huntington Disease Rating Scale-UHDRS). Όσον αφορά τα ανώμαλα ρήματα δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχα λάθη, αλλά παρατηρήθηκε και σε αυτά μετά τη μετατροπή τους επιπλέον χρήση των κανόνων των ομαλών ρημάτων (π.χ. dig-dug-dugged ή digged). Επίσης, σε ασθενείς με υποκινησία παρατηρήθηκαν άκλιτες μορφές ρημάτων (unmarked forms) για ομαλά και μυθοπλαστικά ρήματα (εξαιρώντας το βαθμό της χορείας τους και λαμβάνοντας υπόψη μόνο το βαθμό βραδυκινησίας τους)<sup>27</sup>.

### Άλλες έρευνες διαταραχών του λόγου και ανατομικών κυκλωμάτων

Μελέτες εξέτασαν ασθενείς με Huntington ως προς τη λεκτική ευφράδεια σε κατηγορίες φωνημικών και εννοιολογικών δοκιμασιών καθώς σε χρήση ρημάτων σε συγκεκριμένο χρόνο (60sec). Οι ασθενείς παρουσίασαν την καλύτερη επίδοσή τους στα εννοιολογικά τεστ και τη χειρότερη στα φωνολογικά, γεγονός που αναδεικνύει ότι στη συγκεκριμένη νόσο δε βλάπεται η εννοιολογική μνήμη (semantic memory, τμήμα της declarative memory), που εδράζεται στις κροταφικές και κροταφοβρεγματικές περιοχές. Ταυτόχρονα έγινε φανερό ότι η μετωποραβδωτή εκφύλιση οδηγεί στην εκτελεστική δυσλειτουργία και σε αδυναμία ανάκλησης πληροφοριών και διαταραχή προσοχής<sup>28</sup>.

Αντίστοιχες μεταβολές παρατηρήθηκαν και σε έρευνα που περιείχε δοκιμασίες χαμηλής και υψηλής λεξιλογικής επιλογής, όπου ο χρόνος αντίδρασης των ασθενών ήταν μεγαλύτερος από το υγιές δείγμα. Οι ποζιτρονικές τομογραφίες (PET) έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών, στους υγιείς ενεργοποιούνταν η αριστερή κατώτερη κροταφική έλικα, ενώ στους ασθενείς με νόσο Huntington, η έλλειψη της παραπάνω ενεργοποίησης είχε εν μέρει αντικατασταθεί από τη δραστηριοποίηση της αριστερής υπερχειλίας έλικας και της δεξιάς κάτω μετωπιαίας έλικας. Η ενεργοποίηση των περιοχών αυτών στους ασθενείς βοηθούσε

**Πίνακας 1: Κυριότερες μελέτες γλωσσολογικών ευρημάτων στη νόσο Huntington**

	Μελέτη	Γλωσσολογικά Ευρήματα
1.	Ullman M.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Συσχέτιση με χορεία: α) αυξημένη χρήση κανόνων, β) χρήση συγκεκριμένης κατάληξης σε ομαλά και μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα, πιθανή αυξημένη χρήση κανόνων και σε ανώμαλα</li> <li>Συσχέτιση με βραδυκινησία: άκλιτες μορφές σε ομαλά και μυθοπλαστικά ομαλά ρήματα</li> </ul>
2.	Semantic, phonologic, and verb fluency (Azambuja M.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Καλύτερη επίδοση σε εννοιολογικά τεστ (κατονομασία ζώων)</li> <li>Μέση επίδοση σε τεστ ρημάτων</li> <li>Χειρότερη επίδοση σε φωνημικά τεστ</li> </ul>
3.	PET study (Lepron E)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Διαταραχές σε τεστ με ουσιαστικά και ρήματα σε απλές λεξικολογικές συνθήκες</li> <li>Μεγαλύτερες διαταραχές σε αυξημένων απαιτήσεων λεξικολογικές συνθήκες</li> </ul>
4.	Teichmann M.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε μορφολογικά τεστ</li> <li>Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε συντακτικά τεστ</li> <li>Προβλήματα εφαρμογής κανόνων σε αριθμητικά τεστ (αφαίρεση)</li> <li>Εξαιρέσεις με καλή εφαρμογή των παραπάνω</li> </ul>
5.	Language impairment in Huntington's disease (Azambuja M.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Προβλήματα επεξεργασίας προφορικού και γραπτού λόγου</li> <li>Διαταραχή διεξαγωγής συμπερασμάτων</li> <li>Διαταραχή αφήγησης και ημιαυθόρμητου λόγου</li> <li>Εκτελεστική δυσλειτουργία</li> <li>Ήπιες αλλοιώσεις στα οπτικοχωρικά και εννοιολογικά τεστ (προχωρημένα στάδια νόσου)</li> </ul>

στην παραγωγή των λέξεων<sup>29</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Γάλλους ασθενείς σταδίου I και II. Η εφαρμογή των γλωσσικών κανόνων αποδείχθηκε σε μορφολογικό, συντακτικό και αριθμητικό επίπεδο, συμφωνώντας με την υπόθεση Ullman, παρουσιάστηκαν όμως και εξαιρέσεις. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν ασθενείς με ανεπηρέαστη μορφολογία στη χρήση κανόνων σε ομαλά και ανώμαλα ρήματα, στη σύνταξη, ενώ στα μαθηματικά τεστ εμφανίστηκε πρόβλημα μόνο στην πράξη της αφαίρεσης (όχι του πολλαπλασιασμού). Τα παραπάνω αποτελέσματα σχετίζονται πιθανώς με τη σύνθετη φύση των γραμματικών

κανόνων στη γαλλική γλώσσα, ενώ η ορθή διεξαγωγή των πράξεων πολλαπλασιασμού δικαιολογείται από τη μνήμη που δημιουργήθηκε κατά τη σχολική περίοδο και ανακαλείται στην προκειμένη περίπτωση. Επιπλέον, η παραπάνω μελέτη συσχέτισε τα συντακτικά λάθη με την εξέλιξη της νόσου με βάση το λόγο των κερκοφόρων πυρήνων, κάτι το οποίο δε συνδέθηκε με τα μορφολογικά και αριθμητικά λάθη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι πιθανόν εμπλέκονται διαφορετικά κυκλώματα για διαφορετικούς τύπους κανόνων<sup>30</sup>.

Μια άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς από την Βραζιλία και Πορτογαλία ανέδειξε ελλείματα σε δοκιμασίες που απαιτούν εκλεπτυσμένη επεξεργασία του υλικού (οπτικό-εννοιολογική διαφοροποίηση), καθώς και σε εκτενείς διεργασίες που χρειάζονταν ολοκλήρωση και εξαγωγή συμπερασμάτων. Επίσης, παρατηρήθηκαν προβλήματα στην παραγωγή ημιαυθόρμητης γλώσσας και στην αφήγηση. Εφόσον τα βασικά γάγγλια εμπλέκονται στις διαδικασίες μάθησης, σύνταξης και ανάκτησης λεξιλογίου, καθώς η νόσος προχωράει προς το φλοιό εμφανίζονται οπτικοχωρικά και εννοιολογικά ελλείματα<sup>31</sup> που αποδεικνύουν τη φλοιϊκή εξάπλωση της νόσου.

Οι παραπάνω μελέτες με τις αντίστοιχες γλωσσολογικές διαταραχές συνοψίζονται στον πίνακα 1.

### Εμφάνιση διαταραχών του λόγου σε φορείς γονιδίου της Huntington

Από τις έρευνες σε ασυμπτωματικούς φορείς της νόσου φάνηκε ότι η απόκτηση κανόνων γραμματικής δεν είχε διαφορά ανάμεσα σε αυτούς και τους υγιείς. Όταν όμως τους ζητήθηκε να μεταφέρουν τους κανόνες σε νέα γλώσσα με το ίδιο λεκτικό μοτίβο, εμφάνισαν γραμμική μείωση της ικανότητας αυτής σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό<sup>32</sup>.

Το μοντέλο της αυξημένης χρήσης κανόνων σε επίπεδο ρημάτων και ουσιαστικών επιβεβαιώθηκε από έρευνα σε Ούγγρους ασυμπτωματικούς φορείς. Επειδή στους παραπάνω η πάθηση περιορίζεται στον κερκοφόρο πυρήνα, τα ευρήματα αυτά φαίνεται να συνηγορούν για συμμετοχή του ραβδωτού σώματος στη γλώσσα και στη χρήση κανόνων<sup>33</sup>.

Αντίστοιχα ευρήματα δείχνει η έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 30 φορείς γονιδίων χωρίς κινητικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (εξετάστηκαν με ειδικά τεστ Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, IQ και οπτικοχωρικά). Τα συμπτώματα της δυσλειτουργίας του μετωποραβδωτού κυκλώματος φαίνεται να αρχίζουν μια δεκαετία νωρίτερα με τη μορφή διαταραχών του λόγου πριν την εκδήλωση των λοιπών συμπτωμάτων της νόσου<sup>34</sup>. Εξάλλου, καθυστέρηση στην έναρξη της ομιλίας πριν τις κινητικές διαταραχές σε ασθενείς με νεανική νόσο Huntington αναδεικνύει τα ελλείματα στο λόγο ως πρώιμο σημείο έναρξης της νόσου<sup>35</sup>.

### Μελλοντική προοπτική

Οι παραπάνω έρευνες επιχείρησαν να μελετήσουν τις διαταραχές του λόγου στη νόσο του Huntington χρησιμοποιώντας διαφόρων ειδών δοκιμασίες. Ο στόχος των ερευνών αυτών είναι η προσπάθεια ανεύρεσης των επιμέρους ανατομικών κυκλωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο, αλλά εμπλέκονται ταυτόχρονα και στα διάφορα είδη γλωσσολογικών κυκλωμάτων. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι διαταραχές του λόγου προηγούνται συχνά των νοντικών χωρίς να γίνονται πολλές φορές αντιληπτές από τους ίδιους τους ασθενείς, παρά μόνο όταν υποβάλλονται στις συγκεκριμένες δοκιμασίες. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να δώσει ώθηση στη μελλοντική χρήση τους ως διαγνωστικά εργαλεία. Επίσης, θα μπορούσε να οδηγήσει στην υπόθεση ότι στη νόσο μπορεί να υπάρχει ενεργοποίηση άλλων ανατομικών κυκλωμάτων (μη εκφυλισμένων), που να καλύπτουν εν μέρει το λεκτικό έλλειμμα, ώστε να μη γίνεται αντιληπτό κάποιες φορές από τον ίδιο τον ασθενή.

Τέλος, λόγω της πολυπλοκότητας των γραμματικών κανόνων της κάθε γλώσσας θα αποτελούσε πρόκληση η εφαρμογή ειδικών δοκιμασιών (σε συνεργασία με γλωσσολόγους) σε ελληνικό πληθυσμό, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ανάλογα συμπεράσματα των προαναφερθέντων ερευνών και να εντοπισθούν τυχόν διαφοροποιήσεις στα πλαίσια της πλούσιας σε συντακτικούς και γραμματικούς κανόνες γλώσσας μας.

### Βιβλιογραφία

- Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, Folstein MF. Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 168–79.
- Evers-Kiebooms G, Nys K, Harper P, et al. Predictive DNA-testing for Huntington's disease and reproductive decision making: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 167–76.
- Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 337–42.
- Almqvist EW, Elterman DS, MacLeod PM, Hayden MR. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet* 2001; 60: 198–205.
- Hayden MR, Berkowicz AL, Beighton PH, Yiptong C. Huntington's chorea on the island of Mauritius. *S Afr Med J* 1981; 60: 1001–02.
- Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33: 1268–75.
- Carella F, Scaioli V, Ciano C, Binelli S, Oliva D, Girotti F. Adult onset myoclonic Huntington's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 201–05.
- Jankovic J, Ashizawa T. Tourettism associated with Huntington's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 103–05.
- Reuter I, Hu MT, Andrews TC, Brooks DJ, Clough C, Chaudhuri KR. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 238–41.
- Tan EK, Jankovic J, Ondo W. Bruxism in Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 171–73.
- Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 728–33.
- Mendez MF. Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 189–208.
- Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1283–87.
- Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 241–46.
- Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41: 24–30.
- Rosenblatt A, Anderson K, Goumeniouk AD, et al. Clinical management of aggression and frontal syndromes in Huntington's disease. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003: 427–41.
- Guttman M, Alpay M, Chouinard S, et al. Clinical management of psychosis and mood disorders in Huntington's disease. In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P, eds. *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003: 409–26.
- Marshall F. Clinical features and treatment of Huntington's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurological principles and practice*, 2nd edn. McGraw-Hill; 2004; 589–601.
- Sorensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; 29: 911–14.
- Lanska DJ, Lanska MJ, Lavine L, Schoenberg BS. Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study. *Arch Neurol* 1988; 45: 878–80.
- Vonsattel JP, Difiiglia M. Huntington disease. *J Neurophol Exp Neur*. May 1998; 57(5): 369–84.
- Ropper A, Samuels M, Adams and Victor's Principles of Neurology (9th ed) 2009; 39: 1027–31.
- Damasio A. R. & Damasio H. (1992). *Brain and*

- language. *Scientific American*, 267(3), 88-95.
24. Blackwell A. & Bates E. (1995). Inducing agrammatic profiles in normals: Evidence for the selective vulnerability of morphology under cognitive resource limitation. *Cognitive Neuroscience*, 7, 228-257.
  25. Reiner A., Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, & Young AB (1988). Differential loss of striatal projection neurons in Huntington's disease. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 85, 5733-5737.
  26. Alexander GE, DeLong MR, & Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
  27. M.T. Ullman. (2001). The Declarative/Procedural Model of Lexicon and Grammar. *Journal of Psycholinguistic Research* 2001;30(1).37-69. PMID: 11291183.
  28. Azambuja MJ, Haddad MS, Radanovic M, Barbosa ER, Mansur LL. Semantic, phonologic, and verb fluency in Huntington's disease. *Dementia & Neuropsychologia* 2007;1(4):381-385.
  29. Lepron E, Peran P, Cardebat D, Demonet JF. A PET study of word generation in Huntington's disease: effects of lexical competition and verb/noun category. *Brain Lang.* 2009 Aug;110(2):49-60
  30. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, Brugières P, Boissé MF, Baudic S. The role of the striatum in rule application: the model of Huntington's disease at early stage. *Brain* (2005), 128, 1155-1167.
  31. Mariana Jardim Azambuja, Marcia Radanovic, Mônica Santoro Haddad, Carla Cristina Adda, Egberto Reis Barbosa, Letícia Lessa Mansur. Language impairment in Huntington's disease/ Alterações de linguagem na doença de Huntington. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(6):410-415.
  32. R. De Diego-Balaguer, M. Couette, G. Dolbeau, A. Durr, K. Youssov and A.-C. Bachoud-Levi. Striatal degeneration impairs language learning: evidence from Huntington's disease. *Brain* (2008), 131, 2870-2881.
  33. Nemeth D, Dye CD, Sefcsik T, Janacsek K, Turi Z, Londe Z. Language deficits in pre-symptomatic Huntington's disease: evidence from Hungarian, *Brain Lang.* 2012 Jun;121(3):248-53.
  34. Robins Wahlin TB, Larsson MU, Luszcz MA, Byrne GJ. WAIS-R features of preclinical Huntington's disease: implications for early detection. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(4):342-50.
  35. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, Boxer AL. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology (PubMed)* 2006 Oct 10;67(7):1265-7.



## Νευρολογικές παθήσεις κατά την κύηση και λοχεία

Μαρκούση Ευαγγελία, Δερετζή Γεωργία, Rudolf Jobst, Μαστροκόστα Αικατερίνη, Τσιτσή Παναγιώτα, Τσίπτσιος Ιάκωβος.  
Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

Οι έγκυες γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν ποικιλία νευρολογικών παθήσεων, οι οποίες είτε προϋπάρχουν ή εκδηλώνονται για πρώτη φορά κατά την κύηση και τη λοχεία. Η εγκυμοσύνη μπορεί να μεταβάλλει τη βαρύτητα και πορεία μιας νευρολογικής νόσου ή να καταστήσει αναγκαία την τροποποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισής της. Η παρουσία νευρολογικής πάθησης μπορεί να επιβάλει ιδιαίτερους χειρισμούς κατά τον τοκετό ή το θηλασμό. Υπάρχουν επίσης διαταραχές που συνδέονται αποκλειστικά με την κύηση, όπως η εκλάμψια, των οποίων η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία εξασφαλίζει την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι κυριότερες νευρολογικές παθήσεις που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας, καθώς και οι ιδιαίτεροι χειρισμοί για την θεραπευτική αντιμετώπιση τους. Επισημαίνονται επίσης οι συστάσεις που αφορούν σε γυναίκες με χρόνια νευρολογικά νοσήματα (κεφαλαλγία, πολλαπλή σκλήρυνση, μυασθένεια, επιληψία), οι οποίες προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή/ και θηλασμό.

**Λέξεις-κλειδιά:** νευρολογικά νοσήματα, κύηση, θηλασμός, λοχεία

## Neurological diseases in pregnancy and postpartum period

Markousi Evaggelia, Deretzi Georgia, Rudolf Jobst, Mastrokosta Aikaterini, Tsitsi Panagiota, Tsiptsios Iakovos  
Department of Neurology, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki

### Abstract

Pregnant women may present with a variety of neurological disorders that are either pre-existing or presenting during pregnancy or postpartum period. Pregnancy may alter the severity and course of a pre-existing neurological disease or impose treatment modifications. The presence of a neurological condition might also require special management during delivery or breastfeeding. Some disorders are unique to pregnancy (e.g eclampsia); they should be diagnosed and effectively treated to minimize their impact on the mother or fetus. This review will identify common neurological disorders in pregnancy and postpartum period and treatment options to point neurologists in serving this population. Management issues for women with chronic neurological diseases (epilepsy, multiple sclerosis, myasthenia) before pregnancy and postpartum period are also discussed.

**Key words:** neurological diseases, pregnancy, postpartum, breastfeeding

### Εισαγωγή

Η κύηση και η λοχεία αποτελούν περιόδους μεγάλων βιολογικών αλλαγών, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την εκδήλωση μιας νευρολογικής νόσου ή να επιβάλουν μεταβολές στην αντιμετώπισή της.<sup>1</sup>

Οι ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της κύησης χαρακτηρίζονται από την αύξηση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, γεγονός που επηρεάζει ορμονοεξαρτώμενες νευρολογικές παθήσεις όπως η επιληψία και η πολλαπλή σκλήρυνση.<sup>2</sup>

Η φαρμακοκινητική και η συγκέντρωση των φαρμάκων στο αίμα επηρεάζονται από τις φυσιολογικές

αλλαγές της κύησης, όπως η αύξηση της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής αιματικής ροής, η αύξηση του όγκου του πλάσματος και του λιπώδους ιστού και η μείωση της λευκωματίνης του ορού, που έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της σύνδεσης των φαρμάκων με πρωτεΐνη και επακόλουθη αύξηση της κάθαρσής τους.<sup>3,4,5</sup>

Τέλος, καταστάσεις που μπορεί να απαιτήσουν ειδικούς χειρισμούς είναι η υπέρμεση της κύησης που καθιστά δύσκολη τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής από το στόμα, η στέρηση ύπνου που μπορεί να επιδεινώσει νευρολογικές παθήσεις, και η κακή συμμόρφω-

ση της εγκύου στη φαρμακευτική αγωγή προκειμένου να μειώσει την έκθεση του εμβρύου σε φάρμακα.<sup>6</sup>

Στην παρούσα εργασία γίνεται μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από το 2000 μέχρι σήμερα, μέσα από βάσεις δεδομένων όπως Pubmed, Medscape και Cochrane και περιγράφονται οι κυριότερες νευρολογικές παθήσεις που μπορεί να εκδηλωθούν για πρώτη φορά στην κύηση και η κατάλληλη αντιμετώπιση τους. Επιπλέον γίνεται αναφορά σε τεκμηριωμένες συστάσεις που αφορούν γυναίκες με χρόνια νευρολογικά νοσήματα (κεφαλαλγία, πολλαπλή σκλήρυνση, μυασθένεια, επιληψία), οι οποίες προγραμματίζουν εγκυμοσύνη ή/και θηλασμό.

### Κεφαλαλγία

Οι πιο συχνόι τύποι κεφαλαλγίας στην κύηση είναι η κεφαλαλγία τύπου τάσεως και η ημικρανία, ενώ κάθε κεφαλαλγία με έναρξη κατά την εγκυμοσύνη χρήζει διερεύνησης προκειμένου να αποκλειστούν οργανικά αίτια.<sup>7,8</sup>

Το 60-70% των εγκύων με ημικρανία βελτιώνονται μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω των σταθερά υψηλών επιπέδων των οιστρογόνων.<sup>7,9</sup> Η κεφαλαλγία επανεμφανίζεται συνήθως την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό και είναι πιο ήπια από την τυπική ημικρανία.<sup>7,10</sup> Από αναδρομικές μελέτες προέκυψε ότι οι έγκυες με ημικρανία δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποβολή, τοξαιμία, ή συγγενείς διαμαρτίες, ενώ μια άλλη μελέτη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο προωρότητας στην ομάδα των ημικρανικών εγκύων.<sup>11,12</sup> Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα για την έγκυο και δεν χρήζει ιδιαίτερου χειρισμού.<sup>8</sup>

Οι τριπτάνες ανήκουν στην κατηγορία C, ενώ η χορήγηση εργοταμίνης αντενδείκνυται. Οι περισσότεροι αναστολείς β-υποδοχέων, τα τρικυκλικά, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, η τοπιραμάνη και η γκαμπαπεντίνη που χορηγούνται για πρόληψη ημικρανίας, είναι κατηγορίας C. Για την αντιμετώπιση της οξείας κεφαλαλγίας η παρακεταμόλη, η καφεΐνη και τα οπιοειδή είναι αποδεκτά σκευάσματα (κατηγορία B), καθώς και η ιμπουπροφαίνη και η ναπροξένη αλλά μόνο για τα δύο πρώτα τρίμηνα της κύησης (κατηγορία D στο τρίτο τρίμηνο).<sup>7,13</sup> Η μετοκλοπραμίδη (Primperan) μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε έγκυες (κατηγορία B).<sup>7</sup>

### Επιληψία

Η κύηση δεν απαγορεύεται στις γυναίκες με επιληψία. Προ της σύλληψης είναι απαραίτητος ο έλεγχος των κρίσεων και η ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής.<sup>7</sup> Στόχος είναι η μονοθεραπεία και η χορήγηση της μικρότερης δυνατής δόσης αντιεπιληπτικού φαρμάκου (ΑΕΦ).<sup>14</sup> Η ποσότητα του ΑΕΦ, που απαιτείται για να διατηρηθούν σταθερά τα επίπεδά του στο αίμα, αυξάνεται κατά την εγκυμοσύνη. Σκευάσματα που χορηγούνται συχνά στις έγκυες μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων:

τα αντιόξινα σκευάσματα μειώνουν την απορρόφηση των περισσότερων αντιεπιληπτικών, ενώ το φυλλικό οξύ μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της φαινοϊτίνης στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια της κύησης απαιτείται μηνιαίος προσδιορισμός των επιπέδων των ΑΕΦ στο αίμα, αλλά και έλεγχος για τον αποκλεισμό συγγενών ανωμαλιών (τακτικό υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης, αμνιοπαρακέντηση, προσδιορισμός α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης).<sup>6,7</sup>

Δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί αν θα μεταβληθεί η συχνότητα των κρίσεων στην εγκυμοσύνη. Γενικά οι κρίσεις αυξάνονται κατά το πρώτο τρίμηνο, ιδιαίτερα στις ασθενείς που δεν ελέγχονται καλά με τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>6</sup> Η κακή συμμόρφωση των εγκύων στη φαρμακευτική αγωγή, η κόπωση και οι διαταραχές ύπνου που είναι πολύ συχνά συμπτώματα της εγκυμοσύνης μπορεί να μεταβάλλουν τη συχνότητα των κρίσεων.<sup>6</sup> Η μεταβολή αυτή δεν σχετίζεται με την ηλικία, τον τύπο των κρίσεων, το είδος της θεραπείας ή τη συχνότητα των κρίσεων σε προηγούμενη κύηση. Προγνωστική αξία έχει πιθανώς η συχνότητα των κρίσεων πριν την εγκυμοσύνη. Γυναίκες που ήταν ελεύθερες κρίσεων για τουλάχιστον 9 μήνες προ της κύησης, έχουν μεγάλη πιθανότητα να παραμείνουν ασυμπτωματικές σ' όλη τη διάρκεια αυτής.<sup>14</sup>

Οι έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν αντιεπιληπτική αγωγή δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καισαρική τομή ή αιμορραγία ενώ τα νεογνά τους έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μικρότερο βάρος για την ηλικία κύησης και Apgar σκορ < 7 στο πρώτο λεπτό.<sup>15</sup>

Τα περισσότερα φάρμακα έχουν διαπλακουντιακή μεταφορά και καταλήγουν σε σημαντική έκθεση του εμβρύου στη χημική ουσία που περιέχουν, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών. Στο μηχανισμό της τερατογόνου δράσης των ΑΕΦ πιθανώς εμπλέκεται η έλλειψη φυλλικού οξέος ή η παραγωγή τοξικών μεταβολιτών.<sup>6</sup> Η χορήγηση φυλλικού οξέος εμποδίζει την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών και ειδικότερα φαίνεται να μειώνει τις αυτόματες αποβολές σε γυναίκες που λαμβάνουν βαλπροϊκό.<sup>16</sup> Συγκεκριμένα προτείνεται η χορήγηση 5mg φυλλικού οξέος την ημέρα, για τρεις μήνες πριν την σύλληψη και μέχρι την 10<sup>η</sup> έως 12<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.<sup>17,18</sup> Το βαλπροϊκό (Depakine) μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες (κατηγορία D) και η αντικατάστασή του αποτελεί πρωταρχικό στόχο.<sup>19</sup> Ενδομήτρια έκθεση σε βαλπροϊκό το πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με χαμηλό δείκτη νοημοσύνης και μειωμένη ικανότητα του παιδιού τόσο στην εκφορά όσο και στην κατανόηση του λόγου.<sup>7,20</sup> Η φαινοϊτίνη (Epanutin), η φαινοβαρβιτάλη (Gardenal) και η καρβαμαζεπίνη (Tegretol) ανήκουν επίσης στην κατηγορία D. Η λαμοτριγίνη (Lamictal), η οξκαρβαζεπίνη (Trileptal), η ληβετιρακετάμη (Keppra) και η γκαμπαπεντίνη (Neurontin) κατατάσσονται στην κατηγορία C.<sup>15</sup> Από συγκριτική μελέτη προέκυψε ότι ο κίνδυ-

vos συγγενών ανωμαλιών είναι 9,3% για τις εγκύους που λαμβάνουν βαλιπροϊκό, 5,5% για τη φαινοβαρβιτάλη, 4,2% για την τοπιραμάτη (Topamax), 3% για την καρβαμαζεπίνη, 2,9% για την φαινοτοϊνη, 2,4% για την λεβετιρακετάμη και 2% για την λαμοτριγίνη.<sup>21</sup>

Τα νεογνά που έχουν εκτεθεί σε αντιεπιληπτική αγωγή ενδομητρίως μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγική διάθεση που οφείλεται στον αυξημένο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ, λόγω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων από τα αντιεπιληπτικά και συστήνεται η χορήγηση 1 mg βιταμίνης Κ ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως άπαξ αμέσως μετά τη γέννησή τους.<sup>17</sup>

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα αλληλά η συγκέντρωσή τους σπάνια προκαλεί κλινικά συμπτώματα στο βρέφος.<sup>6</sup> Η λεβετιρακετάμη, η γκαμπαπεντίνη, η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα πιθανώς σε κλινικά σημαντικές ποσότητες, ενώ το βαλιπροϊκό, η φαινοτοϊνη, η φαινοβαρβιτάλη και η καρβαμαζεπίνη θεωρούνται σχετικά ασφαλή κατά τον θηλασμό.<sup>7</sup>

Η επιληπτική κατάσταση μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή κατά την εγκυμοσύνη και καθιστά αναγκαία την άμεση αντιμετώπισή της. Δεδομένου ότι μια γενικευμένη κρίση μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο βραδυκαρδία διάρκειας ως 20 λεπτά, η επιληπτική κατάσταση μπορεί να είναι απειλητική για το έμβρυο λόγω της επακόλουθης υποξίας και γαλακτικής οξέωσης.<sup>5</sup> Θεραπευτικά, χορηγείται ενδοφλέβια λοραζεπάμη και φαινοτοϊνη, ενώ σπάνια απαιτείται διακοπή της κύησης.<sup>6</sup>

Στην περίπτωση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων πρώτη φορά κατά την κύηση, απαιτείται ενδελεχής έλεγχος των πιθανών εκλυτικών παραγόντων και συνιστάται η νοσηλεία της εγκύου. Στο πρώτο τρίμηνο πιο συχνά είναι τα μεταβολικά αίτια και τα φάρμακα, ενώ κατά το τρίτο τρίμηνο και τη λοχεία η εκλαμψία και το ΑΕΕ. Οι λοιμώξεις και οι αγγειακές δυσπλασίες μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά σε οποιαδήποτε φάση της κύησης. Όταν οι επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη δεν είναι δυνατό να προβληφθεί η συχνότητά τους ή η πιθανή επανεμφάνισή τους σε επόμενη κύηση.<sup>7</sup> Συνήθως καθυστερείται η χορήγηση αγωγής μέχρι το δεύτερο τρίμηνο, με εξαίρεση την επιληπτική κατάσταση και τις κρίσεις που οφείλονται σε προϊούσα νευρολογική νόσο.<sup>22</sup> Οι ψευδοκρίσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά την εγκυμοσύνη και η διάγνωσή τους συνήθως απαιτεί βίντεο-ΗΕΓ.<sup>19</sup>

### Όγκοι

Όγκοι που υποτροπιάζουν κατά την εγκυμοσύνη είναι τα αδενώματα της υπόφυσης, τα μηνιγγιώματα, νευροϊνώματα, αιμαγγειοβλάστωμα και κάποιες αγγειακές δυσπλασίες, που εξαιτίας της δράσης των ορμονών αυξάνεται το μέγεθός τους.<sup>6</sup>

Η υπόφυση αυξάνει σε μέγεθος κατά την εγκυμοσύνη, κατά 40% στο δεύτερο τρίμηνο και 70% στο τρίτο

τρίμηνο. Η ταχεία αύξηση του μεγέθους ενός αδενώματος της υπόφυσης, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία και κατόπιν αιμορραγία εντός του όγκου (αποπληξία της υπόφυσης), που απαιτεί άμεση νευροχειρουργική αντιμετώπιση και εκδηλώνεται σε γυναίκες χωρίς γνωστή νόσο της υπόφυσης.<sup>23</sup>

Τα μηνιγγιώματα αυξάνουν σε μέγεθος κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα λόγω της χωροκατακτητικής τους δράσης. Οι γυναίκες με νευροϊνώματα τύπου Ι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για αυτόματη αποβολή στο πρώτο τρίμηνο, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου και καισαρική τομή.<sup>5</sup> Τα γλιώματα φαίνεται να είναι πιο επιθετικά και εμφανίζονται στην αρχή της κύησης.<sup>5</sup> Το χοριοκαρκίνωμα εμφανίζεται συνήθως μετά από αποβολή ή μύλη κύηση και είναι κακοήθεια που μπορεί να εκδηλωθεί κατά την εγκυμοσύνη με νευρολογική σημειολογία λόγω μεταστάσεων.<sup>5</sup> Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν τερατογόνο δράση κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.<sup>6</sup>

### ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ (ΑΕΕ)

Οι έγκυες εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ σε σχέση με μη έγκυες γυναίκες.<sup>24</sup> Τα οιστρογόνα αυξάνουν την πηκτικότητα του αίματος και την αρτηριακή πίεση και επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ με επακόλουθες μεταβολές στα αγγεία.<sup>6</sup> Στα αίτια ισχαιμικού ΑΕΕ ειδικά στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνεται και η εκλαμψία, το χοριοκαρκίνωμα και η επιλόχειος μυοκαρδιοπάθεια.<sup>7,25</sup> Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ενοχοποιείται για αρτηριακές ή φλεβικές θρομβώσεις, εκλαμψία, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, αποβολές καθώς επίσης και θρομβώσεις στο έμβρυο.<sup>26</sup>

Η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις (<150mg) είναι σχετικά ασφαλής στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο<sup>27</sup>, ενώ σε υψηλότερες δόσεις σχετίζεται με τερατογένεση και αιμορραγικές επιπλοκές στο κύημα (κατηγορία D).<sup>7</sup> Η κλοπιδογρέλη και η διπυριδαμόλη είναι σκευάσματα κατηγορίας Β.<sup>7</sup> Τα κουμαρινικά σκευάσματα αντενδείκνυνται γιατί έχουν τερατογόνο δράση και σχετίζονται με νευρολογικές δυσπλασίες. Η ηπαρίνη (κατηγορία C) δεν διέρχεται τον πλακούντα και η χορήγησή της προτιμάται στις περιπτώσεις όπου απαιτείται αντιπηκτική αγωγή.<sup>28</sup>

Η εγκυμοσύνη αποτελεί σχετική αντένδειξη για θρομβόλυση λόγω των πιθανών επιπλοκών: πρόωρος τοκετός, αιμορραγία, αποκόλληση πλακούντα.<sup>29,30</sup> Σε πειραματικά μοντέλα το r-tPA δεν περνά τον πλακούντα και στερείται τερατογόνου δράσης. Έχει χορηγηθεί σε επτά έγκυες γυναίκες από τις οποίες οι τρεις ήταν στο πρώτο τρίμηνο και οι υπόλοιπες μεταξύ 12<sup>ns</sup> και 23<sup>ns</sup> εβδομάδας. Τρεις από τις παραπάνω γυναίκες είχαν αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ τα νεογνά δεν εκδήλωσαν μείζονα αιμορραγικά επεισόδια.<sup>24,31</sup>

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στην κύηση μπορεί να οφείλεται σε εκλαμψία, αρτηριακή υπέρταση, αγγειίτιδα, διαταραχή πηκτικότητας ή χοριοκαρκίνω-

μα.<sup>25</sup> Το ανεύρησμα και οι αρτηριοφλεβώδεις διαμαρτίες αποτελούν τα κύρια αίτια υπαραχνοειδούς αιμορραγίας στην εγκυμοσύνη, η οποία αποτελεί το 50% των ενδοκράνιων αιμορραγιών κατά την κύηση. Η αντιμετώπισή της είναι όμοια με αυτή των μη εγκύων γυναικών.<sup>6</sup>

Η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων εκδηλώνεται συνήθως κατά τη λοχεία (το 95% μεταξύ πρώτης και πέμπτης εβδομάδας μετά τον τοκετό) και το τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Σε κάποιες περιπτώσεις σχετίζεται με προεκλαμψία ενώ όταν εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο αποτελεί συνήθως επιπλοκή αποβολής.<sup>6</sup> Η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και η συμπτωματική θεραπεία πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό. Η θρόμβωση φλεβών ΚΝΣ δεν αποτελεί αντένδειξη για μελιλοντική κύηση.<sup>32</sup>

### Πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση δεν αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση ή τον τοκετό.<sup>7</sup> Περιγράφεται μείωση των υποτροπών της νόσου στην εγκυμοσύνη και αύξησή τους κατά τη λοχεία μέχρι και τρεις μήνες μετά τον τοκετό.<sup>33,34</sup>

Στις Αμερικανικές οδηγίες συστήνεται, στις γυναίκες με πολλαπλή σκλήρυνση που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής πριν τη σύλληψη και η επανέναρξή της μετά τον τοκετό, εφόσον δεν υπάρχει περίπτωση θηλασμού. Στην Ευρώπη δεν υπάρχει αντίστοιχη οδηγία για θεραπευτικούς χειρισμούς ενόψει κύησης.<sup>35</sup>

Η οξική γλιταριμέρη (Copaxone) ανήκει στην κατηγορία Β και οι ιντερφερόνες (IFNβ-1a-Avonex/Rebif, IFNβ-1b-Betaferon, Extavia), θεωρούνται σκευάσματα κατηγορίας C.<sup>7</sup> Το ποσοστό αυτόματων αποβολών είναι υψηλό στις έγκυες που λαμβάνουν ιντερφερόνη β-1a, ενώ τα νεογνά εγκύων υπό αγωγή με ιντερφερόνη έχουν χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση.<sup>36,37</sup> Η νταλιζουμάμπη (Tysabri) ανήκει στην κατηγορία C και πρέπει να διακόπτεται τρεις μήνες προ της κύησης. Παρόλα αυτά σε μελέτες που αφορούσαν γυναίκες που έμειναν έγκυες ενώ ήταν σε αγωγή με Tysabri, φαίνεται ότι προέκυψαν φυσιολογικά νεογνά στο μεγαλύτερο ποσοστό τους.<sup>38</sup> Ασθενείς υπό φιγκολιμόδη (Gilenya-κατηγορία C) πρέπει να διακόπτουν την αγωγή πριν την εγκυμοσύνη, λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων για την πιθανή έκβαση της κύησης.<sup>35</sup> Για τη θεραπεία των σοβαρών υποτροπών της νόσου, η χορήγηση κορτιζόνης θεωρείται ασφαλή (κατηγορία C),<sup>7</sup> αν και μεγάλες δόσεις στεροειδών σε προχωρημένη κύηση μπορεί να προκαλέσουν καταστολή των επινεφριδίων του εμβρύου.<sup>6</sup> Η μιτοξανδρόνη (Novantrone) ανήκει στην κατηγορία D.

Ο θηλασμός φαίνεται να μειώνει τις υποτροπές της νόσου κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά τον τοκετό.<sup>39</sup> Κατά τον θηλασμό η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και τα στεροειδή είναι ασφαλή, η οξική γλιταριμέρη και η ιντερφερόνη θεωρούνται σχετικά ασφαλείς,

η μιτοξανδρόνη αντενδείκνυται και για την φιγκολιμόδη δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία.<sup>35</sup>

### Μυασθένεια

Το 40% των εγκύων με μυασθένεια εμφανίζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και 3-4 εβδομάδες μετά τον τοκετό.<sup>40</sup> Οι λοιμώξεις ενοχοποιούνται για την έξαρση της νόσου κατά τη λοχεία.<sup>41</sup> Οι ασθενείς με μυασθένεια δεν εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών κατά την κύηση, τον τοκετό και τον θηλασμό. Παροδική μυασθένεια στο νεογνό μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό έως 30%, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης νεογνικής μυασθένειας μειώνεται κατά 50%, όταν έχει προηγηθεί θυμεκτομή.<sup>42</sup> Λιγότερες επιπλοκές εμφανίζονται στην περίπτωση που η κύηση προέκυψε όσο η νόσος ήταν σε ύφεση και η ασθενής σταθερή.<sup>43</sup>

Θεραπευτικά η ανοσοσφαιρίνη (κατηγορία C), η πλάσμαφαίρεση και η κορτιζόνη (κατηγορία C) θεωρούνται αποτελεσματικές στην εγκυμοσύνη.<sup>6</sup> Οι αναστολές ακετυλοχολινεστεράσης (κατηγορία C) πρέπει να αποφεύγονται γιατί προκαλούν συσπάσεις της μήτρας<sup>6</sup>, ενώ τα ανοσοκατασταλτικά έχουν τερατογόνο δράση και πρέπει να διακόπτονται 4-6 μήνες πριν τη σύλληψη.<sup>7</sup> Η αζαθειοπρίνη (Immunan) αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής του μυελού και ανοσοκαταστολής στα νεογνά. Παρά το γεγονός ότι περνά τον πλακούντα και θεωρείται σκεύασμα κατηγορίας D, το έμβρυο στερείται των ενζύμων που την μετατρέπουν στον ενεργό μεταβολίτη της και πιθανώς προστατεύεται από την τερατογόνο δράση της. Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται (κατηγορία X), ενώ και η χορήγηση μαγνησίου στις μυασθενικές ασθενείς με τοξιναιμία, αποτελεί αντένδειξη γιατί επιδεινώνει τη νόσο.<sup>6,7</sup>

### Κινητικές διαταραχές

Σε γυναίκες με νόσο Πάρκινσον περιγράφεται επιδείνωση της νόσου κατά την κύηση και τη λοχεία. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με νόσο Πάρκινσον που προγραμματίζουν κύηση, πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο επιδείνωσης των συμπτωμάτων, μεταβολής της φαρμακευτικής αγωγής και τις συνέπειες που πιθανώς να υπάρχουν στην ικανότητα φροντίδας του βρέφους. Τα περισσότερα σκευάσματα είναι κατηγορίας C, εξαιτίας της απουσίας στοιχείων για την επίδρασή τους στο έμβρυο.<sup>44</sup>

Περίπου 23% των εγκύων εμφανίζει σύνδρομο ανήσυχων ποδιών στο τρίτο τρίμηνο, ενώ οι γυναίκες με προϋπάρχοντα συμπτώματα παρουσιάζουν επιδείνωση νωρίτερα στην κύηση. Ο σίδηρος συμμετέχει στην ενδογενή παραγωγή ντοπαμίνης στο ΚΝΣ και η έλλειψη σιδήρου φαίνεται να ενέχεται στην παθογένεση του συνδρόμου.<sup>7</sup> Η L-dopa (κατηγορία C), η πραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη (κατηγορία C) και οι βενζοδιαζεπίνες (κατηγορία D) μπορεί να χορηγηθούν αν κριθεί αναγκαίο.<sup>7</sup>

Η κύηση δεν μεταβάλλει την πορεία της νόσου

Wilson, αλλά η ίδια η νόσος προδιαθέτει για αποβολές. Η θεραπευτική αγωγή συστήνεται για όλη τη διάρκεια της κύησης. Τα ψευδαργυρικά σκευάσματα (κατηγορία C) προτιμώνται έναντι της πενικιλιαμίνης (κατηγορία D).<sup>44</sup>

Αταξία μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια εγκεφαλοπάθειας Wernicke λόγω υπερέμεψης της κύησης.<sup>45</sup> Σε προϋπάρχουσα της κύησης αταξία οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Έχει περιγραφεί διάχυτη αδυναμία και αναπνευστική ανεπάρκεια σε έγκυο με αταξία Friedreich που έλαβε θεραπεία με μαγνήσιο λόγω προεκλαμψίας.<sup>44</sup>

Ο ρευματικός πυρετός, ο συστηματικός ερυθρεμάτης, η σύφιλη και η εγκεφαλίτιδα θεωρούνται πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση χορείας κατά την κύηση, που εμφανίζεται συνήθως μετά το πρώτο τρίμηνο και υποχωρεί αυτόματα λίγο πριν ή μετά τον τοκετό. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις επικίνδυνες για τη ζωή της μητέρας ή του εμβρύου. Οι αναστολείς υποδοχέων ντοπαμίνης, η αλοπεριδόλη και η χλωροπρομαζίνη ανήκουν στην κατηγορία C, ενώ η ρεζεπίνη αντενδείκνυται. Στις ασθενείς με χορεία Sydenham η εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την κύηση είναι συχνή επιπλοκή, όπως επίσης αυξημένος είναι ο κίνδυνος αποβολών.<sup>46</sup>

Οξείες δυστονικές αντιδράσεις εμφανίζονται συχνά στην κύηση ως παρενέργεια φαρμάκων (π.χ. μετοκλοπραμίδη) και τις περισσότερες φορές υποχωρούν χωρίς αγωγή. Η δυστονία χωρίς σαφή αιτιολογικό παράγοντα, («δυστονία της κύησης»), υποχωρεί πριν ή αμέσως μετά τον τοκετό.<sup>44</sup> Οι έγκυες με δυστονία δεν παρουσιάζουν συχνά έξαρση των συμπτωμάτων, αλλά αν κριθεί αναγκαία η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, η αλλαντική τοξίνη A (κατηγορία C) μπορεί να χορηγηθεί και είναι προτιμότερη της μπακλοφαίνης (κατηγορία C).<sup>44</sup>

### Μυοτονική δυστροφία

Η μυοτονική δυστροφία τύπου I επιδεινώνεται στην κύηση και σχετίζεται με αυτόματες και καθ'έξιν αποβολές, έκτοπες κυήσεις και θνησιγενή νεογνά.<sup>6</sup> Η θνησιμότητα των βρεφών σχετίστηκε με συγγενείς ανωμαλίες.<sup>47</sup> Στις ασθενείς με μυοτονική δυστροφία είναι υψηλά τα ποσοστά καισαρικής τομής και πρόωρου τοκετού, ενώ συχνές είναι οι αιμορραγικές επιπλοκές κατά τον τοκετό λόγω αδυναμίας σύσπασης της μήτρας. Η μυοτονική δυστροφία τύπου II μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά στην εγκυμοσύνη, με βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τον τοκετό και υποτροπή τους σε επόμενη κύηση.<sup>6</sup>

### Νευροπάθειες

Η παράλυση Bell είναι πιο συχνή στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Η χρόνια αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της.<sup>48</sup> Περίπου 22% των εγκύων με παράλυση Bell εμφανίζουν προεκλαμψία.<sup>49</sup> Η

χορήγηση κορτιζόνης θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία. Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση με περιγεννητικές επιπλοκές αλλά αυξημένος κίνδυνος για καισαρική τομή.<sup>48</sup>

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα αποτελεί την πιο συχνή νευροπάθεια της κύησης και εμφανίζεται λόγω του οιδήματος που προκύπτει από την κατακράτηση υγρών. Κυρίως εκδηλώνεται στο τρίτο τρίμηνο και υποχωρεί τον τρίτο μήνα μετά τον τοκετό. Η θεραπεία είναι συνήθως συντηρητική.<sup>6</sup>

Η παραισθητική μηριαλγία εμφανίζεται κατά την 30<sup>η</sup> εβδομάδα της εγκυμοσύνης και συνήθως υποχωρεί μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό χωρίς θεραπεία.<sup>6</sup>

Κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να προκύψουν βλάβες νεύρων (θυροειδές, μηριαίο, ισχιακό), λόγω της θέσης της επιτόκου, της πίεσης που ασκεί η κεφαλή του εμβρύου, ή από άμεσο τραυματισμό κατά την καισαρική τομή.<sup>3</sup>

Το σύνδρομο Guillain-Barré έχει μεγαλύτερη επίπτωση τον πρώτο μήνα μετά τον τοκετό.<sup>50</sup> Η CIDP εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο εξάρσεων κατά το τέλος της κύησης και τη λοχεία.<sup>6</sup>

### Εκλαμψία

Είναι αναστρέψιμη κατάσταση που εκδηλώνεται συχνότερα κατά την πρώτη κύηση με επιληπτικές κρίσεις ή κώμα σε έγκυο με προεκλαμψία. Η προεκλαμψία εμφανίζεται μεταξύ της 20<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης και της δεύτερης μέρας της λοχείας.<sup>50</sup> Οι γυναίκες με προεκλαμψία και εγκεφαλικό οίδημα πιθανόν να εμφανίσουν χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.<sup>51</sup> Για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων συστήνεται η ενδομυϊκή χορήγηση θειϊκού μαγνησίου, (φόρτιση με 4g ενδομυϊκά, κατόπιν άμεση χορήγηση επιπλέον 10g ενδομυϊκά και μετά 5g ενδομυϊκά κάθε 4 ώρες)<sup>52</sup>, το οποίο επίσης χορηγείται στη σοβαρή προεκλαμψία προληπτικά.<sup>53</sup> Το θειϊκό μαγνήσιο υπερέχει στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων στις γυναίκες με εκλαμψία, τόσο έναντι της φαινυτοίνης όσο και έναντι της διαζεπάμης, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής των κρίσεων.<sup>54,55</sup> Σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή της κύησης και ο πρόωπος τοκετός.

### Συμπέρασμα

Η ύπαρξη νευρολογικού νοσήματος προ της κύησης ή η πρώτη εκδήλωσή του κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί εμπειρία και γνώση από τους θεράποντες γιατρούς (νευρολόγο, γυναικολόγο), ώστε να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή, να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές της κύησης και κυρίως να διασφαλιστεί η υγεία τόσο της εγκύου όσο και του εμβρύου.

### Βιβλιογραφία

- 1) Lee L. K. "Physiological Adaptations of Pregnancy Affecting the Nervous System" in Seminars in

- Neurology; 27(5):405-410,2007
- 2) Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blómcke I, Bidlingmaier F, Elger CE "Neuroactive steroids and seizure susceptibility." *Epilepsy Res*;44: 141-153,2001
  - 3) Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL "Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas". *Reprod Sci.*;18(5):456-62,2011
  - 4) Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B, "Cardiac structure and function in normal pregnancy." *Curr Opin Obstet Gynecol.*; 24(6):413-21,2012
  - 5) Warrell D et al, *Neurological disease in Pregnancy" in Oxford Textbook of Medicine, 5<sup>th</sup> edition, Oxford University Press, (1): 436-440,2010*
  - 6) Aminoff M.J. "Pregnancy and disorders of the Nervous System" in "Neurology and General Medicine" 4th edition, Churchill-Livingstone :673-693,2008.
  - 7) Armon C, Baquis G.D, Howard III G.F, Krupa M.J, Hsu P.S, Markenson G.R, *Neurologic Disease and Pregnancy (Medscape),2012*
  - 8) Loder E "Migraine in Pregnancy" in *Seminars in Neurology*; 27(5):405-410, 2007
  - 9) Brandes JL, "Headache related to pregnancy: management of migraine and migraine headache in pregnancy." *Curr Treat Options Neurol.*;10(1):12-9,2008.
  - 10) Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H, Saisu A, Watanabe H, Inaba N, et al, "Postpartum Migraines: A Long-term Prospective Study" *Intern Med.*;51(22):3119-23,2012
  - 11) Banhidly F, Acs N, Horvath-Puhos E, Czeizel AE "Pregnancy complications and delivery outcomes in pregnant women with severe migraine." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* ;134(2):157-63,2007
  - 12) Marozio L, Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, Enrietti M, Neri I, et al, "Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* ;161(2):140-3,2012
  - 13) Black R, Hill A "Over-the-Counter Medications in Pregnancy" *Am Fam Physician.*;67(12):2517-2524,2003.
  - 14) Harden C.L.,Hopp J,Ting T.Y, Pennell P.B, French J.A, Hauser W.A et al, "Practice parameters update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency", *Neurology* 73;126-132,2009
  - 15) Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy-a matter of importance for the baby? *J Neurol*, 2012, DOI 10.1007/s00415.012-6662-8
  - 16) Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinkla E, Unterberger I, Dobesberger J, "Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy." *J Neurol.*255(12):1926-31, 2008
  - 17) Harden C.L., Pennell P.B, Koppel B.S, Hovinga C.A, Gidal B, Meador K.J et al, "Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, Folic acid, blood levels, and breastfeeding" *Neurology* 73;142-149,2009
  - 18) De Wals P et al, "Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada", *N Engl J Med* 357(2):135-142,2007
  - 19) Klein A.M "Epilepsy cases in pregnant and postpartum women: a practice approach" in *Seminars in Neurology*,31(4):392-396,2011
  - 20) Meador K.J, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M et al, "Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs" *N Engl J Med* ;360(16):1597-605,2009.
  - 21) Hernandez-Dvaz S, Smith CR, Shen A, Mitten-dorf R, Hauser WA, Yerby M et al, "Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy" *Neurology*; 78(21):1692-9,2012.
  - 22) Linda J. Stephen, Martin J. Brodie "Management of a first Seizure" *Epilepsia* 49(1): 45-49,2008
  - 23) Iuliano S, Laws E.R, "Management of pituitary tumors in pregnancy" in *Seminars in Neurology*,31(4):423-428,2011
  - 24) Scott CA, Bewley S, Rudd A, Spark P, Kurinczuk JJ,Brocklehurst P et al, " Incidence, risk factors, management and outcomes of stroke in pregnancy" *Obstet Gynecol.* 120 (2Pt 1):318-24,2012
  - 25) Klein J.P, Hsu L. "Neuroimaging during Pregnancy" in *Seminars in Neurology*,31(4):361-373,2011
  - 26) Di Prima FA et al, "Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art" *J Prenat Med* 5(2):41-53,2011
  - 27) Tettenborn B. Stroke and pregnancy. *Neurol Clin*;30(3):913-24,2012.
  - 28) Yurdakok M "Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review" *Turk J Pediatr* 54(3):207-15,2012
  - 29) Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Jr, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors Bart M. Demaerschalk, et al, *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke :A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke*, 2013, DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
  - 30) Patel RK, Fasan O, Arya R. Thrombolysis in pregnancy. *ThrombHaemost*; 90:1216-1217,2003

- 31) Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, McAllen KJ, Schwamm LH, Wechsler LR, et al. "Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy." *Neurology* ;66(5):768-770,2006
- 32) Bousser MG, Crassard I, "Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives" *Thromb Res* 130 Suppl 1:S19-22,2012
- 33) Alwan S, Sadovnick AD, Multiple sclerosis and pregnancy: maternal considerations. *Womens Health (Lond Engl)*;8(4):399-414,2012
- 34) Ramagopalan S, Yee I, Byrnes J, Guimond C, Ebers G, Sadovnick D.  
Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;83:793-795,2012
- 35) Houtchens MK, Kolb CM "Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations" *J Neurol*,2012
- 36) Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Besnahan M, Stam-Moraga M, "Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis", *Neurology* 65(6):802-6,2005
- 37) Weber- Schoendorfer C, Schaefer C, "Multiple sclerosis, immunomodulators and pregnancy outcome: a prospective observational study", *Mult Scler.* 15(9):1037-42,2009
- 38) Hellwig K Haghikia A,Gold R, "Pregnancy and natalizumab:results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment" *Mult Scler*;17(8):958-63,2011
- 39) Hellwig K, Haghikia A,Gold R, "Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany", *Ther Adv Neurol Disord.* 5(5):247-53,2012
- 40) Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*;121(2):129-38,2005.
- 41) Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M "Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104(1):21-5,2002
- 42) Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE, "Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care" *Eur J Neurolo* 14(1):38-43,2007
- 43) Ramirez C, de Seze J, Delrieu O,Stojkovic T, Delalande S, Fourrier F et al, "Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase" *Rev Neurol* 162(3):330-8,2006
- 44) Kranick SM, Mowry EM, Colcher A, Horn S, Golbe LI, "Movement disorders and pregnancy :a review of the literature" *Mov Disord* 25(6):665-71,2010
- 45) Zara G, Codemo V, Palmieri A, Schiff S, Cagnin A, Citton V, et al Neurological complications in hyperemesis gravidarum, *Neurol Sci*;33(1):133-5,2012
- 46) Maia DP, Fonseca PG, Camargos ST, Pfannes C, Cunningham MC, Cardoso F, "Pregnancy in patients with Sydenham's chorea" *Parkinsonism Relat Disord* 18(5):458-61,2012
- 47) Awater C Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, "Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients" *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 162(2):153-9,2012
- 48) Katz A, Sergienko R, Dior U, Wiznitzer A, Kaplan DM, Sheiner E, "Bell's palsy during pregnancy: is it associated with adverse perinatal outcome?" *Laryngoscope* 121(7):1395-8,2011
- 49) Fawale MB et al, "Bell's palsy in pregnant and the puerperium:a report of five cases" *Afr J Med Sci.* 39(2):147-51,2010
- 50) Alvis JS, Hicks RJ, "Pregnancy-induced acute neurologic emergencies and neurologic conditions encountered in pregnancy" *Semin Ultrasound CT MR* 33(1):46-54,2012
- 51) Brozovic G, Sklebar I, Sunko BM, Blagai V, "Neurological disorders in pregnancy" *Acta Med Croatica* 66(1):81-4,2012
- 52) Lu JF, Nightingale CH, "Magnesium sulphate in Eclampsia and Pre-eclampsia:Pharmakokinetic Principles" *Clin Pharmacokinet*; 38(4):305-314,2000
- 53) Kayem G,Mandelbrot L, Haddad B, "Use of magnesium sulfate in obstetrics" *Gynecol Obstet Fertil.*40(10):605-13,2012
- 54) Duley L,Henderson-Smart DJ, Chou D, "Magnesium sulfate versus phenytoin for eclampsia" *Cochrane Database Syst Rev* (10):CD000128,2010
- 55) Duley L,Henderson-Smart DJ, Walker GJ,Chou D, "Magnesium sulfate versus diazepam for eclampsia" *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD000127, 2010

## Επιδημιολογική καταγραφή των ασθενών με κεφαλαλγία στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών της Νευρολογικής κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου κατά τη διετία 2010-2012

*Μπουγέα Αναστασία, Αναγνώστου Ευάγγελος, Παρασκευάς Γεώργιος, Καπάκη Ελισάβετ, Κωνσταντινίδης Βασίλειος, Σταμπουλής Ελευθέριος, Καλφάκης Νικόλαος, Καραρίζου Ευαγγελία*  
Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

### Περίληψη

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης ήταν η καταγραφή των δημογραφικών και διαγνωστικών χαρακτηριστικών 906 ασθενών με κεφαλαλγία που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών της νευρολογικής κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου μεταξύ Ιανουαρίου 2010- Ιανουαρίου 2012. Η κεφαλαλγία τύπου τάσεως ήταν ο πιο συχνός τύπος πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, εν συνεχεία η ημικρανία και η αθροιστική κεφαλαλγία. Σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ της κεφαλαλγίας τάσης και του στρες ως αναφερόμενου εκλυτικού παράγοντα. Η καταγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών και του τύπου της κεφαλαλγίας είναι απαραίτητα για την κατανόηση της επιβάρυνσης της κεφαλαλγίας στην κλινική πράξη των επειγόντων και του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Κρίνεται συνεπώς απαραίτητος ο σχεδιασμός ειδικού πρωτοκόλλου διαχείρισης της κεφαλαλγίας που θα εξασφαλίζει την ταχεία και έγκυρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** αναδρομική μελέτη, πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες, τμήμα επειγόντων περιστατικών, κεφαλαλγία τύπου τάσεως

## Epidemiological study of headaches in the Emergency Department of the Neurological Clinic of the Hospital Eginition during 2010-2012

*Bougea Anastasia, Anagnostou Evangelos, Paraskevas Georgios, Kapaki Elisabeth, Konstantinidis Vassilis, Stamboulis Eleferios, Kalfakis Nikolaos, Kararizou Evangelia*  
Department of Neurology, Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital

### ABSTRACT

The purpose of this retrospective study was to evaluate the demographic and diagnostic characteristics of 906 patients with headache at the emergency department of neurological clinic of Eginition Hospital between January 2010 - January 2012. The tension-type headache was the most common type of primary headache, followed by migraine and cluster headache. We also found a statistically significant relationship between headache and stress. The recording of the epidemiological characteristics of these patients and the type of headache is essential for understanding the burden of headache in clinical practice of emergency and the National Health System. Therefore it is necessary the introduction of a specific protocol headache management which ensure rapid and accurate diagnosis and management of these patients.

**Key words:** retrospective study, primary headache, emergency department, tension-typeheadache



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κεφαλαλγία είναι ένα σχεδόν παγκόσμιας εμφάνισης σύμπτωμα, έχοντας ένα πολυπλοκό και ετερογενές σύνολο αιτιών με αρνητικές ατομικές και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις.[1] Συγχρόνως αποτελεί την πιο συχνή διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας μεταξύ 1-3% των συνολικών προσελεύσεων στα τμήματα των επειγόντων (ΤΕΠ). [2,3] . Συχνά οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια μορφή των συχνότερων πρωτοπαθών κεφαλαλγιών (κεφαλαλγία τάσεως, ημικρανία) επισκέπτονται τα ΤΕΠ επιζητώντας ανακούφιση των συμπτωμάτων τους με επιβάρυνση του κόστους της δημόσιας υγείας.[4] Ωστόσο, αντικειμενικός σκοπός του ΤΕΠ είναι η αρχική κλινική αξιολόγηση και η έγκαιρη διαγνωστική διάκριση μεταξύ των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών –απειλητικών, πολλές φορές, για τη ζωή του ασθενούς- αιτιών κεφαλαλγίας και κατά προτεραιότητα αντιμετώπισή τους.

Παρά τις εκτενείς μελέτες που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν αναφορικά με την επιδημιολογική καταγραφή των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ Νοσοκομείου στην Ελλάδα.[5] Για το λόγο αυτό σχεδιάστηκε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης, κατά την οποία διενεργήθηκε καταγραφή των περιστατικών κεφαλαλγίας που επισκέφθηκαν το ΤΕΠ της νευρολογικής κλινικής του Αιγιντείου Νοσοκομείου, στη διάρκεια δύο ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν τόσο η επιδημιολογική διερεύνηση των περιστατικών όσο και η διαγνωστική αξιολόγηση τους..

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Καταγράφηκαν αναδρομικά, με βάση τα στοιχεία 906 ασθενών με κεφαλαλγία που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών της Νευρολογικής κλινικής του Αιγιντείου Νοσοκομείου σε χρονικό διάστημα 24 μηνών, από Ιανουάριο 2010– Ιανουάριο 2012. Η συλλογή των στοιχείων έγινε με τη χρήση ειδικά διαμορφωμένου πρωτοκόλλου μελέτης το οποίο εκτός από τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών περιελάμβανε και μεταβλητές που αφορούσαν τη διάγνωση του τύπου κεφαλαλγίας, τον τύπο φαρμάκου που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς και αν έκαναν κατάχρηση του. Εκτιμήθηκαν το ιστορικό, η ενδελεχής αντικειμενική νευρολογική εξέταση, ο απεικονιστικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένης της αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου- CT-scan και ο αιματοβιοχημικός έλεγχος. Σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης Κεφαλαλγίας (International Classification of Headache Disorders- ICHD) [6] η διάγνωση που τέθηκε από τους εφημερεύοντες ιατρούς όσον αφορά τις πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες περιλαμβάνει την ημικρανία, την κεφαλαλγία τύπου τάσης (ΚΤΤ) και την αθροιστική κεφαλαλγία. Η διάγνωση της δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας αποδίδεται σε ιογενείς λοιμώξεις, μηνιγγίτιδες, υπαρανοειδείς αιμορραγίες, ψυχιατρικές

**Πίνακας 1. Δημογραφικά δεδομένα και διαγνώσεις των κεφαλαλγικών ασθενών**

Φύλο	Ανδρες Γυναίκες	n (%)
		328 (36,20) 578 (63,80)
Ηλικία (έτη) (±sd)		41,57 (16,31)
Τόπος καταγωγής	Ελλάδα Ευρώπη Ασία Αμερική	701 (77,40) 161 (17,80) 42 (4,60) 2 (0,20)
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος Άγαμος Διαζευγμένος Χήρος Ζει μόνος	494 (54,50) 366 (40,40) 26 (2,90) 18 (2,00) 2 (0,20)
Επίπεδο εκπαίδευσης	Απόφοιτος δημοτικού Απόφοιτος γυμνασίου Απόφοιτος λυκείου Απόφοιτος ΑΕΙ/ΤΕΙ Κάτοχος μεταπτυχιακού/διδακτορικού	65 (7,20) 610 (67,30) 143 (15,80) 87 (9,60) 1 (0,10)
Εργασιακή κατάσταση	Δημόσιος υπάλληλος Ιδιωτικός υπάλληλος Ελεύθερος επαγγελματίας Φοιτητής/μαθητής Άνεργος Συνταξιούχος Οικιακά	143 (15,80) 327 (36,10) 118 (13,00) 31 (3,40) 150 (16,60) 42 (4,60) 95 (10,50)
Τύπος κεφαλαλγίας	Κεφαλαλγία τάσης (χρόνια ή επεισοδιακή) Ημικρανία Αθροιστική κεφαλαλγία Δευτεροπαθής NOS	386 (42,60) 183 (20,20) 15 (1,70) 155 (17,10) 167 (18,40)
Φαρμακευτική αγωγή	Κοινά αναλγητικά Αντιημικρανικά Αντικαταθλιπτικά Καμία	767 (84,70) 97 (10,70) 18 (2,00) 24 (2,60)
Κατάχρηση φαρμάκων	Ναι Όχι	755 (83,30) 151 (16,70)
Ύφεση κεφαλαλγίας με τη φαρμ. αγωγή	Ναι Όχι Μερική ύφεση	417 (46,00) 446 (49,20) 43 (4,70)

κές διαταραχές και κατανάλωση αλκοόλ. Όταν η κεφαλαλγία δεν μπορεί να ταξινομηθεί ούτε πρωτοπαθής ούτε δευτεροπαθής τότε χαρακτηρίζεται ως κεφαλαλγία χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (not otherwise specified NOS). Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της ηθικής δεοντολογίας όπως αυτές απορρέουν από τη διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από

**Πίνακας 2. Απόλυτη και σχετική συχνότητα του στρες ως αναφερόμενου εκλυτικού παράγοντα στους διάφορους τύπους της κεφαλαλγίας.**

Τύπος κεφαλαλγίας	Στρες ως εκλυτικός παράγοντας	
	Ναι	Όχι
<b>Τάσης</b>	359 (93,01%)	27 (6,99%)
<b>Ημικρανία</b>	165 (90,16%)	18 (9,84%)
<b>Αθροιστική</b>	10 (66,67%)	5 (33,33%)
<b>NOS</b>	136 (81,44%)	31 (18,56%)

την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με περιγραφικές στατιστικές μεθόδους, με τη δοκιμασία  $\chi^2$  του Pearson, τον έλεγχο Kruskal-Wallis για τη διαφορά των μέσων τιμών μεταξύ περισσότερων από δύο ομάδων, καθώς και με μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος StataSE (V. 10, Data Analysis and Statistical Software, StataCorp LP, Texas, USA; 2009).

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε σύνολο 5988 προσελεύσεων στο ΤΕΠ της Νευρολογικής κλινικής του Αιγιντείου Νοσοκομείου κατά το χρονικό διάστημα Ιανουαρίου 2010-Ιανουαρίου 2012 καταγράφηκαν 906 άτομα με προεξάχον σύμπτωμα κεφαλαλγίας που αποτελούν το 15,1% του συνόλου όλων των ασθενών.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των κεφαλαλγικών ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 41,57 έτη. ( $\pm 16,31$ ) Η πλειοψηφία τους ήταν γυναίκες με συχνότερη διάγνωση της κεφαλαλγίας τύπου τάσης (42,9%), εν συνεχεία η ημικρανία (22,49%). Στους άνδρες συχνότερη ήταν η κεφαλαλγία τύπου τάσης (42,07%) ενώ δεύτερη κατά συχνότητα η κεφαλαλγία χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (16,5%).

Οι διαγνώσεις των διαφόρων τύπων κεφαλαλγίας φαίνονται στον πίνακα 1. Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες αποτελούν το 64,5% του συνόλου των ασθενών, με συχνότερη διάγνωση της κεφαλαλγίας τύπου τάσης (42,60%) και ακολουθεί η ημικρανία (20,20%). Η κεφαλαλγία χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS) αποτελεί την τρίτη συχνότερη διάγνωση (18,40%) και έπονται οι δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες (17,1%).

Η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρει κατάχρηση φαρμάκων (λήψη για περισσότερες από 15 συνολικά ημέρες το μήνα) κυρίως απλών αναλγητικών (84,70%), αντιημικρανικών (10,7%), αντικαταθλιπτικών (2%) χωρίς ύφεση της κεφαλαλγίας (49,20%). Αξιοσημείωτο είναι ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή. Το 93,3% των ασθενών με κεφαλαλγία τάσης και το 90% με ημικρανία αναφέρουν

ότι τα επεισόδια κεφαλαλγίας εκλύονται κατόπιν έντονου στρες (πίνακας 2)

Ο στατιστικός έλεγχος με το  $\chi^2$  του Pearson κατέδειξε στατιστικά σημαντική, πιθανώς αιτιολογική, σχέση μεταξύ της κεφαλαλγίας τάσης και του στρες ως εκλυτικού παράγοντα ( $p < 0,001$ ). Οι ασθενείς που δεν αναφέρουν στρες έχουν 59% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν κεφαλαλγία τάσης (odds ratio = 0,41, ΔΕ 0,26, - 0,65,  $p < 0,001$ ).

Εφόσον οι ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης αποτελούν την πλειοψηφία του δείγματος θελήσαμε να ελέγξουμε αν έκαναν μεγαλύτερη κατάχρηση σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Οι ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης δεν έκαναν κατάχρηση φαρμάκων περισσότερο από τους ασθενείς με τους υπόλοιπους τύπους κεφαλαλγίας ( $p = 0,092$ ). Ο τύπος φαρμάκου που χρησιμοποιούσαν περισσότερο όλοι οι ασθενείς ήταν τα κοινά αναλγητικά ( $p < 0,001$ ).

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με κεφαλαλγία ανέρχονται στο 15,1% του συνόλου των ασθενών που επισκέφθηκαν τα ΤΕΠ του Αιγιντείου Νοσοκομείου κατά τη χρονική περίοδο 2010-2012. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με ανάλογες μελέτες [5,7] ασθενών με κεφαλαλγία που διεξήχθησαν στο χώρο των ΤΕΠ.

Σε αντίθεση όμως με τις μελέτες [5-14], η κεφαλαλγία τύπου τάσης είναι η πιο συχνή διάγνωση πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας και ακολουθούν η ημικρανία, οι δευτεροπαθείς κεφαλαλγίες, η αθροιστική κεφαλαλγία και οι κεφαλαλγίες χωρίς ειδικούς χαρακτήρες. Σε όλες τις προηγούμενες μελέτες η ημικρανία αποτελεί την συχνότερη διάγνωση πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας στα ΤΕΠ σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 15-63,5%. [7-13] Θεωρούμε ότι αυτό είναι ενδεικτικό μιας « κατάχρησης των ΤΕΠ», όπου ασθενείς με χρόνιες κεφαλαλγίες προσέρχονται στα ΤΕΠ για την επίλυση του προβλήματος υγείας τους αντί της πολύμηνης αναμονής για ένα ραντεβού στα εξωτερικά ιατρεία κεφαλαλγίας. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μεγάλο φόρτο εργασίας για τους εφημερεύοντες νευρολόγους και συνακόλουθη υπο ακόμη και λανθασμένη διάγνωση της κεφαλαλγίας. [15]

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε την διάγνωση της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας έναντι της δευροπαθούς αιτιολογίας. Στην διεθνή βιβλιογραφία η συχνότητα της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας κυμαίνεται σε υψηλά ποσοστά στο χώρο των ΤΕΠ, [16,17] ενώ σε άλλες μελέτες η επίπτωση της δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας ανέρχεται σε 22,1% [5], 25% [17] και 41,3% [7]. Επιπλέον σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, η κεφαλαλγία NOS κυμαίνεται μεταξύ 33,3-59% [4,10,12]. Τα αντιφατικά αυτά ευρήματα των διαφόρων ερευνών αντικατροπίζουν τη δυσκολία της ορθής διάγνωσης του τύπου της πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας σε επίπεδο των ΤΕΠ όπου θα ήταν αρκετή η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς – δευ-

τεροπαθούς αιτιολογίας για την έγκαιρη αντιμετώπιση τους. Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να αξιολογήσει αν οι διαγνώσεις ικανοποιούν τα κριτήρια της Διεθνούς Ταξινόμησης Κεφαλαλγίας, δεδομένου ότι τα περισσότερα από τα αρχεία των ασθενών δεν περιέχουν αρκετές πληροφορίες για την ακριβή ταξινόμηση των κεφαλαλγιών. Μελέτη των Friedman και συνεργατών [17] δείχνει ότι ιατροί του τμήματος επειγόντων δεν χρησιμοποιούν το σύστημα ταξινόμησης ICHD για τη διάγνωση της κεφαλαλγίας. Ωστόσο οι Βο και συνεργάτες [18] υποστηρίζουν ότι η αρχική διάκριση δεν θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε κλινικά κριτήρια τονίζοντας τη σημασία του νευροαπεικονιστικού παρακλινικού ελέγχου όπου κρίνεται απαραίτητη.

Στη μελέτη μας η αναλογία γυναικών προς ανδρών είναι 2:1 που συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών.[8,9] Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών με ίση συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων δεν προκαλεί έκπληξη ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του φύλου στην εμφάνιση πρωτοπαθών κεφαλαλγιών.

Εκείνο όμως το εύρημα της μελέτης της που αξίζει την προσοχή μας αποτελεί την σημαντική στατιστικά σχέση ανάμεσα στην κεφαλαλγία τάσης και του στρες ως εκλυτικού παράγοντα, καθώς δεν έχει αναδειχθεί μέχρι τώρα βιβλιογραφικά στις αντιστοιχες μελέτες στο χώρο των ΤΕΠ. Μεταξύ των πολυπληθών προδιαθεσικών παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί όπως, ακατάλληλα γεύματα, διαταραχές του ύπνου, ελλιπή σωματική άσκηση, το στρες είναι ο πιο κοινός, αλλά η σχέση αιτίου-αιτιατού δεν είναι σαφής. Σε έρευνα των Kaupak και συνεργατών [19] το 43,7% με κεφαλαλγία τύπου τάσης ανέφεραν ένα ή περισσότερα στρεσογόνα γεγονότα πριν την έναρξη της κεφαλαλγίας. Αυξημένη αλγαισθησία στους τεταμένους μύες μπορεί να είναι η πρωταρχική αιτία της κεφαλαλγίας, που ευνοείται από μια κεντρική προσωρινή αλληλαγή στον έλεγχο του πόνου λόγω στρες. [20] Μακροπρόθεσμη ευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων και η μειωμένη δραστηριότητα του ενδογενούς αντιαλγαισθητικού συστήματος οδηγούν στη χρόνια ΚΤΤ και του φαύλου κύκλου επεισοδίων κεφαλαλγίας μέσω και των διαταραγμένων ανασταλτικών μηχανισμών του πόνου. [21] Στα πλαίσια της μετατροπής αυτής, μελέτες δείχνουν τη συσχετίση της με την επακόλουθη κατάχρηση των κοινών αναλγητικών και του φαύλου κύκλου της επαγόμενης εξ αναλγητικών κεφαλαλγίας. [22] Στην μελέτη μας, οι ασθενείς με κεφαλαλγία τάσης αν και δεν έκαναν μεγαλύτερη κατάχρηση φαρμάκων σε σχέση με τους υπόλοιπους τύπους κεφαλαλγίας χρησιμοποιούσαν περισσότερο τα κοινά αναλγητικά, ώστε κρίνεται απαραίτητος μελλοντικός σχεδιασμός παρεμβατικών προγραμμάτων για την πρόληψη της μετατροπής αυτής.

#### ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρώτον, πρόκειται για μια ενδονοσοκομειακή με-

λέτη και τα δεδομένα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό του επιπολασμού των πρωτοπαθών κεφαλαλγιών στον γενικό πληθυσμό. Δεύτερον, ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης βασίζεται στις καταγραφές των ασθενών του ΤΕΠ, όπως πραγματοποιήθηκαν εξαρχής από τους εφημερεύοντες ιατρούς σε συνθήκες εντατικής εργασίας και επομένως ενδέχεται να είναι ελλιπή. Επίσης, στην μελέτη αυτή συσχετίσαμε πολύ περιορισμένο αριθμό δημογραφικών χαρακτηριστικών και των διαφόρων τύπων κεφαλαλγίας. Αν και οι συσχετίσεις των μορφών κεφαλαλγίας με διάφορους εκλυτικούς παράγοντες (π.χ. λήψη φαρμάκων, στρες) παρέιχαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα στην παρούσα μελέτη, τα ίδια επιδημιολογικά στοιχεία θα μπορούσαν να έχουν συσχετιστεί ποικιλοτρόπως (π.χ. σχέση μεταξύ εκδήλωσης κεφαλαλγίας τάσης και ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης).

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε για πρώτη φορά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κεφαλαλγία και του στρες ως αναφερόμενου εκλυτικού παράγοντα, σε ασθενείς που προσήλθαν στο χώρο των ΤΕΠ. Τονίζεται ότι η αποστολή του ΤΕΠ εστιάζει κυρίως στην αρχική εκτίμηση των ασθενών, τη διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς - δευτεροπαθούς κεφαλαλγίας και όπου υπάρχει αμφιβολία ή νευρολογικό έλλειμμα να γίνεται περαιτέρω νευροαπεικονιστικός έλεγχος και εισαγωγή σε νευρολογικό τμήμα για περαιτέρω διερεύνηση. Προς αυτή την κατεύθυνση, προτείνεται η δημιουργία ειδικού πρωτοκόλλου διαχείρισης της κεφαλαλγίας που θα εξασφαλίζει την ταχεία και έγκυρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών που προσέρχονται στα ΤΕΠ. Καθίσταται απαραίτητη η επαναδιοργάνωση των ειδικών ιατρείων κεφαλαλγίας για την αποφόρτιση των ΤΕΠ από τα περιστατικά με χρόνια μορφή πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας. Σχεδιασμός μελλοντικών ερευνών που θα συσχετίσουν τις διάφορες μορφές της κεφαλαλγίας και άλλους εκλυτικούς παράγοντες που αναγκάζουν τους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια κρίνεται απαραίτητος.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Stovner L.J., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A., Steiner T., Zwart J.A., The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27:193-210, 2007.
- 2) De Carli G.F., Fabbri L., Cavazzuti L., Roncolato M., Agnello V., Recchia G., The epidemiology of migraine: a retrospective study in Italian emergency departments. *Headache* 38(9):697-704, 1998.
- 3) Morgenstern L., Huber C.H., Luna-Gonzales H., Saldin K.R., Grotta J.C., Shaw S.J., Knudson L., Frankowski R.F. Headache in the emergency department. *Headache* 41:537-541, 2001

- 4) Maizels M. Health resource utilization of the emergency department headache "repeater" *Headache*;42(8):747-53, 2002.
- 5) **Dermitzakis E.V.**, Georgiadis G., Rudolf J., Nikiforidou D., Kyriakidis P., Gravas I., Bouziani C., Tsiptsios I., ***Headache patients in the Emergency Department of a Greek tertiary care hospital.*** *Journal of Headache and Pain* 11:123-128, 2010.
- 6) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24:9–160, 2004.
- 7) Relja G., Granato A., Capozzoli F., Maggiore C., Catalan M., Pizzolato G., Zalukar W., Livia V, Gregorutti S., Zorzon M., Nontraumatic headache in the Emergency Department: a survey in the province of Trieste. *J Headache Pain* 6:298–300, 2005.
- 8) Fodden D.I, Petafield R.C., Milsom P.L., Beware the patient with a headache in the accident and emergency department. *Arch Emergency Med* 6:7–12, 1989.
- 9) Goldstein J.N., Camargo C.A., Pelletier A.J., Edlow J.A., Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia* 26:684–690, 2006.
- 10) Ruiz F.B., Santos M.S., Siqueira H.S., Cotta U.C., Clinical features, diagnosis and treatment of acute primary headaches at an emergency center: why are we still neglecting the evidence? *Arq Neuropsiquiatr* 65:1130–1133, 2007.
- 11) Blumenthal H.J., Weisz M.A., Kelly K.M., Mayer R.L., Blonsky J., Treatment of primary headache in the emergency department. *Headache* 43:1026–1031, 2003.
- 12) De Carli G.F., Fabbri L., Cavazzuti L., Roncolato M., Agnello V., Recchia G., The epidemiology of migraine: a retrospective study in Italian emergency departments. *Headache* 38(9):697–704, 1998.
- 13) Sahai-Srivastava S., Desai P., Zheng L., Analysis of headache management in a busy emergency room in the United States. *Headache* 48:931–938, 2008.
- 14) Morgenstern L., Huber C.H., Luna- Gonzales H., Saldin K.R., Grotta J.C., Shaw S.J., Knudson L., Frankowski R.F., Headache in the emergency department. *Headache* 41:537–541, 2001.
- 15) Edlow J. A., Caplan, L. R. "Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage," *The New England Journal of Medicine*; 342, (1),29–36, 2000.
- 16) Querzani P, Grimaldi D, Cevoli S, Begliardi C, Rasi F, Cortelli P Headache: clinical governance in health care management in the emergency department. *Neurol Sci* 27:203–205, 2006.
- 17) Friedman B.W., Hochberg M.L., Esses D., Grosberg B., Corbo J., Toosi B., Meyer R.H., Bijur P.E., Lipton R.B., Gallagher E.J., Applying the International Classification of Headache Disorders to the emergency department: an assessment of reproducibility and the frequency with which a unique diagnosis can be assigned to every acute headache presentation. *Ann Emerg Med* 49(4): 409–419, 2007.
- 18) Bø S.H., Davidsen E.M., Gulbrandsen P., Dietrichs E., Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol* 15:1293–1299, 2008.
- 19) Kaynak Key F. N., Donmez, S., Tuzun, U., Epidemiological and clinical characteristics with psychosocial aspects of tension-type headache in Turkish college students. *Cephalalgia*, 24, 669–674, 2004.
- 20) Milanov I, Bogdanova D. Pain and tension-type headache: a review of the possible pathophysiological mechanisms. *J Headache Pain* 5:4–11, 2004.
- 21) Mork H., Ashina M., Bendtsen L., et al., Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia*, 24(6): 466–75, 2004.
- 22) Meskunas C.A., Tepper S.J., Rapoport A.M., Sheftell F.D., Bigal M.E., Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*, 46:766-772, 2006.

δραστηριότητες  
συνεργατικά  
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...



ΠΡΟΛΟΓΟΣ  
νευρολογικά  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ  
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

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

**Σάββατο 26 Ιανουαρίου 2013**

**Ξενοδοχείο «Mediterranean Palace»**

**Θεσσαλονίκη**

**Πρόγραμμα**

**Θέμα: «Πολυνευροπάθειες»**

**Συντονιστές:**

**Ι. Μαυρομάτης, Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ, Β' Νευρολογική Κλινική Νοσοκομείο  
«ΑΧΕΠΑ»**

**Γ. Γεωργιάδης, Συντονιστής-Διευθυντής, Περ.Γεν. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Ιπποκράτειο»**

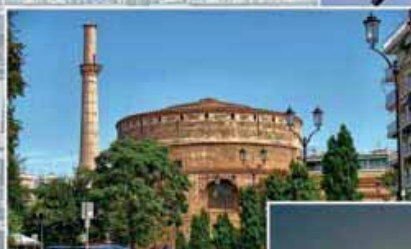
- 09.30 **Αυτοάνοσες νευροπάθειες – Ανοσολογική βάση της θεραπευτικής**  
Κ. Κυλιντηρέας  
Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Παν/μίου Αθηνών, Νοσοκομείο  
«Αιγινήτειο»
- 10.00 **Διαγνωστική κλινική και νευροφυσιολογική προσέγγιση**  
Γ. Γεωργιάδης  
Συντονιστής-Διευθυντής, Περ.Γεν. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»
- 10.30 **Διάλειμμα - Καφές**
- 11.00 **Θεραπευτική προσέγγιση στην καθημερινή κλινική πράξη**  
Μ. Αρναούτογλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Α.Π.Θ., Α' Νευρολογική  
Κλινική Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»
- 11.30 **Παρουσίαση Περιστατικών**  
Ι. Μαυρομάτης, Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ, Β' Νευρολογική Κλινική  
Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

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



# 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων

20-23 Ιουνίου 2013, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Porto Palace



**Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία**

Αλκμάνος 10, 11528 Αθήνα

Τηλ.: 2107247056, fax: 2107247556

Email: [info@jneurology.gr](mailto:info@jneurology.gr)



## Θεματολογία Συνεδρίου

### Πέμπτη 20 Ιουνίου 2013

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Νόσος Parkinson, Όγκοι Εγκεφάλου, Σκλήρυνση Κατά Πλάκας, Νοσηλευτικές Στρογγυλές Τράπεζες, Τελετή Έναρξης

### Παρασκευή 21 Ιουνίου 2013

Άνοια, Επιληψία, Μυασθένεια, Συγκοπικά Επεισόδια, Υδροκέφαλος, Δορυφορικά Συμπόσια και Ομιλίες

### Σάββατο 22 Ιουνίου 2013

Κεφαλαλγία, Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Δορυφορικά Συμπόσια και Ομιλίες

### Κυριακή 23 Ιουνίου 2013

Βήμα των Νέων Νευρολόγων, Βράβευση Εργασιών, Τελετή Λήξης

## High Lights Συνεδρίου

- MRI Tractography
- From Genes to Function: HLAs & MS
- Neuro-intensive Care

## Σημαντικές Ημερομηνίες

Ημερομηνία λήξης υποβολής περιλήψεων εργασιών: **15 Απριλίου 2013**  
Γνωστοποίηση αποδοχής εργασιών: **15 Μαΐου 2013**



## 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων

20-23 Ιουνίου 2013, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο Porto Palace

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ



HELLENIC  
NEUROLOGICAL  
SOCIETY

### Δικαίωμα Συμμετοχής

Κατηγορία	Μέχρι 18/03/2013	Μετά τις 18/03/2013 έως και την επιτόπου εγγραφή
Ειδικοί Ιατροί	200€	220€
Ειδικευόμενοι	100€	120€
Νοσηλεύτες/τριες - Φοιτητές*	Δωρεάν	Δωρεάν

\* Αφορά μόνο τους προπτυχιακούς φοιτητές με την επίδειξη της φοιτητικής τους ταυτότητας. Δεν ισχύει για τους μεταπτυχιακούς φοιτητές.

Για να συμπληρώσετε και να αποστείλετε το δελτίο συμμετοχής και διαμονής, παρακαλούμε όπως επισκεφτείτε την ιστοσελίδα:  
[www.globalevents.gr](http://www.globalevents.gr)

### Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (CME)

Στο Συνέδριο θα χορηγηθούν μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης αμοιβαία αναγνωρίσιμα από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο.

### Πιστοποιητικό Συνεδρίου

Σύμφωνα με τη νέα εγκύκλιο του ΕΟΦ για την παραλαβή του πιστοποιητικού απαιτείται η παρακολούθηση του 60% του συνολικού χρόνου του επιστημονικού προγράμματος. Θα υπάρχει σύστημα bar code.

### Γραμματεία Συνεδρίου

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε να επικοινωνήσετε με τη γραμματεία του Συνεδρίου:



[www.globalevents.gr](http://www.globalevents.gr)

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55535 Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734 • Fax: 2310 247746

Email: [info@globalevents.gr](mailto:info@globalevents.gr)

Αθήνα: Παλαιολόγου Μπενιζέλου 6, 10556, Αθήνα  
Τηλ.: 210 3250260 • Fax: 210 3259999

Email: [athens@globalevents.gr](mailto:athens@globalevents.gr)

Communications of the European Neurological Society  
January 2013 • <http://www.ensinfo.org/>



## Topics

- [I. The latest News on the Joint Congress EFNS-ENS in Istanbul 2014](#)
- [II. Join the General Assembly of the European Academy of Neurology \(EAN\) by Applying Now!](#)
- [III. Abstract Submission Deadline for 23<sup>rd</sup> ENS Meeting: 18 January 2013](#)
- [IV. Preliminary Programme and Abstract Submission Procedure for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona Now Online](#)
- [V. Junior Neurologist Poster Chair Opportunity at the 2013 ENS Meeting in Barcelona](#)
- [VI. 5<sup>th</sup> European Board Examination in Neurology](#)
- [VII. 'Young Neurologist in Training Offer' Deadline Is: 16 January 2013 for Attendance to Barcelona Meeting](#)
- [VIII. Travel Grant to Attend 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona, Spain](#)
- [IX. International Essential Tremor Foundation \(IETF\) Request for Proposals](#)
- [X. Ebrain: Building and Expanding the Educational Future\\*](#)
- [XI. 1<sup>st</sup> Joint ENS-ESO Knowledge Exchange Programme in Hyderabad, India\\*](#)

### I. The latest News on the Joint Congress EFNS-ENS in Istanbul 2014

The European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the European Neurological Society (ENS) are very pleased to announce their upcoming Joint Congress in 2014. The congress will take place at the Istanbul Congress Centre and start on Saturday 31 May and end on Tuesday 3 June 2014. We have planned a scientifically and socially high-level programme. [More »](#)  
[Top](#)

### II. 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](#)

### III. 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 IV.

[Top](#)

#### **IV. 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 be available on this website. [More »](#)

[Top](#)

#### **V. 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](#)

#### **VI. 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](#)



#### **VII. '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](#)

#### **VIII. 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:

18 January 2013. [More »](#)

[Top](#)

### **IX. International Essential Tremor Foundation (IETF) Request for Proposals**

The IETF is receptive to receiving proposals for grants addressing the nosology, etiology, pathogenesis, treatment or other topics relevant to essential tremor (ET). The aim is to stimulate inquiry into this poorly understood clinical disorder and to provide support to projects that are innovative and give promise of receiving more substantial support from NIH and/or other sources if sufficient preliminary information can be obtained from projects supported by the IETF. [More](#)

»  
[Top](#)

### **X. Ebrain: Building and Expanding the Educational Future\***

**ebrain** (<http://www.ebraininc.com/>), the unique online e-learning resource for trainees and trainers in the neuroscience continues to expand and improve the quality of its educational programme following very positive reviews at the launch[1]. Individual access is part of your ENS membership. At the end of the first year, over 550 lessons were live online, and there are over 5,500 users now registered. Phase 2 of the development sees a range of exciting new online initiatives for ebrain members to enjoy, including: [More »](#)

[Top](#)

### **XI. 1<sup>st</sup> Joint ENS-ESO Knowledge Exchange Programme in Hyderabad, India\***

It is a great pleasure for me to report on a very successful symposium that was held in Hyderabad, India, on 3-4 November 2012. The symposium was the 1<sup>st</sup> joint ENS (European Neurological Society) – ESO (European Stroke Organisation) Knowledge Exchange Program. The program consisted of three topics: stroke, epilepsy and peripheral neuropathies. [More »](#)

[Top](#)



## Communications of the European Neurological Society

February 2013 • <http://www.ensinfo.org/>



### Topics

- ➔ [I. Initial Programme for EFNS/ENS Joint Congress in Istanbul Now Online](#)
- ➔ [II. Join the General Assembly of the European Academy of Neurology \(EAN\) by Applying Now!](#)
- ➔ [III. Inauguration of Professor Claudio Bassetti as President of the ENS](#)
- ➔ [IV. Strong Response to 'Call for Abstracts' for the Barcelona Meeting](#)
- ➔ [V. Early Registration Fee Deadline for Barcelona Meeting](#)
- ➔ [VI. Hotel Accommodations in Barcelona](#)
- ➔ [VII. Preliminary Programme for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona Now Online](#)
- ➔ [VIII. High Response to 'Young Neurologist in Training Offer'](#)
- ➔ [IX. 5<sup>th</sup> European Board Examination in Neurology](#)
- ➔ [X. ENS Fellowship Stipends 2014: 1<sup>st</sup> Deadline 16 May 2013](#)

#### I. Initial Programme for EFNS/ENS Joint Congress in Istanbul Now Online

We are happy to inform you that a list of Symposia, Teaching Courses, Focused Workshops and Special Sessions that are scheduled for the EFNS/ENS Joint Congress of Neurology in Istanbul, Turkey, 31 May - 3 June 2014, is now online. Please browse to the website:

<http://www.jointcongressofeuropenneurology.org/>, in order to view the initial programme of this joint meeting of the two societies.

[Top](#)

#### II. 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](#)

#### III. Inauguration of Professor Claudio Bassetti as President of the ENS

Professor Claudio Bassetti of Bern, Switzerland, President-elect of the ENS, will assume office in a ceremony on Saturday, 8 June 2013, during the 23<sup>rd</sup> Meeting of the ENS in Barcelona, Spain. His inauguration as President will take place at The Fira Barcelona, Gran Via Convention Centre prior to the start of the *Presidential Symposium* of this Meeting, entitled: *Sleep for the brain, by the brain*. Professor Bassetti succeeds Professor Heinz Reichmann of Dresden, Germany, as President of the Society, and will occupy the office of President until the next Meeting of the European Neurological Society, which will take place at the EFNS/ENS Joint Congress of Neurology in Istanbul, Turkey, 31 May - 3 June 2014. [More »](#)

[Top](#)

#### IV. Strong Response to ‘Call for Abstracts’ for the Barcelona Meeting

The 23<sup>rd</sup> ENS meeting, which will take place in Barcelona from 8-11 June 2013, received an extraordinarily large number of abstract submissions. With more than 930 abstracts in 23 topics, it is one of the highest number of abstracts ever submitted to an ENS meeting. These abstracts will also make a contribution to an outstanding scientific programme at this year’s meeting. Register now in order to assure your attendance at this highly promising congress, and to profit from the early registration fee, as well as a wide choice of hotel accommodations of various price categories.

[Top](#)

#### V. Early Registration Fee Deadline for Barcelona Meeting

Start your congress preparations now and benefit from a **reduced registration fee until 20 March 2013**. You can find all registration information on the congress website [www.congrex.ch/ens2013](http://www.congrex.ch/ens2013).

[Please click here to register online.](#)

[Top](#)

#### VI. Hotel Accommodations in Barcelona

Accommodation in hotels of various price categories in Barcelona have been reserved up to **20 March 2013**.

Reservations for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona, Spain, can be booked via the ENS Congress Website at [www.congrex.ch/ens2013](http://www.congrex.ch/ens2013), go to [Organise your Attendance](#). Subsequently click [Hotel Bookings](#). For online booking refer to the title [Online Bookings](#). [More »](#)

[Top](#)

#### VII. Preliminary Programme for the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona Now Online

The Preliminary Programme 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 be available on this website. [More »](#)

[Top](#)

#### VIII. High Response to ‘Young Neurologist in Training Offer’

The ENS is proud to announce that it received a high response to its ‘Young Neurologists in Training Offer’. The ‘Offer’ represents a grant to support young neurologists to attend the 23<sup>rd</sup> ENS Meeting in Barcelona, Spain, 8-11, June 2013. The grant includes: Free congress registration, Free admission to 3 half-day teaching courses and Free accommodation from Saturday to Wednesday for attendance to this congress. The ENS is pleased that many young neurologists are enthusiastically interested in attending this Annual Meeting of the Society.

[Top](#)

### IX. 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](#)

### X. ENS Fellowship Stipends 2014: 1<sup>st</sup> Deadline 16 May 2013

A research opportunity is waiting to be taken if you have an experimental or clinical project in neurology of your own design, and would like to carry it out during the year 2014. Capitalise on this unique chance by applying for a scholarship granted by the programme *ENS Fellowship Stipends 2014*. The first deadline for application is **16 May 2013**. [More »](#)

[Top](#)

**2013**
**• 2-3 Φεβρουαρίου 2013**
**ΘΕΜΑΤΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ**

Συνεδριακό και Πολιτιστικό Κέντρο του  
Πανεπιστημίου Πατρών  
E-mail: [cpr@pat.forthnet.gr](mailto:cpr@pat.forthnet.gr)  
[www.cprconferences.gr](http://www.cprconferences.gr)

**• 6-9 Μαρτίου 2013**
**3ο ΜΟΝΟΘΕΜΑΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Αθήνα**

Ξενοδοχείο: «Royal Olympic»  
E-mail: [psych@psych.gr](mailto: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](mailto: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)

**• 30 Μαρτίου, 2013**
**5Η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ  
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ Γ.Ν.Π.  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»  
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ & ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ  
ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ**

Πάτρα  
Τηλ: 2610 227907  
Fax: 2610 227909  
Email: [andargyriou@yahoo.gr](mailto:andargyriou@yahoo.gr)

**• 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](mailto:mednet@mednet.gr)  
[www.iea.gr](http://www.iea.gr)

**• 25-27 Μαΐου 2013**
**EPILEPSY RESEARCH EUROPE**

Dublin  
<http://www.epilepsyresearcheurope.org>

**• 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)



Spring 2014

• **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)

• **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, Congress Secretariat

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>

• **18-20 Οκτωβρίου, 2013**  
**8ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ**

Θεσσαλονίκη

Electra Palace

• **Spring 2014**  
**17th CONGRESS OF THE EUROPEAN  
FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES**  
Istanbul, Turkey